

비흡연 여성에서 총경동맥 내중막 두께, 상완-발목 맥파속도와 암배아 항원과의 관련성

홍정아, 박기덕¹, 이덕철, 이지원*, 김상환^{2,*}

연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실, ¹가천의과대학교 재활의학과, ²관동대학교 의과대학 명지병원 가정의학과

Association between Carotid Intima-Media Thickness, Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Carcinoembryonic Antigen in Female Non-smokers

Jeong-Ah Hong, Ki-Deok Park¹, Duk-Chul Lee, Ji-Won Lee*, Sang-Hwan Kim^{2,*}

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹Department of Rehabilitation Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon; ²Department of Family Medicine, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

Background: Carcinoembryonic antigen (CEA) is a serologic tumor marker also increased in benign conditions such as cigarette smoking or inflammatory diseases. Recent studies reported CEA may be associated with carotid atherosclerosis and metabolic syndrome. We have investigated the relationship between the CEA levels and carotid intima-media thickness (IMT) and brachial-ankle pulse wave velocity (PWV) in healthy female non-smokers.

Methods: A total of 124 healthy female non-smokers were analyzed with a questionnaire, anthropometric measurements, blood tests, IMT, and PWV measurements. The association between CEA, IMT, and PWV was investigated by using trend analysis according to CEA quartiles. The independent relationship between CEA, IMT, and PWV was assessed with multiple regression analysis after adjustment for confounding factors.

Results: IMT and PWV increased with increasing quartiles of serum CEA levels (P for trend <0.05). IMT showed a significant difference between the 1st quartile and 4th quartile of serum CEA levels (P<0.01). PWV showed a significant difference between the 1st quartile, 2nd quartile with 4th quartile (P<0.01). In addition, serum CEA demonstrated a significant independent relationship with IMT ($\beta=0.054$, P=0.008), but no significant relationship was observed between serum CEA level and PWV.

Conclusion: In healthy female non-smokers, serum CEA level was independently associated with IMT, which is a marker for atherosclerosis. Our findings indicate that CEA may be a new candidate biomarker for the prediction of risk associated with cardiovascular disease, as well as a tumor marker.

Keywords: Carcinoembryonic Antigen; Atherosclerosis; Cardiovascular Diseases

Received: January 11, 2012, Accepted: October 28, 2013

*Corresponding Author: Ji-Won Lee

Tel: 02-2228-2338, Fax: 02-362-2473

E-mail: indi5645@yuhs.ac

*Corresponding Author: Sang-Hwan Kim

Tel: 031-810-6652, Fax: 031-810-5190

E-mail: fanink@naver.com

Korean Journal of Family Practice
Copyright © 2013 by The Korean Academy of Family Medicine

서론

Carcinoembryonic antigen (CEA)는 당단백질로 대장, 췌장, 폐, 전립선, 방광, 그리고 유방에서 발생하는 선암에서 증가되어 암표지자로 널리 쓰이고 있다. 또한 췌장암, 게실암, 위궤양을 비롯하여 만성기관지염, 폐기종, 폐렴, 흡연을 하는 경우도 증가될 수 있어¹⁻⁶⁾ 종양 외에도 만성염증이나 염증 관련 질환에서도 증가하는 것으로 알려졌다. 최근 우리나라 여성에서 CEA와 대사증후군의 관련성에 대한 연구⁷⁾와 일본 남성에서

CEA와 동맥경화와의 관련성 연구가 시행되어 CEA와 대사질환, 심혈관질환의 관련성에 대한 관심이 높아지고 있다.⁸⁾

CEA가 암이나 대사질환, 염증질환, 심혈관질환과 연관이 있을 수 있다는 병태생리학적 가설에 의하면 CEA는 단핵구와 대식세포를 자극하여 전염증성 사이토카인을 분비하고^{9,10)} 이것이 혈관 내피세포 표면의 intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1과 E-selectin¹⁰⁾과 같은 세포 부착 분자(adhesion molecule)를 유도할 수 있다는 것이다. 실제 이런 CEA의 특성은 동물연구에서 암의 전이와 분화를 촉진할 뿐 아니라 동맥경화과정에도 관여하는 것으로 밝혀졌다.¹¹⁻¹⁴⁾ 최근 사람을 대상으로 한 연구에서도 급성관동맥증후군이 있었던 환자군이 대조군에 비해 CEA가 높았던 것으로 나타났다.¹⁵⁾ 반면 당뇨병이나 심혈관질환이 없으면서 흡연을 하지 않는 건강한 일반인을 대상으로 CEA와 동맥경화도의 관련성을 본 연구는 많지 않아 이 연구에서는 흡연을 하지 않는 여성을 대상으로 총경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, IMT)와 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, PWV)를 측정하여 CEA와 동맥경화와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법

1. 연구대상

2008년 6월부터 12월까지 세브란스병원 검진센터를 내원하여 문진 및 신체계측, 혈액검사, 경동맥 초음파를 이용한 IMT 측정과 PWV를 측정한 사람을 대상으로 하였다. 운동과 음주는 매번 30분 이상씩 주 2회 이상 운동을 할 때 규칙적인 운동을 하는 것으로 정의하였으며 주 2회 이상 음주를 음주자로 분류하였다. 폐경은 마지막 월경 이후 12개월 이상 무월경이 지속된 경우로 정의하였다.

문진을 통해 흡연자나 이전 흡연경력이 있는 사람과 암, 당뇨, 고혈압, 간질환, 신장질환, 현재 감염성 질환이나 급성 병색이 있는 경우, 현재 어떠한 약물이라도 복용 중인 약물이 있는 경우는 제외하였다. 전체 151명 중 제외기준을 적용한 후 연구대상자는 총 124명이었다. 본 연구는 해당 병원의 윤리위원회(institutional review board)의 승인을 받았다.

2. 연구방법

1) 신체계측 및 혈압검사

가벼운 옷을 입고 신을 벗고 체중과 키를 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한자리까지 측정하였으며, 체질

량지수는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다. 허리둘레는 직립자세에서 늑골 최하단 부위와 장골능 최상단 부위의 중간 지점에 줄자를 댄 후 가볍게 숨을 내쉬게 한 상태에서 0.1 cm 까지 측정하였으며 체성분분석기(Inbody 520; Biospace, Seoul, Korea)를 이용하여 체지방률(%)을 측정하였다. 혈압은 앉은 자세에서 5분간의 휴식 후에 우측 팔에서 기계혈압계를 이용하여 수축기/이완기혈압을 측정하였다.

2) 혈액검사

혈액검사는 12시간 이상 금식 후 시행하였다. 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복혈당, 고감도 C반응단백(high sensitivity C-reactive protein)은 ADIVA 1650 chemistry system (Siemens Medical Solutions, Tarrytown, NY, USA)을 이용해 측정하였다. 혈청 CEA는 표준 면역측정 분석기인 Roche E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다.

3) 총경동맥 내중막 두께 측정

환자를 앙와위로 눕히고 고해상도 B-mode 초음파 (Vivid-7; General Electric-Vingmed, Milwaukee, WI, USA)의 12-MHz 선상 탐촉자를 이용하여 IMT를 측정하였다. 내중막 두께는 이면성 초음파상에서 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지의 거리로 정의하였으며, IMT는 총경동맥에서 경동맥팽대부로 이행하는 경계부로부터 근위부 1 cm 구간까지 측정하였다. 측정 검사자 간의 오차를 없애기 위하여 동일 1인이 측정하였다.

4) 상완-발목 맥파속도 측정

PWV는 VP-1000 (Colin Co., Komaki, Japan) 기계를 사용하여 측정하였다. 대상자에게 5분 이상 휴식 후 앙와위를 취하게 한 후 전극을 좌흉골연에 붙이고 양측 상완 및 발목에 센서를 내장한 커프를 감아 상완동맥 및 후경골동맥으로부터 파형 데이터를 얻었다. 이를 통해 맥파 전파시간을 측정하고 상완동맥과 후경골동맥의 맥파 전파시간 차이를 산출하였다. 심장과 발목 사이의 거리(La) 및 심장과 상완 사이의 거리(Lb)는 대상자의 키에 의해 자동으로 계산이 된다. PWV (cm/s)는 두 지점 사이의 거리(La-Lb cm)를 맥파 전달시간(s)으로 나눈 값으로 정의하였으며 모든 계측치는 규칙적인 동성 리듬 동안 측정하였다.

5) 통계분석

데이터는 SAS ver. 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을

사용하였고 P-value는 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 하였다. 연구대상자는 CEA 사분위수에 따라 4군으로 나누어 각 군에서의 신체계측치와 검사치, 일반적인 특성을 알아보고, 연속변수는 경향성 검정을, 명목변수는 카이제곱검정을 이용하여 분석하였다. CEA와 IMT, PWV와의 상관관계를 알아보기 위해 피어슨상관분석(Pearson correlation)을 시행하였고 CEA와 이들 변수 간의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였다.

결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

CEA 사분위수에 따른 연구대상자의 신체계측치와 검사치, 일반적인 특성은 Table 1에 나타내었다. 각 집단의 CEA의 평균과 표준편차는 각각 Q1 (0.36±0.16 ng/mL), Q2 (0.86±0.16 ng/mL), Q3 (1.23±0.11 ng/mL), Q4 (1.99±0.41 ng/mL)이었다. 나이, 수축기혈압, 이완기혈압은 CEA 사분위수가 증가함에 따라 유의하게 증가하는 경향을 보였다. IMT와 PWV 모

두 CEA가 증가함에 따라 유의하게 증가하는 경향을 보였다(P for trend <0.05). 한편 IMT는 Q4군과 Q1군 간에 유의한 차이를 보였고(P<0.01), PWV는 Q4군이 Q1, Q2군과 차이를 보였다(P<0.01) (Figure 1).

2. Carcinoembryonic Antigen과 총경동맥 내중막 두께와 상완-발목 맥파속도의 관련성

CEA와 IMT와 PWV의 관련성을 알아보기 위해 피어슨 상관분석을 시행한 결과 CEA는 IMT (r=0.46, P<0.01), PWV (r=0.48, P<0.01)와 모두 유의한 양의 상관관계를 보여주었다. CEA와 IMT, PWV의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 단순 상관분석에서 CEA와 유의한 상관성을 보였던 연령, 평균혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복혈당과 심혈관질환의 위험인자로 알려진 음주, 운동, 폐경 여부, 비만도, 허리둘레를 보정하고 다중회귀분석을 시행한 결과, CEA는 IMT (β=0.054, P=0.008)와 통계학적으로 유의한 연관성을 나타내었으나 PWV와는 연관성을 보이지 않았다 (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Characteristic	CEA				P-value
	Q1 (n=37)	Q2 (n=29)	Q3 (n=30)	Q4 (n=28)	
Age (y)	39.4±8.8	45.5±8.7	47.9±9.0	51.5±10.1	<0.01
Adiposity index					
Body mass index (kg/m ²)	23.4±5.2	22.9±2.7	23.9±3.2	23.5±3.2	0.56
Waist (cm)	73.2±11.5	72.1±6.0	75.3±7.7	74.3±7.1	0.34
Body fat (%)	30.1±6.4	29.3±4.3	30.2±5.0	29.7±5.0	0.95
Alcohol drinking	12 (32.4)	8 (27.6)	8 (26.7)	9 (32.1)	0.93
Regular exercise	6 (16.2)	6 (20.7)	6 (20.0)	8 (28.6)	0.69
Systolic blood pressure (mm Hg)	117.9±16.0	118.5±12.9	122.1±20.9	128.3±19.3	0.01
Diastolic blood pressure (mm Hg)	66.4±9.6	69.0±8.5	71.5±12.8	72.9±12.0	0.04
Fasting glucose (mg/dL)	84.4±8.7	85.6±17.0	86.2±8.5	87.4±10.7	0.54
Total cholesterol (mg/dL)	172.9±31.2	178.4±33.0	181.1±39.4	205.8±38.1	0.36
Triglyceride (mg/dL)	114.6±96.2	118.5±12.9	99.3±50.0	115.0±55.4	0.37
High density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	54.4±13.6	52.9±14.7	59.5±12.5	53.2±15.2	0.15
Low density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	97.2±27.9	105.3±28.2	112.8±40.8	123.5±36.3	0.07
High-sensitivity C-reactive protein (mg/mL)	0.12±0.12	0.08±0.07	0.09±0.09	0.14±0.36	0.51
CEA (ng/mL)	0.36±0.16	0.86±0.16	1.23±0.11	1.99±0.41	

Values are presented as mean±SD or number (%). P-values were calculated using a trend test or the chi-square test. CEA Q1: ≤0.58 ng/mL, Q2: 0.59–1.07 ng/mL, Q3: 1.08–1.39 ng/mL, Q4: ≥1.40 ng/mL. CEA: carcinoembryonic antigen.

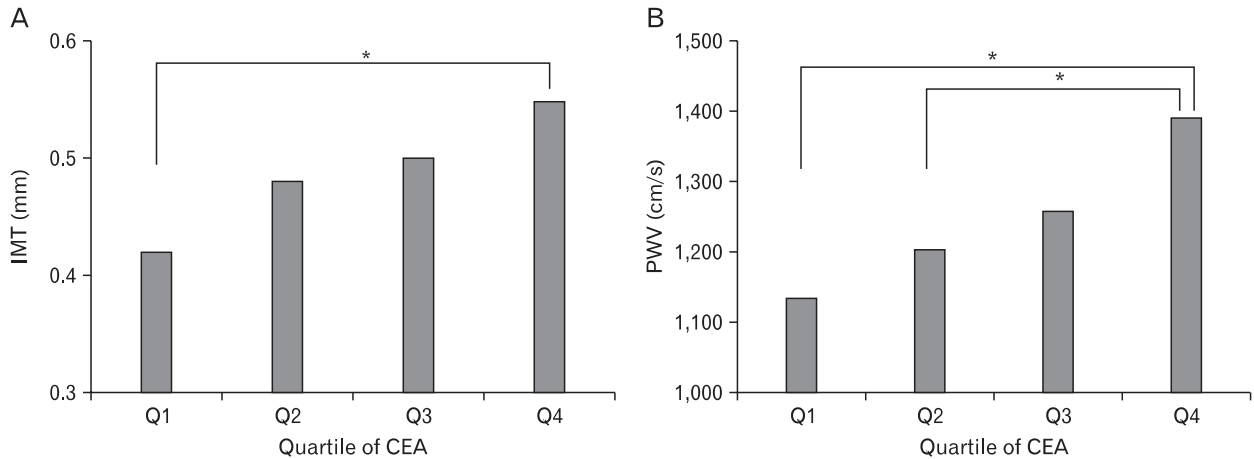


Figure 1. Intima medial thickness (IMT) and pulse wave velocity (PWV) by carcinoembryonic antigen (CEA) quartiles. The IMT and PWV levels increased gradually according to the mean CEA level (P for trend <0.05). (A) IMT showed significant difference between 1st quartile and 4th quartile of serum CEA levels (P<0.01). (B) PWV showed significant difference between 1st quartile, 2nd quartile with 4th quartile (P<0.01). CEA Q1: ≤0.58 ng/mL, Q2: 0.59–1.07 ng/mL, Q3: 1.08–1.39 ng/mL, Q4: ≥1.40 ng/mL. *P-values (P<0.01) were calculated using a one-way analysis of variance test.

Table 2. Multiple regression analysis to identify independent relationships between carcinoembryonic antigen and IMT, PWV (n=124)

Variable	Beta	SE	P-value
IMT			
Model 1	0.056	0.019	0.004
Model 2	0.059	0.020	0.004
Model 3	0.054	0.020	0.008
PWV			
Model 1	48.358	27.086	0.076
Model 2	55.527	28.266	0.051
Model 3	39.711	24.507	0.108

Model 1: adjusted for age; model 2, adjusted for age, alcohol intake, exercise, menopause status; model 3: adjusted for age, alcohol intake, exercise, menopause status, body mass index, mean blood pressure, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, glucose.

IMT: intima medial thickness, PWV: pulse wave velocity.

고찰

CEA는 대장암이나 유방암, 폐암과 같은 암질환뿐 아니라 염증성장질환이나 폐질환과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^{2,5,6)} 또한 최근에는 CEA 증가가 대사증후군이나 경동맥 플라크 유무와 연관이 있으며,⁸⁾ 급성관동맥증후군이 있는 사람

에서 CEA가 높은 것으로 보고되어¹⁵⁾ CEA와 동맥경화증과의 연관성에 대한 가능성이 제시되었다. 이에 본 연구에서는 약물복용이나 질병이 없는 건강한 비흡연 여성에서 CEA와 IMT와 PWV의 관련성을 알아보았다.

IMT는 전신 죽상동맥경화증의 정도를 나타내는 유용한 지표로¹⁶⁾ 여러 연구에서 관상동맥질환, 뇌혈관질환과 관련성이 있다고 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이 연구에서 CEA는 여러 혼란변수를 보정한 후에도 IMT와 독립적인 연관성을 나타내었는데, 이는 CEA가 암, 염증성 질환뿐 아니라 건강한 성인에서 심혈관질환의 조기 발견에 일부 역할을 할 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 PWV는 IMT와는 달리 혼란변수를 보정한 후 CEA와의 독립적인 연관성을 나타내지 않았다. 이는 IMT는 혈관 내막두께를 직접 측정하고 죽상경화판의 유무와 정도를 직접 측정하여 죽상동맥경화(atherosclerosis)를 진단하는 반면, PWV는 동맥의 경직도를 측정하는 동맥경화증(arteriosclerosis)을 진단하는²⁰⁾ 특성 차이 때문일 가능성이 있다.

CEA와 죽상동맥경화의 관련성을 설명하는 가능한 기전으로는 다음과 같다. 첫째, 암과 심혈관계질환은 DNA 손상, 산화 스트레스와 만성 염증 같은 공통의 병태생리학적 요인뿐 아니라 위험인자와 보호인자들 중 상당수가 공유된다는 특성을 가지고 있다.²¹⁻²³⁾ 체세포 돌연변이(somatic mutation)이론에 의하면, 평활근세포가 관여하는 양성 종양 생성과 연관이 있을 것으로 여겨지는 죽상경화판이 죽종형성과 암형성의 공통 발병경로를 가지는 것으로 설명하고 있으며²⁴⁾ 한 연구에서는 검시에서 종양과 죽상경화판이 공존하는 공통의 소견을 보이

기도 하였다.²⁵⁾

둘째, 최근 연구에서 대사증후군 및 인슐린저항성 증가가 CEA와 연관이 있는 것으로 보고되고 있고,^{7,8)} 인슐린저항성과 대사증후군은 잘 알려진 죽상동맥경화의 위험인자이기 때문에 CEA와 경동맥 내중막 두께와의 관련성을 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 셋째, 많은 CEA 관련 연구에서 CEA가 대식세포나 단핵구들을 자극하여⁹⁾ tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1b, IL-6, 산화질소, 일산화탄소 같은 전 염증 시토카인을 생성하고 내피세포 부착분자들을 증가시켜¹⁰⁾ 종양의 전이에 중요한 역할들을 한다고²⁶⁾ 보고하고 있다. 이러한 부착분자의 증가는 염증세포를 동원하는데 이는 죽상동맥화증의 초기에 관찰되는 소견이다.¹¹⁾ 즉 혈관세포에서 부착분자의 증가된 발현은 CEA와 IMT와의 연관성을 가능하게 하는 또 다른 기전으로 생각해 볼 수 있다.

급성관상동맥증후군과 CEA의 연관성에 관한 연구에서는 CEA의 증가가 심혈관질환의 위험인자들, 혈청 염증인자들과의 관련성과 더불어 급성관상동맥증후군의 독립적인 결정인자임을 보여주었으며, 이는 CEA와 염증 간의 관련성을 확인하고 급성관상동맥증후군의 위험을 예측하는 생체표지자로서의 CEA의 가능성을 제시하였다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 건강한 여성을 대상으로 하였음에도 불구하고 IMT와 CEA의 독립적인 연관성이 있는 것으로 나타났는데, 이는 향후 CEA가 암뿐 아니라 대사질환 및 심혈관질환을 어우르는 생체표지자로 사용할 수 있는 가능성을 시사한다.

본 연구의 한계점은 단면연구이기 때문에 CEA와 IMT의 인과관계를 정확히 알 수 없으며 다른 혼란변수는 배제하지 못하였을 가능성이 있다는 것이다. 또한 비흡연 여성만을 대상으로 하였으므로 남성에게 적용할 수 없으며, 소수를 대상으로 한 예비연구(pilot study)로 진행된 것이므로 앞으로 대사 및 심혈관질환과 관련된 CEA의 정확한 역할을 규명하기 위해서는 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 흡연을 하지 않는 건강한 여성에서 CEA는 IMT와 독립적인 연관성이 있는 것으로 나타났다. 이는 향후 CEA가 암표지자로서뿐 아니라 심혈관질환 관련 생체표지자로서의 활용가능성을 시사한다.

요약

연구배경: Carcinoembryonic antigen (CEA)는 암표지자일 뿐 아니라 흡연 및 염증 관련 질환에서 증가할 수 있다고 알려져 있으며, 최근 CEA와 대사증후군, 심혈관질환의 관련성에 대

한 관심이 증대하고 있다.

방법: 만성질환이 없는 건강한 비흡연 여성 124명을 대상으로 문진 및 신체계측, 혈액검사를 시행하고, 초음파를 이용한 총경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, IMT)와 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, PWV)를 측정하였다. CEA를 사분위수로(Q1-Q4) 나눈 뒤 심혈관위험인자와의 관련성을 알아보기 위해 경향성검정을 시행하였으며, 혼란변수를 보정한 후 다중회귀분석을 시행하여 CEA와 IMT, PWV의 독립적인 연관성에 대해 알아보았다.

결과: CEA 사분위수가 증가함에 따라 IMT와 PWV 모두 증가하는 경향을 보였고(P for trend <0.05), IMT는 CEA Q4와 Q1 간에 유의한 차이를 보였다(P<0.01). PWV는 CEA Q1, Q2군이 Q4군과 각각 유의한 차이를 나타내었다(P<0.01). CEA와 IMT, PWV의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 혼란변수를 보정한 후 다중회귀분석을 실시하였을 때, CEA는 IMT ($\beta=0.054$, P=0.008)와 통계학적으로 유의한 연관성을 나타내었고, PWV와는 유의한 연관성을 나타내지 않았다.

결론: 건강한 비흡연 여성에서 CEA는 경동맥 내중막 두께와 독립적인 연관성이 있었으며 이는 향후 CEA가 암표지자로서의 역할뿐 아니라 심혈관질환 관련 생체표지자로의 활용 가능성을 시사한다.

중심단어: 암배아항원; 죽상동맥경화; 심혈관질환

REFERENCES

1. Leung TK, Lee CM, Wang FC, Chen HC, Wang HJ. Difficulty with diagnosis of malignant pancreatic neoplasms coexisting with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5075-8.
2. Rule AH, Goleski-Reilly C, Sachar DB, Vandevoorde J, Janowitz HD. Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1973;14:880-4.
3. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976;235:1975-9.
4. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7:160-6.
5. Weber TH, Kerttula Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) in blood in cases of pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1986;18:547-50.

6. Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung. *Anticancer Res* 1988;8: 677-80.
7. Lee JW, Park KD, Im JA, Hwang HJ, Kim SH. Serum carcinoembryonic antigen is associated with metabolic syndrome in female Korean non-smokers. *Clin Chim Acta* 2011;412:527-30.
8. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:160-5.
9. Ganguly A, Yeltsin E, Robbins J. Identification of a carcinoembryonic antigen binding protein on monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:319-23.
10. Aarons CB, Bajenova O, Andrews C, Heydrick S, Bushell KN, Reed KL, et al. Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2007;24: 201-9.
11. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
12. Henderson BE, Bogdanoff E, Gerkins VR, SooHoo J, Arthur M. Evaluation of cancer risk factors in a retirement community. *Cancer Res* 1974;34:1045-8.
13. Reicher-Reiss H, Jonas M, Goldbourt U, Boyko V, Modan B. Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;87:459-62, A6.
14. Neugut AI, Rosenberg DJ, Ahsan H, Jacobson JS, Wahid N, Hagan M, et al. Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate, and colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:869-73.
15. Vassalle C, Pratali L, Ndreu R, Battaglia D, Andreassi MG. Carcinoembryonic antigen concentrations in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1339-43.
16. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236:567-73.
17. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR 3rd. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1786-94.
18. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* 1990;82:1230-42.
19. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-60.
20. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-60.
21. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. Geneva: World Health Organization; 1992.
22. Crawford DW, Blankenhorn DH. Arterial wall oxygenation, oxyradicals, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991;89:97-108.
23. Duthie GG, Wahle KW, James WP. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1989;2:51-62.
24. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70:1753-6.
25. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques. Report of ICPEMC Subcommittee 7/1. Conclusions and recommendations. *Mutat Res* 1990;239:143-8.
26. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 2006;12:895-904.