

알츠하이머병과 혈관성치매에서의 고감도 C반응성단백의 임상적 의의

왕민정 · 임은예 · 김영도
송인욱 · 정성우 · 양영순*

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
보훈공단 중앙보훈병원 신경과*

Received: October 9, 2012
Revision received: October 9, 2012
Accepted: November 12, 2012

Address for correspondence

In-Uk Song, M.D.
Department of Neurology, Incheon St. Mary's
Hospital, The Catholic University of Korea,
56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu,
Incheon 403-720, Korea
Tel: +82-32-280-5010
Fax: +82-32-280-5244
E-mail: siuy@cmcnu.or.kr

A Clinical Significance of High-Sensitivity C-reactive Protein Level in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia

Min-Jeong Wang, M.D., Eun-Ye Lim, M.D., Young-Do Kim, M.D., In-Uk Song, M.D.,
Sung-Woo Chung, M.D., Young-Soon Yang, M.D.*

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Department of Neurology*,
Veterans Hospital, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Background: There is increasing evidence about inflammatory processes in the development of dementia. Therefore, inflammation has been believed to play a pivot role in cognitive decline, Alzheimer's disease (AD), and vascular dementia. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a sensitive systemic marker of inflammation, and increased levels of hs-CRP are associated with inflammatory reactions. It is important to identify modifiable risk factors, which could be used in preventing or delaying the onset of dementia. Therefore, we studied to clarify a clinical role of hs-CRP in AD and VaD. **Methods:** This study population consisted of a sample of 102 patients with dementia (54 patients of AD and 48 patients of VaD) and 91 controls. We have investigated hs-CRP levels and cognitive function of each group. Cognitive function was evaluated with Mini-Mental State Examination (MMSE), Global Deterioration Scale (GDS), Clinical Dementia Rating (CDR) with Sum of Box and Activities of Daily Living (ADL). **Results:** All subjects with dementia showed higher hs-CRP levels than subjects without dementia. But, there was no significant difference of hs-CRP levels between patients with AD and those with VaD. The odds ratio of patients with AD and VaD by hs-CRP is 2.250 (95% CI 1.670-3.032) for Alzheimer's disease and 4.0 (95% CI 2.451-6.529) for vascular dementia. **Conclusions:** The result of our study suggests the presence of inflammatory activity is related with dementia, not only AD known to degenerative disease but also VaD associated with cerebrovascular disease. However, we could suggest that dementia with cerebrovascular lesions is more related with inflammatory activity than AD.

Key Words: Inflammation, High-sensitivity C-reactive protein, Alzheimer's disease, Vascular dementia

서론

뇌혈관 질환의 위험 인자들이 치매의 발병 원인들 중에 흔한 원인 중의 하나로 최근 인식되고 있다. 더욱이 최근 연구들은 고혈압, 동맥경화증, 심방 세동, 당뇨, 비만, 뇌졸중과 같은 혈관성 질환들이 알츠하이머병의 발생에 위험인자로서 보고하고 있다[1-7]. 혈관성 치매는 일반적인 뇌혈관질환과 마찬가지로 고혈압, 당뇨, 고령, 흡연 등 혈관성질환 위험 인자를 가지고 있는 환자에서, 뇌의 대혈관 혹은 소혈관 폐색이 발생하고, 이에 의해 대뇌 피질 혹은 피질하부의 연합 신경 섬유가 파괴되면서 발생한다고 그 기전을 설명하고 있다[8].

이외 염증에 반응하는 대표적인 생체지표로 알려져 있는 고감도 C-반응성 단백질(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)의 증가도 심뇌혈관 질환의 위험인자로 알려져 있다. 따라서 hs-CRP도 다른

뇌혈관질환의 위험인자처럼 인지기능 저하와 연관이 있다고 최근 연구에서는 보고하고 있다[9-14]. 하지만 혈관성 치매와 혈중 hs-CRP 농도의 관계에 대해서는 혈관성 치매가 뇌혈관질환과 같은 맥락을 가지므로 연관성에 대해서 추정되고 있지만 알츠하이머병과 hs-CRP의 관계에 대해서는 아직까지 논쟁이 있는 상태이다. 최근 한 전향적 연구에서는 혈청 hs-CRP의 증가가 알츠하이머병의 발생의 위험인자라는 결과가 보고되었으나, 다른 전향적 연구에서는 혈청 hs-CRP가 알츠하이머병의 발생을 예측할 수 없었다고 보고하고 있다[15, 16]. 더욱이 알츠하이머병을 가진 환자가 혈관성 치매나 경도 인지기능 장애, 우울증을 가진 환자에 보다 더 낮은 혈중 hs-CRP를 보였고, 또 다른 연구에서는 알츠하이머병을 가진 환자에서 hs-CRP가 낮을수록 인지기능 저하가 빠르게 진행된다는 상반되는 결과도 보고되고 있다[17-19].

따라서 본 저자들은 연구를 통해 혈관성 치매 뿐만이 아닌 알츠하이머병에서의 혈중 hs-CRP 농도와와의 연관성 여부를 명확히 하고 치매의 대표적인 상기 두 질환과의 비교를 통하여 염증 반응이 각 치매 유형에 미치는 영향을 분석해보고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2009년 8월 5일부터 2012년 5월 23일까지 본원 신경과 치매 클리닉을 내원한 193명의 환자(여성 102명, 남성 91명)를 대상으로 하였으며, 치매 환자 102명(여성 52명, 남성 50명)과 대조군 91명(여성 50명, 남성 41명)을 선정하였다. 알츠하이머병 환자군은 기억력 감퇴를 주訴로 내원한 환자들로서 이전에 알츠하이머병 치료제 및 기타 내과적 치료제를 복용한 과거력이 없고 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 및 치매에 대한 DSM-IV 진단 기준에 합당한 경우만을 선택하였다. 혈관성 치매를 가진 환자군은 National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)와 DSM-IV 진단기준에 맞고 Hachinski 허혈성 척도 점수 7점 이상인 경우를 선정하였다. 또한 모든 환자군에게 뇌자기공명사진을 시행하여 뇌혈관질환과 같은 뇌의 기질적 병변을 평가하였고, 혈액검사를 통해 인지장애에 영향을 줄 수 있는 갑상선기능이상증, 고혈당증, 저혈당증, 간 또는 신장 기능장애와 같은 대사장애를 가진 환자들은 본 연구에서 제외하였다. 또한 최근에 1개월 이내에 감염, 외상 그리고 수술의 경험을 가진 환자, 내원 당시 체온이 38°C 이상을 보인 경우, 아스피린 같은 비스테로이드성항염증제(Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID)를 복용하고 있는 경우 그리고 최근 1개월 이내 심뇌혈관질환이 발생한 경우도 hs-CRP의 혈중농도에 영향을 줄 수 있어 본 연구에서 제외하였다. 정상 대조군 또한 이전에 어떠한 내과적 질환을 가지지 않고, 상기한 혈액검사상 이상소견을 가지지 않고, 인지저하를 동반하지 않는 경우로써 나이 및 성별을 고려하여 선정하였다. 인지기능검사는 한국형 간이정신상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, MMSE), 임상적 치매 척도(Clinical Dementia Rating, CDR)와 항목별 점수의 합산(Sum of Box of CDR, SOB) 그리고 전반적 퇴화척도(Global deterioration scale, GDS)를 시행하였고, 이중 MMSE 24점 이하면서 CDR 0.5 이상인 환자만을 본 연구에 참여시켰다. 추가적으로 Bathel index를 사용하여 일상생활의 활동 정도(Activities of daily living, ADL)를 평가하였다. 모든 대상군에서 hs-CRP의 혈중농도를 측정하였고 이는 정맥을 통하여 혈액채취를 하여 10분 동안 3,000 rpm으로 원심 분리하여 혈장을 분리

하였다. 혈중 hs-CRP 농도는 latex-enhanced turbidimetric immunoassay (CRP-LATEX II "SEIKEN")을 이용하여 측정하였으며 측정은 제조사의 측정지침을 따랐고 검사 측정 이전에 분리된 혈장은 -70°C를 유지하면서 보관하였다. 이 측정법의 coefficient of variation은 5%이었으며 따라서 정상수치는 0.5 mg/dL 미만인 경우로 정의하였다.

이들 군 간의 통계분석은 연속변수에 대해서는 Mann-Whitney U-test와 Kruskal-Wallis test를 사용하였고, 비연속변수에 대해서는 Fisher's exact test를 사용하여 통계 분석을 하였다. 혈중 hs-CRP 농도를 0.5 mg/dL 미만군과 0.5 mg/dL 이상군으로 분류하여 알츠하이머병과 혈관성 치매에서의 오즈비(Odds ratio)와 95% 신뢰구간을 이변량 로지스틱 분석(binary logistic regression analysis)으로 평가하였다. 또한 혈중 hs-CRP 농도와 각각 치매군에서의 인지기능검사를 통한 치매의 심한 정도와의 상관관계에 대한 분석은 Spearman's rank order correlation을 사용하여 통계의 유의성을 평가하였다. 모든 통계는 SPSS 18.0 버전을 사용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

연구 대상군은 총 193명으로 남성이 47% ($n=91$)를 차지하였다. 치매 환자는 102명이었으며, 알츠하이머병 54명(남성 50%), 혈관성 치매 48명(남성 48%)으로 분류되었다. 치매환자의 평균연령은 알츠하이머병 77.39 ± 1.62 세, 혈관성 치매 77.19 ± 4.64 였으며, 정상군의 평균연령은 75.61 ± 8.79 로 치매환자보다 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.665$). MMSE 점수는 알츠하이머병 및 혈관성 치매 군이 정상군에 비해서 유의하게 점수가 낮았다(Table 1).

또한 각 군별로 hs-CRP 값을 비교하였을 때, 알츠하이머병(2.53 ± 7.42)과 혈관성 치매(1.39 ± 1.77)군의 hs-CRP값이 정상군(0.074 ± 0.06)에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다($p < 0.001$). 그러나, 알츠하이머병과 혈관성 치매의 혈중 hs-CRP 농도를 비교하였을 때는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.768$) (Fig. 1).

추가로, 이분형 로지스틱 분석은 혈중 hs-CRP에 대한 알츠하이머병 및 혈관성 치매군의 오즈비를 각각 알츠하이머병은 2.250 (95% CI 1.670-3.032), 혈관성 치매는 4.0 (95% CI 2.451-6.529)을 보였다(Fig. 2).

하지만 각각 치매군의 인지기능의 심한 정도와 hs-CRP 혈중 농도와와의 연관성에 대해서는 MMSE, GDS, CDR, SOB 그리고 ADL 모두 의미있는 관련성을 보이지 않았다. 나이와의 연관성에 대해서도 hs-CRP 혈중 농도와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of patients with dementia and without dementia

	AD	VaD	Control	p value
Subject number	54	48	91	
Gender (Man)	27	23	41	0.778
Age	77.39 ± 1.62	77.19 ± 4.64	75.61 ± 8.79	0.665
hs-CRP*	2.53 ± 7.42	1.39 ± 1.77	0.074 ± 0.06	< 0.001
Education (year)	3.78 ± 4.25	5.01 ± 3.61	ND	0.123
MMSE*	16.61 ± 5.56	17.29 ± 7.10	29.13 ± 1.14	< 0.001
CDR	1.09 ± 0.72	1.19 ± 0.96	ND	0.494
Sum of box	6.53 ± 4.70	6.04 ± 6.15	ND	0.096
GDS	4 ± 1.03	4.02 ± 1.39	ND	0.547
ADL	17.13 ± 4.88	15.56 ± 6.03	ND	0.274
HIS	1.25 ± 0.97	8.85 ± 1.22	ND	< 0.001

Values were expressed mean ± standard deviation. *p* values were measured by Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis test. hs-CRP: AD = VaD > Control, MMSE: AD = VaD < control.

*Kruskal-Wallis test was performed.

AD, Alzheimer's disease; VaD, Vascular dementia; ND, not done; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; MMSE, Mini-mental state examination; GDS, Global Deterioration Scale; CDR, clinical dementia scale; SOB, sum of box of CDR; HIS, Hachinski ischemic scale.

Table 2. Relation between hs-CRP and variables in AD and VaD

	Correlation coefficients (AD & VaD)	p value (AD & VaD)
Age	-0.18 & 0.212	0.9 & 0.149
MMSE	-0.114 & 0.2	0.413 & 0.174
GDS	0.245 & 0.094	0.074 & 0.524
CDR	0.244 & 0.05	0.075 & 0.735
SOB	0.266 & 0.042	0.052 & 0.776
ADL	-0.297 & -0.19	0.083 & 0.896

Values are Spearman's rank order correlation coefficients and *p* value.

AD, Alzheimer's disease; VaD, Vascular dementia; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; MMSE, Mini-mental state examination; GDS, Global Deterioration Scale; CDR, clinical dementia scale; SOB, sum of box of CDR; ADL, Activity of daily living.

고 찰

혈중 hs-CRP 농도는 전신적 염증반응을 반영하는 민감한 생체 지표로서 심뇌혈관질환인 동맥경화, 심근경색, 뇌졸중 등의 독립적인 예측인자로 알려져 있다[10, 20]. 본 연구는 hs-CRP 값과 치매환자와의 관련성에 대한 연구로서, 정상 대조군과 혈관성 치매, 알츠하이머병 환자의 혈중 hs-CRP 수치를 비교하였다. 그 결과 알츠하이머 치매군과 혈관성 치매군 모두 정상 대조군에 비해 hs-CRP 혈중 농도가 유의하게 증가하였다. 따라서 이를 통해 전신적 염증반응이 알츠하이머병 및 혈관성 치매와 연관성이 있는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 이에 대한 본 연구의 결과를 보면, 알츠하이머 치매군과 혈관성 치매군 모두에서 인지기능의 심한 정도의 척도인 MMSE, GDS, SOB를 포함한 CDR 그리고 ADL 모두에서 hs-CRP 혈중 농도와 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 따라서 치매의 발병에는 연

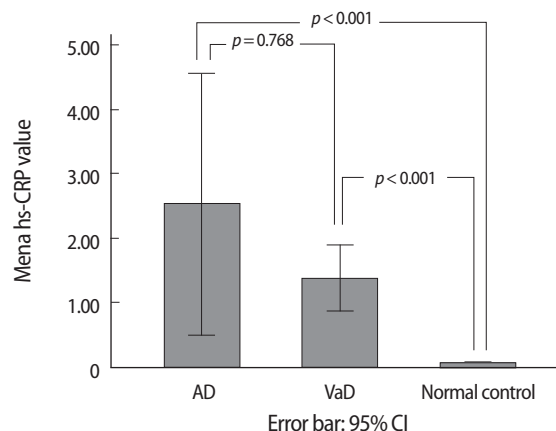


Fig. 1. Mean hs-CRP value of patients with Alzheimer's disease (AD) and Vascular dementia (VaD) compared with normal controls. Mean hs-CRP value of AD and VaD patients are higher than normal controls (AD: 2.53 ± 7.42 , VaD: 1.39 ± 1.77 , Normal control: 0.074 ± 0.06). The differences of hs-CRP value between AD and VaD patients are not significant statistically ($p = 0.768$).

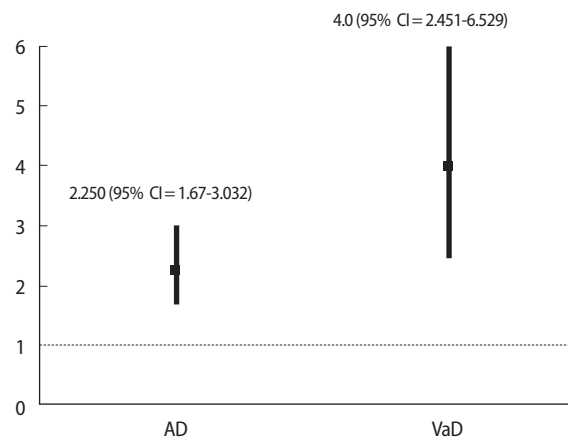


Fig. 2. Odds Ratio and 95% confidence interval (CI) of patients with Alzheimer's disease (AD) and Vascular dementia (VaD) compared with normal controls for high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Values are expressed as odd ratio (95% CI). Rectangles indicate odds ratio and vertical lines represent 95% CIs.

관성을 가질 수 있으나 증상의 진행에는 hs-CRP 혈중 농도가 영향을 크게 미치지 못한다는 결과를 본 연구에서는 추정할 수 있었다.

이전 연구에서 알츠하이머 치매를 가진 환자의 뇌에서 병리학적으로 CRP의 축적이 보고된 바가 있다[21]. Amyloid β peptide, amyloid P와 CRP는 보체체계를 활성화시키는 강력한 물질로 작용하여, 알츠하이머병에서 노인반(senile plaque)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle) 형성에 영향을 미치고, 뇌의 선천면역체계를 통해 신경손상을 일으켜 알츠하이머병의 병리를 악화시킨다고 보고하고 있다[22]. 또한, CRP의 증가와 만성염증은 동맥경화 및 심혈관 질환

의 위험인자로, 뇌혈관의 동맥경화성 변화와 심혈관 질환은 알츠하이머병을 포함한 치매의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 [9, 10, 23, 24]. 따라서 본 연구에서 알츠하이머병과 혈관성 치매 환자군의 hs-CRP 혈중농도가 정상 대조군보다 의미 있는 증가를 보이는 것은 상기한 기전들로 인한 것으로 추정된다.

또한, 본 연구결과에서 알츠하이머병과 혈관성 치매 양 군 간의 hs-CRP값은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, hs-CRP 상승에 대한 오즈비가 혈관성 치매군의 경우 4.0으로 알츠하이머병보다 높게 나타났다. Nilsson 등[18]의 이전 연구에서도 혈관성 치매를 가진 환자가 알츠하이머병을 가진 환자보다 hs-CRP의 혈중 농도가 더 높게 나타났다. 이는 혈중 hs-CRP의 농도는 동맥경화, 심근경색, 뇌졸중 등 혈관성 질환의 독립적인 예측인자로 잘 알려져 있고, 혈관성 치매는 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중 등의 뇌혈관 질환에 의한 저관류성 허혈성 대뇌 손상에 의해 발생하는 질환이므로 알츠하이머병보다 뇌혈관성 질환에 더 영향을 받는 혈관성 치매의 발생에 더 큰 영향을 미치는 것으로 생각된다[10, 20].

이에 반해 최근 Nilsson과 O'Bryant 등의 연구에서는 알츠하이머병 환자군의 혈중 hs-CRP 농도가 고령에서는 정상군보다 오히려 낮다고 보고하여 본 연구 결과와 상반된 가설을 제시하였다[17, 18, 25]. 이처럼 중년의 대상군에서만 hs-CRP가 증가하고 고령에서는 오히려 감소하는 소견을 보인다는 결론은 고령에서는 NSAID를 비롯한 여러 항염증제제를 만성적으로 복용하는 환자가 많기 때문에 중년의 대상군에서만 혈중 hs-CRP의 혈중 농도가 의미 있다고 상기 저자들은 설명하고 있으나 명확한 설명은 되지 못하고 있다[25]. 이에 대해 본 연구의 결과는 상기한 것과 같이 정상군보다 알츠하이머병을 가진 환자군에서 혈중 hs-CRP 농도가 의미 있게 증가된 소견을 보여 연관성이 있다는 이전 보고들과 같은 맥락을 보였다. 더욱이 본 연구의 경우는 모든 선택군의 연령이 평균 75세 이상의 고령군이었으며 NSAID를 비롯한 항염증제제를 복용하는 경우는 모두 제외하여 진행되었기에 이들 인자로 인한 편견된 결과는 보이지 않았다고 생각된다. 하지만 hs-CRP로 인한 혈관성 치매에 대한 오즈비는 4.0인데 반해 알츠하이머병의 오즈비가 2.250으로 나타나 이전 보고들과 같이 알츠하이머병과 혈관성 치매에 대한 위험 예측 인자로써 역할은 확인할 수 있었으나 알츠하이머병에서 보다 혈관성 치매에서의 위험인자로써 의미를 강하게 부여하였다. 하지만 이전의 연구들에 의하면 hs-CRP의 혈중 고농도가 알츠하이머병의 위험인자로 강하게 보고하고 있고, Honolulu-Asia Aging Study에 따르면, 알츠하이머병의 인지기능의 변화는 노인반과 신경원섬유매듭에 의한 것이 아니라 허혈성 병변, 특히 실행능력에 중요한 전두엽-피질 하 회로(frontal-subcortical circuit)를 침범하는 피질하 열공성 뇌경색이나 미세혈관 병변에 의한 것이라고 보고하고 있어 이에 대해서는 좀더 많은 연구 및 분석이 반드시 필요하리라 생각된다[26-28].

결론적으로 저자들은 본 연구를 통해서도 염증 질환이 알츠하이머병과 혈관성 치매의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 염증질환의 대표적인 생체 표지자인 hs-CRP의 혈중농도가 알츠하이머병 보다 혈관성 치매에서 발병 위험인자로써 가능성을 보여, 알츠하이머병 보다는 혈관성 치매에서 더 중요한 역할을 한다는 것을 추정 할 수 있었다. 하지만 이전 연구들에서도 hs-CRP가 알츠하이머병에서 임상적 유용성에 대한 평가가 아직까지 명확히 되어지지 않고 있어 서로 다른 견해들을 제시하고 있고 있다. 따라서 혈중 hs-CRP의 농도가 혈관성 치매뿐만 아니라 알츠하이머병에서의 위험인자로서의 표지인자의 역할의 가능성을 더 명확히 하기 위해서는 향후 많은 대규모 치매 환자군을 통한 전향적인 연구 및 추적관찰을 통한 연구 분석이 반드시 진행되어야 한다고 생각한다. 또한 본 연구를 통해서 치매의 발생 및 인지저하의 진행을 예방하기 위해서 혈관성 질환의 엄격한 예방과 관리가 반드시 필요하다는 것을 다시금 제시하고자 한다.

참고문헌

1. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
2. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49-55.
3. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, et al. Athero-sclerosis apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151-4.
4. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp FC, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke* 1997; 28: 316-21.
5. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-8.
6. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-42.
7. Gustafson D, Rotenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of over-weight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1524-8.
8. Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. *Stroke*

- and the risk of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1707-12.
9. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High sensitive C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
 10. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
 11. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
 12. PraticoD, TrojanowskiJQ. Inflammatory hypotheses: novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol Aging* 2000; 21: 441-5.
 13. Breteler MBB. Vascular involvement in cognitive decline and dementia: epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 457-65.
 14. Kuo HS, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 371-80.
 15. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging study. *Ann Neurol* 2002; 52: 168-74.
 16. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the Conselice Study of brain aging. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1810-20.
 17. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. The lack of association between plasma homocysteine and inflammation in psychogeriatric patients. *Dem Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 151-5.
 18. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. C-reactive protein: vascular risk marker in elderly patients with mental illness. *Dem Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 251-6.
 19. Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growden JH, Hyman BT, et al. Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 776-8
 20. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32: 2575-9.
 21. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003; 61: 76-80.
 22. McGeer EG, Yasojima K, Schwab C, McGeer PL. The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 843-8.
 23. Luchinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 261-66.
 24. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139-46.
 25. O'Bryant SE, Waring SC, Hobson V, Hall JR, Moore CB, Bottiglieri T, et al. Decreased C-reactive protein levels in Alzheimer disease. *J Ger Psych Neurol* 2010; 23: 49-53.
 26. White L, Petrovitch H, Hardman J, Nelson J, Davis DG, Ross GW, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 9-23.
 27. Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement* 2009; 5: 318-23.
 28. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.