

رابطه‌ی سطح آلبومین و پروتئین سرم با انفارکتوس میوکارد

دکتر سپیده سخنور*، مهندس ناصر ولایی**، دکتر جواد جهرمی شیرازی***، دکتر لیدا صفوی زاده***

نویسنده‌ی مسئول: دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی sokhanvar21@hotmail.com

دریافت: 84/7/10 پذیرش: 84/10/24

چکیده

زمینه و هدف: هر ساله حدود 1/5 میلیون آمریکایی به انفارکتوس حاد میوکارد مبتلا می‌شوند و تقریباً تمام علت‌های انفارکتوس میوکارد مربوط به آترواسکلروز عروق کرونر می‌باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند با افزایش غلظت آلبومین در گروه مردان و زنان، مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر کاهش می‌یابد. بنابراین تحقیق حاضر به منظور تعیین رابطه‌ی غلظت آلبومین و پروتئین سرم با انفارکتوس حاد میوکارد در بیماران بستری در بیمارستان مدرس تهران طی سال 1376 تا 1377 انجام شد.

روش بررسی: مطالعه با طراحی مورد - شاهدهی انجام گرفت. 100 بیمار در دو گروه شاهد (50 نفر) و مورد (50 نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. افراد گروه شاهد سابقه‌ی سکته‌ی قلبی نداشته و احتمال پایینی برای درگیری عروق کرونر داشتند (تست ورزش طبیعی) و افراد گروه مورد، بیماران مبتلا به سکته قلبی (بر اساس علائم بالینی، نوار قلبی و CKMB) بودند. نمونه‌های پژوهش همگی بالای 40 سال بودند. اندازه‌گیری آلبومین به روش رنگ سنجی انجام شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون‌های آماری کای دو و مانسل هنسل (Mantel - Hansel) استفاده شد.

یافته‌ها: یک رابطه‌ی واضح و معکوس بین سطح آلبومین سرم و خطر بیماری عروق کرونر وجود دارد. میزان پروتئین کمتر از 7/5 گرم در میلی‌لیتر در گروه مبتلایان به انفارکتوس قلبی بیش از 10/3 برابر گروه شاهد بود ($P=0/0001$). نتایج نشان داد که در مبتلایان به انفارکتوس قلبی آلبومین کمتر از 4/9 گرم در دسی لیتر، بیش از 6 برابر گروه شاهد بود ($P=0/0001$). این رابطه حتی با در نظر گرفتن سایر عوامل خطر نظیر سیگار نیز وجود دارد ($P=0/01$).

نتیجه‌گیری: سطوح پایین‌تر آلبومین می‌تواند نشانه‌ای از آسیب دائمی به عروق و پیشرفت آترواسکلروز و ترمبوز باشد. البته ارتباط بین آلبومین و بیماری عروق کرونر نیاز به بررسی بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: انفارکتوس میوکارد، آلبومین، پروتئین

مقدمه

بیماری عروق کرونر یکی از مهم‌ترین بیماری‌ها در ایالات متحده و بسیاری از کشورهای صنعتی است که باعث مرگ و میر می‌گردد. میزان مرگ و میر بیماری کرونر بین سال‌های 1963 تا 1990 حدود 54 درصد کاهش یافته است که موجب کاهش 49 درصدی در مرگ و میر کلی گردیده است. این

کاهش در مرگ و میر هم زمان با کاهش عوامل خطر این بیماری بوده که در دهه‌ی 1960 شروع و به ترتیب تا دهه‌ی 1970 و 1980 ادامه یافته است. بنابراین کاهش عوامل خطر بیماری اولین قدم بالینی در کاهش مرگ و میر بیماری کرونر محسوب می‌شود (۲،۱).

نتایج مطالعات قبلی نشان داده‌اند که با افزایش غلظت آلبومین

* متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

** مربی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** پزشک عمومی

نفر - سال) در طی سال‌های مورد بررسی گزارش شد. در مطالعه‌ی مذکور خطر نسبی (RR) مرگ ناشی از بیماری کرونری برای زنان با غلظت آلبومین کمتر از 38 گرم در لیتر 2/5 برابر برآورد و افزایش واضح در بروز بیماری کرونری با کاهش غلظت آلبومین در زنان نشان داده شد ولی این رابطه در مردان مشاهده نگردید (6). بنابراین با توجه به شواهد موجود در خصوص رابطه‌ی بین آلبومین، پروتئین و انفارکتوس میوکارد و عدم انجام چنین مطالعه‌ای در ایران، این مطالعه با هدف تعیین رابطه‌ی بین آلبومین و پروتئین سرم با انفارکتوس میوکارد در بیماران بستری در بیمارستان شهید مدرس تهران طی سال 1376 تا 1377 انجام گرفت.

روش بررسی

این مطالعه‌ی مورد - شاهده‌ی بر روی 100 نفر انجام گرفت. گروه مورد (50 نفر) شامل افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود و کسانی که بر اساس علایم بالینی، نوار قلبی و بیوشیمی (افزایش CKMB) دارای تشخیص انفارکتوس میوکارد بودند، در این گروه قرار گرفتند و افرادی که سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد نداشته و احتمال پایینی برای درگیری عروق کرونری داشتند (دارای تست ورزش طبیعی) به عنوان گروه شاهد (50 نفر) طبقه بندی شدند. افراد گروه شاهد و مورد از نظر سن و جنس با یکدیگر مشابه بودند. تست ورزش با استفاده از روش بروس (Bruce Protocol) و (1) توسط یک دستگاه (مارکوئیت) و یک فرد مجرب انجام شد. اندازه گیری آلبومین به روش کالریمتری (رنگ سنجی) و توسط یک تکنسین در آزمایشگاه بیمارستان مدرس انجام شد.

میزان آلبومین سرم در دو سطح کمتر و بیشتر از 4/9 گرم در دسی لیتر و میزان پروتئین خون در دو سطح کمتر یا مساوی 7/5 گرم در دسی لیتر و بیشتر از 7/5 گرم در دسی لیتر مورد بررسی قرار گرفت. برای اندازه‌گیری پروتئین از

کاهش واضحی در مرگ و میر ناشی از بیماری کرونری در مردان و زنان سفید پوست ایجاد می‌شود (3). پژوهشگران در مطالعات مذکور، برای تعیین رابطه‌ی بین آلبومین سرم و انفارکتوس میوکارد (سطح آلبومین 45 گرم در لیتر به عنوان حد طبیعی)، پس از محاسبه‌ی نسبت خطر، مشاهده کردند که در گروهی که سطح آلبومین کمتر از 40 گرم در لیتر بود، انفارکتوس میوکارد به طور قابل توجهی بالاتر از گروهی بود که دارای غلظت آلبومین سرم 45 گرم در لیتر یا بالاتر بوده‌اند. همچنین یک رابطه‌ی معکوس بین غلظت آلبومین سرم و عوامل خطر سکته‌ی قلبی وجود داشته است (4). مطالعات متعددی وجود رابطه‌ی معکوس بین آلبومین سرم و بروز بیماری کرونری (CHD) را نشان داده‌اند، گرچه هنوز مکانیسم بیولوژیک آن ناشناخته است. در بررسی (2000) که تحت عنوان خطر آترواسکروز در جامعه انجام شد، ارتباط بین سطح آلبومین سرم و بیماری عروق کرونری در 14506 زن و مرد میانسال سفید پوست، آفریقایی و آمریکایی تحت بررسی قرار گرفت. متوسط سطح آلبومین در جمعیت مورد بررسی 3/9 گرم در دسی لیتر بود. در طی بررسی 5 ساله، 470 مورد وقایع کرونری اتفاق افتاده و میزان خطر (hazard ratio) پس از تعدیل جنس، سن و نژاد، برای بروز خطر بیماری کرونری با یک انحراف معیار کاهش در آلبومین سرم، 1/26 (با حدود اطمینان 1/15 تا 1/38) بود و بعد از تعدیل متغیرهای مخدوش کننده‌ی وابسته به بیماری کرونری این میزان 1/18 (با حدود اطمینان 1/07 تا 1/30) محاسبه شد (5). در یک مطالعه‌ی کوهورت (پی‌گیری 4 ساله) که در سال‌های 1987 تا 1989 بر روی 4116 مرد و زن بالای 65 سال در آمریکا انجام شد، ارتباط بین آلبومین سرم، مرگ و میر و بروز بیماری کرونری نشان داده شد. بعد از تعدیل عوامل خطر بزرگ بیماری کرونری، 275 مرگ ناشی از بیماری کرونری (16/8 در 1000 نفر - سال) در بین تمام افراد و 503 واقعه‌ی کرونری کشنده و غیر کشنده (39/4 در 1000

معنی‌دار بود ($P=0/0001$) و کسانی که سکتی قلبی داشتند نسبت به گروه شاهد 10/3 برابر بیشتر با پروتئین غیر طبیعی مواجهه داشته‌اند که با احتمال 95 درصد این نسبت در جامعه از حداقل 4 تا حداکثر 26 برابر برآورد می‌گردد. از سوی دیگر لازم به ذکر است که ارتباط واضح معکوسی بین آلبومین سرم و بیماری کرونری حتی پس از طبقه‌بندی و کاربرد آزمون مانتل هنسل در مورد برخی عوامل خطر مانند سیگار کشیدن وجود داشت ($P=0/01$).

جدول 2: توزیع سطح سرمی پروتئین در گروه‌های شاهد و مورد، تهران 1377

گروه	شاهد	مورد
پروتئین (گرم در دسی لیتر)		
بیشتر از 7/5	36 (72) *	10 (20)
کمتر یا مساوی 7/5	14 (28)	40 (80)
جمع	50 (100)	50 (100)

* اعداد داخل پرانتز بیان‌گر درصد می‌باشند.

بحث

بر اساس نتایج این تحقیق بین کاهش آلبومین و پروتئین سرم و بروز انفارکتوس میوکارد ارتباط معنی‌داری ($P=0/0001$) و بین آلبومین سرم و بیماری عروق کرونر (حتی بعد از حذف اثر برخی از عوامل خطر مثل کشیدن سیگار) ارتباط واضح معکوس وجود دارد ($P=0/01$). تحقیق حاضر بیان‌گر آن است که میزان آلبومین گروه مبتلا به انفارکتوس میوکارد کمتر از گروه شاهد (سالم) می‌باشد به طوری که میزان آلبومین غیر طبیعی در افراد مبتلا به سکتی قلبی 6 برابر بیشتر از افراد گروه شاهد بود. تعدادی از گزارشات ارتباط بین آلبومین سرم و بیماری عروق کرونر را نشان داده‌اند و یافته‌های تحقیق حاضر نتایج برخی از تحقیقات (1989) را تایید می‌کند. عده‌ای از پژوهشگران دریافته‌اند که ارتباط قوی و قابل مقایسه‌ای بین سیگار و

روش بیوره (کیت بیوره شرکت پارس آزمون) استفاده شد که در آن پروتئین‌ها در محیط قلیایی با یون‌های مس و تارتارت تشکیل کمپلکس رنگی را می‌دهند. به منظور اندازه‌گیری آلبومین سرم نیز از روش اتصال به رنگ برموکروزول سبز استفاده (کیت برموکروزول شرکت پارس آزمون) شد. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری کای دو و مانتل هانسل (Mantel-Hansel) تجزیه و تحلیل و نسبت شانسل (Odd's Ratio) محاسبه شد.

یافته‌ها

در این تحقیق 50 بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد و 50 فرد سالم از نظر قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد 56/4 درصد مرد و 43/6 درصد زن بودند. همان طور که در جدول (1) مشاهده می‌شود در گروه مورد 43 نفر (86 درصد) دارای آلبومین کمتر از 4/9 گرم در دسی لیتر بودند، در حالی که این مقدار در گروه شاهد فقط 7 مورد (14 درصد) بود. میزان آلبومین کمتر از 4/9 گرم در دسی لیتر در مبتلایان به انفارکتوس میوکارد بیش از 6 برابر گروه شاهد بود که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/0001$).

بررسی سطح سرمی پروتئین (جدول 2) نشان داد که 80 درصد از افراد گروه مورد (مبتلا به انفارکتوس میوکارد) پروتئین غیر طبیعی داشته‌اند در حالی که این مقدار در گروه شاهد 28 درصد می‌باشد که این اختلاف به لحاظ آماری

جدول 1: توزیع سطح سرمی آلبومین در گروه‌های شاهد و مورد، تهران 1377

گروه	شاهد	مورد
آلبومین (گرم در دسی لیتر)		
بیشتر از 4/9	43 (86)*	7 (14)
کمتر از 4/9	7 (14)	43 (86)
جمع	50 (100)	50 (100)

* اعداد داخل پرانتز بیان‌گر درصد می‌باشند.

آلبومین پائین سرم با انفارکتوس میوکارد وجود دارد (7). بر اساس نتایج تحقیقات میزان خطر در میان افرادی که هرگز سیگار نمی‌کشیده‌اند 1/01 (با فاصله اطمینان 0/84 تا 1/22) و در میان کسانی که قبلاً سیگار می‌کشیده‌اند 1/09 (با فاصله اطمینان 0/92 تا 1/30) و در میان افرادی که در هنگام مطالعه سیگاری بوده‌اند 1/35 (با فاصله اطمینان 1/17 تا 1/54) بوده است و نتایج تحقیق ارتباط معکوسی بین آلبومین سرم و بروز بیماری کرونری به خصوص در افراد سیگاری نشان داد (5). نتایج مطالعه‌ی دیگری (1991) نشان داد که افرادی که سطوح پایه‌ی آلبومین آن‌ها بیشتر از 4/7 گرم در دسی لیتر بود، در مقایسه با افرادی که آلبومین کمتر از 4/4 گرم در دسی لیتر داشتند، 45 درصد بیشتر در معرض سکتته‌ی قلبی بودند (8) ارتباط بین آلبومین سرم و بیماری عروق کرونر در مطالعه‌ی کارآزمایی مداخله‌ای عوامل خطر چند گانه (MREIF) و مطالعه‌ی منطقه‌ای قلب در انگلیس نیز نشان داده شده است (9). نتایج گیلیوم (Gillium) و مکو (Makuc) در تحقیقی (1992) نشان داد که آلبومین سرم مساوی 45 گرم در دسی لیتر یا بیشتر با کاهش بروز خطر بیماری کرونری ارتباط دارد (7).

از سوی دیگر مطالعات مشاهده‌ای متعددی ارتباطی بین آلبومین و بیماری کرونری گزارش نکرده‌اند (9-12). کورتی (Corti) و همکاران ارتباط بین آلبومین و بیماری عروق کرونر را در زنان مسن گزارش کردند ولی در مردان مسن (بالای 75 سال) این رابطه وجود نداشت (6). در مطالعه‌ی دیگری که طی 5 سال بر روی مردان بالاتر از 65 سال انجام گرفت، بین آلبومین سرم و شیوع بیماری کرونری ارتباطی گزارش نشد، ولی بین آلبومین سرم و شیوع بیماری کرونری در مردان دارای کلسترول بالا (بیشتر از 6/4 گرم در دسی لیتر) رابطه‌ی معنی‌داری نشان داده شد (9). تحقیقات گیلیوم (Gillium) و مکو (Makue) نیز ارتباطی بین آلبومین و بیماری کرونری در مردان بالای 65 سال نشان نداد (4). در

حالی که سایر مطالعات افزایش خطر بروز بیماری کرونر را با آلبومین پایین در مردان کمتر از 65 سال و زنان بین 45 تا 74 سال گزارش نموده‌اند (4). مطالعات نشان داده‌اند که بین آلبومین پایین و خطر بروز بیماری کرونری و حمله‌ی مغزی ارتباط وجود دارد (۱۲،۱۰،۸). در یک بررسی 21/9 ساله که به طور آینده نگر انجام شده است، آلبومین پایین سرم با افزایش خطر بیماری کرونری در هر دو جنس همراه بوده است (13). نتایج یک بررسی متا آنالیز نشان داد که آلبومین پایین سرم با 50 درصد افزایش خطر بیماری کرونری همراه است (14).

برخی از مطالعات قبلی پیشنهاد می‌کنند که غلظت پایین آلبومین با افزایش 2 برابر مرگ و میر کلی بیماری‌های قلبی و عروقی همراه است (۱۵،۱۱،۹،۱۴). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد آلبومین پایین می‌تواند علت بیماری‌های قلب و عروق و مرگ و میر ناشی از آن باشد. آلبومین یک خاصیت آنتی اکسیدان دارد و غلظت‌های کمتر از میزان فیزیولوژیک می‌تواند پراکسید اسیون وابسته به مس و همولیز را متوقف کند (16). هم‌چنین آلبومین موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسل از سیستم‌هایی حاوی یون‌های مس و H_2O_2 می‌شود و می‌تواند رادیکال‌های پراکسی را به دام انداخته (17) و موجب مهار سیستم پراکسیداسیون لیپیدها (که وابسته به مس می‌باشد) گردد (18). اکسیداسیون لیوپروتئین با دانسیته‌ی پایین (LDL) یکی از اولین قدم‌های فرایند آترواسکلروز بوده (19) و آلبومین می‌تواند آپوپتوزیس آندوتلیال را مهار کند (20). از آنجا که نتایج برخی مطالعات (2003) بین غلظت پایین آلبومین و افزایش خطر شیوع آتروسکلروز در شریان کاروتید زنان و مردان ارتباطی گزارش نکرده‌اند (21) و از سوی دیگر نتایج سایر مطالعات مشخص نموده‌اند که آلبومین به طور معکوسی با سن، مصرف سیگار، چاقی و فشار خون بالا ارتباط دارد (۱۸،۱۴)، مشخص نیست که آیا آلبومین

پایین یک متغیر پیش‌گویی کننده‌ی غیر اختصاصی یا یک علامت برای بیماری غیر آشکار یا یک عامل ایجاد کننده برای بیماری کرونری است (14). مطالعات اپیدمیولوژیک گذشته یک رابطه‌ی معکوس بین آلبومین سرم و بیماری کرونری و سکته مغزی را نشان داده‌اند (۲۲، ۱۴۸). بنابراین بین سطوح آلبومین و احتمال بروز بیماری کرونری ارتباط وجود دارد، البته مکانیسم آن شناخته نشده است ولی شایع‌ترین آن می‌تواند ارتباط بین عملکرد پلاکتی و ترمبوز و یا پاسخ به فعالیت التهابی مداوم باشد. بررسی نقش آلبومین به عنوان یک آنتی اکسیدان در انتقال اسیدهای چرب و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها در مطالعات بعدی توصیه می‌گردد.

منابع

- 1- Ridker PM, Libby P. **Risk Factors for Atherothrombotic Disease.** in: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald EU (editors). **Heart Disease. A TextBook of Cardiovascular Medicine.** 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co; 2005, 939-58.
- 2- Maron DG, Grunbi SM, Ridker PM, Pearson TA. **Dyslipidemia, Other Risk Factors and the Prevention of Coronary Heart Disease.** in: Fuster V, Wayne AR, Ourke RA (editors). **The Heart (hurt's).** 1st ed. New York: McGraw Hill Co; 2004, 1093-23.
- 3- Olvsi SO, Prabha K. Significant hypoalbuminemia and hypoproteinemia associated with myocardial infarction in kuwaiti Arab population. **Annals of Saudi.** 1997; 112 (7): 124-25.
- 4- Gillium RF, Makye - DM. Serum albumin , coronany heart disease, and death. **Am Heart J.** 1992; 123(2) : 507-13 .
- 5- Nelson JI, Liao D, Sharrel AR, etal. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk In Community (ARIC) study. **Am J Epidemiol.** 2000; 151 (5): 468-77.
- 6- Corti MC, Salive ME, Guralnik JM. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. **J Clin Epidemiol.** 1996; 43: 519-26.
- 7- Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the anigographic severity of coronary artery disease. **Int J Cardiol.** 1997; 60 (1): 73-9.
- 8- Kuller LH, Eihner JE, Orchard TJ, Grandits GA, Mecallum L. The relation between serum albumin levels and risk of cononary heart disease in the multiple risks factor intervention trail. **AM J Epidemiol.** 1991; 134 (11): 1266-77.
- 9- Weijenberg MP, Feskens EJ, Souverijn JH, et al. Serum albumin, coronary heart disease risk and mortality in an elderly cohort. **Epidemiology.** 1997; 8: 87-92.

نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی انجام شده به نظر می‌رسد که سطح سرمی پایین آلبومین و پروتئین، حتی با در نظر گرفتن سایر عوامل خطر می‌تواند با بروز بیماری کرونری ارتباط داشته باشد. شاید آلبومین و پروتئین پایین نشانه‌ای از درگیری عوامل التهابی و پروتئینی و نشانه‌ای از آسیب دائمی عروق کرونری باشد. بررسی نقش آلبومین به عنوان یک آنتی اکسیدان در انتقال اسیدهای چرب و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها در مطالعات بعدی توصیه می‌گردد. از این رو جهت بررسی بیشتر این موضوع، انجام مطالعات آینده‌نگر و در سطح وسیع‌تر توصیه می‌گردد.

- 10- Law MR, Morris JK, Wald NJ, et al. Serum albumin and mortality in the BUPA study: British United Provident Association. *Int J Epidemiol*. 1994; 23: 38-41.
- 11- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive Protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 537-47.
- 12- Tracy RP, Lemaite RN, Psaty BM, et al. Relationship of C- reactive Protein to cardiovascular disease in the elderly: results from the cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1121-27.
- 13- Djousse L, Kannel DSC, Rothman J, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all cause mortality in the Framingham offspring study. *Circulation*. 2002; 106: 2919.
- 14- Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta - analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
- 15- Darne B, Ducimetiere P, Guze L. Serum albumin and mortality. *Lancet*. 1990; 335: 350-1.
- 16- Halliwell B. Albumin: an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1988; 37: 569-71.
- 17- Wayner DD, Buton GW, Ingild KU, et al. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation: the important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett*. 1985; 187: 33-7.
- 18- Gillum RF. Assessment of serum albumin concentration as a risk factor for stroke and coronary disease in African American and whites. *J Natl Med Assoc*. 2000; 92: 3-9.
- 19- Luoma PV, Nayha S, Sikkil A, et al. High serum alphatocopherol, albumin, selenium and cholesterol, and low mortality from coronary heart disease in northern Finland. *J Intern Med*. 1995; 237: 49-54.
- 20- Zoellner H, Hofler M, Beckmann R, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci*. 1996; 109: 2571-80.
- 21- Djousse L, Kannel DSC, Rothman J, Cupples A, Arnett D, Ellison RC. Relation between serum albumin and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2003; 34: 53.
- 22- Philips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease cancer and other causes. *Lancet*. 1989; 2: 1434-6