

2011年02月  
碩士學位論文  
성인에서  
염증인자와  
심혈관질환  
위험요소  
및  
대사증후군과의  
상관관계

2011年 02月  
碩士學位論文

# 성인에서 염증인자와 심혈관질환 위험요소 및 대사증후군과의 상관관계

朝鮮大學校 大學院

醫學科

李 常 準

2011年 02月  
碩士學位論文

성인에서 염증인자와 심혈관질환  
위험요소 및 대사증후군과의  
상관관계

朝鮮大學校 大學院

醫學科

李 常 準

성인에서 염증인자와 심혈관질환  
위험요소 및 대사증후군과의  
상관관계

Association of Inflammatory Markers with  
Cardiovascular Risk factors and Metabolic Syndrome  
in Adults

2011年 02月 25日

朝鮮大學校 大學院

醫學科

李 常 準

성인에서 염증인자와 심혈관질환  
위험요소 및 대사증후군과의  
상관관계

指導教授 배 학 연

이 論文을 醫學碩士學位 申請 論文으로 提出함

2010年 10月

朝鮮大學校 大學院

醫 學 科

李 常 準

# 李常準의 碩士學位 論文을 認准함

委員長    朝鮮大學校 教授    김상용    印

委員        朝鮮大學校 教授    배학연    印

委員        朝鮮大學校 教授    김현숙    印

2010年 11月

朝鮮大學校 大學院

## 目 次

表 目 次	2
ABSTRACT	4
I. 序 論	6
II. 研究對象 及 方法	8
III. 結 果	11
IV. 考察 及 結論	14
V. 要約	19
參 考 文 獻	30

## 表 目 次

Ⅹ 1. Clinical characteristics of study subjects -----	20
Ⅹ 2. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of hs-CRP -----	21
Ⅹ 3. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of fibrinogen -----	22
Ⅹ 4. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of homocysteine -----	23
Ⅹ 5. Correlation between hs-CRP and cardiovascular risk factors -----	24
Ⅹ 6. Correlation between fibrinogen and cardiovascular risk factors -----	25
Ⅹ 7. Correlation between homocysteine and cardiovascular risk factors -----	26
Ⅹ 8. Multiple linear regression analysis between hs-CRP and cardiovascular risk factors -----	27
Ⅹ 9. Multiple linear regression analysis between fibrinogen and cardiovascular risk factors -----	28
Ⅹ 10. Multiple linear regression analysis between homocysteine and	





## ABSTRACT

### **Association of Inflammatory Markers with Cardiovascular Risk factors and Metabolic Syndrome in Adults**

Lee Sang-Jun

Advisor : Prof. Bae Hak-Yeon M.D., Ph.D

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

**(Background)** Metabolic syndrome is associated with the presence of a low grade sub-clinical inflammatory process. The relationship between this process and the risk of insulin resistance development is a hallmark of the metabolic syndrome. Therefore, it has been suggested that the detection and quantification of micro-inflammation in patients with the metabolic syndrome might be of clinical relevance. Highly sensitive C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine have been used as micro-inflammation markers, insulin resistance or cardiovascular risk predictors. Our aim was to analyze the association between cardiovascular risk factors and these inflammatory markers and find the characteristics of each inflammatory markers.

**(Method)** We have analyzed data collected between January 2008 and June 2010 in the Chosun University hospital health promotion center. All participants were enrolled during their routine annual health check-up and gave their written informed consent. This is a cross sectional study in which we have fitted linear regression models using inflammatory markers as the dependent variables and adjusted them according to the different components of the metabolic syndrome and multiple other confounders.

**(Results)** The subjects of this study included 1862 adults(982 men and 880 women) aged 20–70 years (mean age : 49.7 years). Pearson's correlation analysis and multiple linear regression analyses showed that hs-CRP was significantly associated with glucose and HbA1C. Fibrinogen was significantly associated with BMI, HbA1C, waist circumference, and HDL cholesterol. Homocysteine was significantly associated with LDL cholesterol, TG, systolic blood pressure, and HDL cholesterol.

**(Conclusion)** Hs-CRP, fibrinogen, and homocysteine were significantly associated with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. But fibrinogen was a better marker that predicts the development of metabolic syndrome or cardiovascular disease compared to hs-CRP. Homocysteine was especially associated with systolic blood pressure and dyslipidemia.

**Key word** : hs-CRP, Fibrinogen, Homocysteine, Metabolic syndrome, Inflammation, Cardiovascular disease

## I. 서론

우리나라의 급속한 산업화 및 서구화는 우리나라에 여러 변화를 초래하였고, 이와 함께 대사증후군의 유병률은 증가추세에 있다. 대사증후군은 인슐린 저항성과 함께 비만, 고혈압, 고혈당 그리고 고지혈증 등이 한 개인에서 군집되어 나타나는 질환군으로, 그 구성요소가 죽상동맥경화증 및 심혈관 질환의 위험인자로 알려지면서 그 중요성이 더욱 부각되고 있다<sup>1)</sup>. 대사증후군의 발병에 있어서 인슐린 저항성이 중요한 역할을 한다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>2-5)</sup>. 인슐린 저항성은 전신적으로 낮은 정도의 염증반응과 연관되는데 이는 지방세포에서 생성되는 종양괴사인자, 인터루킨-6 등의 전염증성 사이토카인이 fibrinogen, 플라스미노겐활성인자억제제-1, 백혈구, 그리고 high sensitivity C-reactive protein (이하 hs-CRP)와 같은 여러 급성기 반응물질을 자극함으로써 발생된다. 최근 죽상동맥경화증 및 당뇨병의 발생이 이러한 염증반응과 관련된다는 주장들이 제기되고 있다<sup>6-7)</sup>.

따라서 이러한 염증반응을 확인하고 정량화 하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 갖는다. 염증인자와 대사증후군 및 심혈관 질환간의 연관성을 확인한 여러 연구들이 있고, 특히 hs-CRP, fibrinogen, 그리고 호모시스테인은 대사증후군 및 심혈관 질환과의 연관성이 확인된 대표적인 염증인자이다<sup>8-13)</sup>. hs-CRP는 비 특이적인 급성기 반응물질로써 심혈관 질환 및 동맥경화성 질환과의 연관성이 보고되며, 내피세포기능 이상 및 죽상동맥경화증의 지표로 대두되고 있다. 또한 hs-CRP는 과체중 및 비만한 성인에서의 증가, 그리고 체지방량 및 인슐린 감수성과 관련된다는 보고는 hs-CRP와 대사증후군, 및 심혈관질환과의 연관가능성을 뒷받침해 준다<sup>20-24)</sup>. 또 다른 급성 염증반응 표지자인 fibrinogen은 죽상동맥경화증 등의 심혈관 질환발생에 직접적인 영향을 주는 인자로 알려져 있고<sup>10,11)</sup> 호모시스테인 또한 대사증후군 및 심혈관 질환의 발생에 있어서 중요한 역할을 할 것으로 예상되고 있다<sup>13,15)</sup>.

그러나 기존의 연구들은 대부분이 한 개의 염증인자를 대상으로 하여 각각의 염증인자들의 특성을 비교할 수 없는 한계가 있었고, 연구 대상 또한 당뇨병이나 심혈관질환을 가진 환자군을 대상으로 하여 일반 성인에 있어서 염증인자들과 대사증후군 및 심혈관질환 위험인자 간의 연관성을 확인할 수가 없었다. 이에 본 연구는 당뇨병 및 심혈관 질환 등 특이한 병력이 없는 일반 성인을 대상으로 하여 hs-CRP, fibrinogen, 그리고 호모시스테인을 측정하여 각각의 염증인자들과 대사증후군 및 심혈관 질환 위험인자 간의 연관성을 비교, 분석해 보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 2008년 1월부터 2010년 6월까지 조선대학교병원 건강검진센터를 방문한 수진자를 대상으로 하였고, 이 중 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌경색, 심혈관계 질환, 그리고 암 등의 만성 질환 및 감염증, 류마티스 관절염, 통풍, 천식, 그리고 자가면역 질환의 과거력이 없고, 현재 신체질환으로 약물을 복용하고 있지 않은 20세에서 70세 사이의 성인 1862명(남성 982, 여성 880)을 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 신체계측

대상자들의 체중, 신장, 허리둘레 등을 측정하였고 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, high density lipoprotein(HDL) 콜레스테롤, low density lipoprotein(LDL) 콜레스테롤, 당화혈색소, hs-CRP, fibrinogen, 그리고 호모시스테인 등을 측정하였다.

신체계측시 신장, 체중은 직립 자세로 신발을 벗은 상태에서 신장은 수동 신장측정기를 사용하여 0.1 cm 단위까지 측정하였고 몸무게는 체성분 분석기(Zeus 9.9, Jawon Medical Co.)를 사용하여 0.1 kg까지 측정하였다. 허리둘레는 줄자로 직립 자세에서 늑골의 최하부와 장골능의 최상부와의 중간부위를 통해 측정하였다. 혈압은 10분 이상 안정상태를 유지한 후 앉은자세에서 수은혈압계로 측정하였으며 수축기 혈압은 Korotkoff phase I을, 이완기 혈압은 Korotkoff phase 5를 기준으로 하였고, 우측 상완의 혈압을 2회 측정하여 두 값의 평균값을 구하였다.

## 2) 혈액검사

모든 대상자는 10시간 이상 금식하였으며 혈액은 정맥혈을 추출하여 보존제가 첨가되지 않은 용기에 담아서 검사하였으며 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤은 효소법에 의해 ADVIA 1650(Bayer)에서 측정하였고, 당화혈색소는 HPLC(high performance liquid chromatography)법으로 HbA1C 전용 kit(BIO-RAD)측정기기에서 측정하였다. hs-CRP는 ADVIA 1650(Bayer)을 이용하여 측정하였고, fibrinogen은 turbid metric assay(ACLTOP)로 측정하였으며, 호모시스테인은 화학발광명역측정법(chemiluminescent immunoassay, CLIA)를 이용해 정량측정 하였다.

## 3) 대사증후군의 정의

대사증후군은 2005년 발표된 International Diabetes Federation(IDF)의 진단기준에 의하여 진단하였고<sup>14)</sup> 허리둘레는 World Health Organization(WHO) Western Pacific Region에서 제시한 아시아-태평양 지역 기준을 적용하였다. 대상자의 허리둘레는 남자 90cm 이상, 여자 80cm 이상이면서 다음 중 두 가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- (1) 중성지방  $\geq 150$  mg/dL
- (2) HDL 콜레스테롤  $< 40$  mg/dL(남자),  $< 50$  mg/dL(여자)
- (3) 수축기 혈압  $\geq 130$  mmHg 또는 이완기 혈압  $\geq 85$  mmHg
- (4) 공복 혈당  $\geq 100$  mg/dL

## 4) 통계분석

통계분석은 SPSS(Statistical Package for the Social Science, for windows version 13.0) 프로그램을 이용하였고, 각각의 염증표시인자에 따른 네 군의 비교는 one-way ANOVA test로 시행하였고 사후 검정은 Tukey's multiple

comparison test로 분석하였다. 각각의 염증표시인자와 대사증후군 및 심혈관 질환의 위험요소 간의 관계는 pearson's correlation analysis를 시행하였으며 이를 통해 확인된 변수들을 이용하여 다중선형회귀분석(multiple linear regression analysis)을 시행하였다. 유의 수준은  $p$  값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

### III. 결과

#### 1. 대상 인구의 특성

남녀의 성비는 1.1:1 이었다. 평균연령은  $48.8 \pm 12.56$ 세 (mean  $\pm$  SD)였다. 대상자들의 연령대별 분포는 20대가 5.74% (107명/1862명)로 가장 적었으며 50대가 27.12% (505명/1862명)로 가장 많았다. 평균 체질량 지수(body mass index, BMI)를 비롯한 허리둘레, 공복혈당, 수축기혈압 및 이완기 혈압, 중성지방, 그리고 당화혈색소는 남성이 여성보다 유의하게 높았으며, HDL 콜레스테롤은 남성이 유의하게 낮았다. 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 남녀 간의 유의한 차이가 없었고, 영증인자 중에서는 호모시스테인만이 남녀 간에 유의한 차이를 보였다(Table 1).

#### 2. 대사증후군의 유병률

대상 인구에서 IDF 진단기준에 따른 대사증후군의 전체 유병률은 33.7% (628명/1862명)였다. 성별에 따른 대사증후군의 유병률은 남성에서 34.1% (335명/982명), 여성에서 33.2% (293명/880명)으로 남성에서 더 높았다.

#### 3. 영증인자에 따른 심혈관질환의 위험요소 비교 및 대사증후군의 유병률

##### 1) hs-CRP (mg/dL)에 따른 심혈관질환의 위험요소 비교 및 대사증후군의 유병률 비교

hs-CRP를 4분위(quartile)하여 심혈관질환의 위험요소 및 대사증후군의 유병률을 비교하였다. 1군은 hs-CRP가 0.02미만, 2군은 0.02이상부터 0.05미만, 3군은 0.05이상부터 0.1미만, 4군은 0.1이상으로 하였다.



1군보다 4군에서 BMI, 허리둘레, 공복혈당, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 당화혈색소가 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), HDL 콜레스테롤은 유의하게 낮았다. 또한 1군보다 4군에서 대사증후군의 유병률이 유의하게 높았다 (Table 2).

### **2) fibrinogen (mg/dL)에 따른 심혈관질환의 위험요소 비교 및 대사증후군의 유병률 비교**

fibrinogen을 4분위(quartile)하여 심혈관질환의 위험요소 및 대사증후군의 유병률을 비교하였다. 1군은 fibrinogen이 270미만, 2군은 270이상부터 301미만, 3군은 301이상부터 339미만, 4군은 339이상으로 하였다.

1군보다 4군에서 BMI, 허리둘레, 공복혈당, 수축기혈압, 이완기혈압, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 당화혈색소가 유의하게 높았고( $p < 0.05$ ), HDL 콜레스테롤은 유의하게 낮았다. 1군보다 4군에서 대사증후군의 유병률은 유의하게 높았다(Table 3).

### **3) 호모시스테인 ( $\mu\text{mol/L}$ )에 따른 심혈관질환의 위험요소 비교 및 대사증후군의 유병률 비교**

호모시스테인을 4분위(quartile)하여 심혈관질환의 위험요소 및 대사증후군의 유병률을 비교하였다. 1군은 homocysteine이 8.1미만, 2군은 8.1이상부터 9.6미만, 3군은 9.6이상부터 11.5미만, 4군은 11.5이상으로 하였다.

1군보다 4군에서 BMI, 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방은 유의하게 높았으나( $p < 0.05$ ), 공복혈당, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 당화혈색소는 유의한 차이가 없었다. HDL 콜레스테롤은 1군보다 4군이 유의하게 낮았다. 대사증후군의 빈도도 hs-CRP, fibrinogen과는 달리 1군과 4군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 4).

#### 4. 염증인자와 심혈관질환 위험인자들 간의 상관관계

##### 1) hs-CRP와 심혈관질환 위험인자들 간의 상관관계

hs-CRP는 연령, 공복혈당, 당화혈색소와 유의한 양의 상관관계를 나타내었고, HDL 콜레스테롤과 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(Table 5). 그리고 상관관계를 보인 인자들에서 다중선형회귀분석을 시행한 결과 연령, 공복혈당, 당화혈색소가 유의한 독립변수로 작용함을 알 수 있었다(Table 7).

##### 2) fibrinogen과 심혈관질환 위험인자들 간의 상관관계

fibrinogen은 연령, BMI, 허리둘레, 공복혈당, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 당화혈색소와 유의한 양의 상관관계를 나타내었고, HDL cholesterol 과는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(Table 6). 또한 상관관계를 보인 인자들에서 다중선형회귀분석을 시행한 결과 연령, BMI, 허리둘레, HDL 콜레스테롤, 당화혈색소가 유의한 독립변수였다(Table 8).

##### 3) 호모시스테인과 심혈관질환 위험인자들 간의 상관관계

호모시스테인은 BMI, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계를 나타내었고 HDL 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 나타냈다(Table 7). 그리고 상관관계를 보인 인자들에서 다중선형회귀분석을 시행한 결과 수축기 혈압, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 유의한 독립변수였다(Table 9).

#### IV. 고찰 및 결론

본 연구에서는 일반인구를 대상으로 hs-CRP, fibrinogen, 호모시스테인 등의 염증인자가 심혈관 질환의 위험요소 및 대사증후군의 유병률과 유의한 연관관계가 있음을 관찰하였다. 대사증후군은 심혈관 질환 발생의 주요 위험인자인 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 복부비만이 한 개인에서 군집되어 나타나는 현상으로 대사증후군의 관리는 심혈관 질환의 관리와 연계된다. 우리나라 국민영양건강조사에서 조사한 자료에 의하면, 20세 이상 성인의 대사증후군의 유병률은 1998년 25.3%(남자 26.0%, 여자 24.6%)였고, 2001년에는 29.0%(남자 30.0%, 여자 20.9%)로 특히 남자에게서 유병률이 급격히 증가 추이를 보이고 있는 것으로 나타났다<sup>31)</sup>. 본 연구에서 대사증후군의 전체 유병률은 33.7%로 기존의 결과보다 높게 나타났고, 그 중 남자가 34.1%, 여자가 33.2%로 남자에서 더 높았다. 유병률은 연령대가 증가할수록 증가되는 경향을 보였는데, 특히 50대 이상에서는 40% 이상에서 대사증후군이 진단되었다. 본 연구가 한 지역의 건강검진을 받으러 온 수검자들만을 대상으로 하여 선택편견의 개입 가능성이 존재하고, 우리나라의 일반 성인을 대표하지는 못하지만, 최근 한국인의 대사증후군의 유병률의 증가추이를 고려해 볼 때, 이와 같은 결과가 간과되어서는 안 될 것으로 생각된다. 마찬가지로 2007년도 사망원인에 대한 통계청의 자료에 따르면 2, 3위가 뇌혈관 질환 및 심장혈관 질환으로, 대사증후군의 관리는 우리사회의 건강관리에 있어서 중요한 의미를 지닌다.

hs-CRP는 급성반응물질로 인슐린 저항성으로 매개되는 대사증후군 및 심혈관 질환의 이환률 및 사망률을 예측할 수 있는 인자로 알려져 있다. 주로 보체활성을 통해 죽상동맥경화증에 직접적으로 영향을 준다고 알려져 있는데<sup>25-29)</sup>, hs-CRP가 혈관 내부의 손상된 세포의 외측에 위치한 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)에 결합하고 보체의 고전적인 경로를 활성화시켜 혈관세포의 파괴를 증가시키고 기능 이상을 초래하며 산화효과를 통해 플라크의 불안정성에 직접적으로 작용할 수 있

다는 것이다<sup>32)</sup>.

간에서 합성되는 fibrinogen은 혈류정체, 혈소판 응집, 내피세포기능 등 혈액 응고 과정에서 중요한 역할을 한다. 동맥벽 및 지방세포에서 분비되는 인터루킨-6의 자극으로 농도가 증가하게 되면 응고인자로서 작용하여 혈관 평활근 세포의 이동과 증식을 자극하고 혈소판 사이의 당단백질 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa) 복합체와의 결합을 촉진시켜 혈소판 응집을 조장하여 혈액점도를 높인다. 뿐만 아니라 평활근세포와 단핵세포, 대식세포의 화학주성을 유도하여 혈관 벽의 분열과 신생에도 관여한다. 혈중 fibrinogen 수치 증가는 관상동맥질환, 허혈성 심질환, 말초혈관질환 등을 포함한 심혈관질환의 발생위험을 높이는 독립인자로 알려져 있다<sup>19,33)</sup>.

호모시스테인은 methionine의 대사과정에서 만들어진 황기를 포함하는 아미노산으로 호모시스테인의 증가는 혈관내피에 독소로 작용하고 지질을 과산화시키며 혈소판응집을 증가시켜 과응고상태를 유발할 수 있다. 또한 내피세포증식을 유발하여 당뇨병 환자 및 비 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 위험인자들과는 무관하게 내피세포의 기능부전과 동맥경화를 일으킬 수 있다. 따라서 혈중 호모시스테인 수치의 증가는 혈관내피세포의 기능부전 및 동맥경화의 발생 및 진행을 수반하고, 이는 인슐린 저항성 및 대사증후군, 그리고 심혈관질환의 발생을 증가시킨다<sup>16-18)</sup>.

본 연구는 이러한 급성기 반응물질인 염증인자들과 심혈관질환 위험요소들 간의 연관성을 비교 분석하고자 하였다. 연구결과 hs-CRP는 심혈관질환 위험요소 중에서 이완기 혈압을 제외하고 그 수치가 증가할수록 각각의 위험요소가 유의한 차이를 보였고, 대사증후군의 발생률 또한 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 상관분석 결과 나이, 공복혈당, 그리고 당화혈색소가 유의하게 양의 상관관계를 나타내었으며, HDL 콜레스테롤은 음의 상관관계를 나타내었다. 유의한 상관관계를 나타낸 요소들을 대상으로 다중회귀분석을 시행한 결과 공복혈당과 당화혈색소가 유의한 독립변수임이 확인되었다. hs-CRP와 대사증후군간의 유의한 상관관계는 Festa등<sup>34)</sup>, Choi등<sup>35)</sup>의 연구에서도 확인되었는데, 특히 고혈당이 hs-CRP에 있어서 유일한 독

립변수였다. 본 연구에서 HDL 콜레스테롤은 음의 상관관계를 나타내었는데, 이는 낮은 수치의 HDL 콜레스테롤에 의해 전염증성 기전이 up-regulation되면서<sup>30)</sup> 발생하였을 것으로 사료된다. hs-CRP는 여러 인자들에 의해 영향을 받을 수 있다. Sesmilo등<sup>36)</sup>은 흡연가에서 hs-CRP, 인터루킨-6이 증가를 보이며 금연시 다시 감소한다고 보고하였고, Smith등<sup>27)</sup>은 심근경색이 발생할 가능성이 높은 군에서 장기간 운동을 하였을 때 53% 까지 hs-CRP농도의 감소를 보고하였다. Ridker PM등<sup>42)</sup>은 에스트로겐 보충요법이나 폐경 등의 상황이 혈중 hs-CRP농도에 영향을 줄 수 있다고 하였고, 아스피린, HMG-CoA 환원효소억제제, 안지오텐신전환효소억제제와 티아졸리디네디온 등의 약물도 hs-CRP농도를 낮추는 것으로 알려져 있다<sup>37)</sup>. 따라서 본 연구에서 약물을 복용중인 성인은 조사대상에서 제외하였으나 흡연여부, 운동여부, 폐경 등 hs-CRP에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들이 보정되지 못하여서 정확한 상관관계를 얻는데 한계가 있었을 가능성이 있다.

fibrinogen은 중성지방을 제외하고 fibrinogen수치가 증가할수록 모든 심혈관 질환 위험요소의 유의한 차이를 보였으며, 상관분석을 시행한 결과에서도 중성지방을 제외한 모든 심혈관질환 위험요소와 유의한 상관성을 나타내었다. 다중회귀분석에서는 나이와 허리둘레, 당화혈색소, HDL 콜레스테롤이 유의한 독립변수로 작용함을 알 수 있었다.

호모시스테인은 hs-CRP, fibrinogen과는 다르게 수치가 증가할수록 공복혈당과 당화혈색소에서 유의한 차이가 없었고, 대사증후군과도 연관성이 없었다. 상관분석을 통해서도 공복혈당과 당화혈색소는 유의한 상관성이 없었으나 이 두 가지 인자를 제외한 나머지 심혈관질환 위험요소에서 모두 유의한 상관성을 보였으며, 다중회귀분석을 통해서도 수축기 혈압과 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 유의한 독립변수로 작용함을 알 수 있었다. 호모시스테인과 심혈관질환 위험요소들 간의 관련성에 관한 이전 연구들을 살펴보면 Sanlier등<sup>38)</sup>은 체중, 허리-골반둘레 비, 체지방량이 증가할수록 혈장 호모시스테인 수치가 증가한다고 보고 하였

고, Uysal등<sup>39)</sup>의 연구에서는 허리-골반 통증이 혈장 호모시스테인과 양의 상관관계가 있음을 보여 주었다. Tayama등<sup>40)</sup>은 고혈압 환자에서 높은 혈장 호모시스테인 농도는 혈관 경직도를 증가시키고 스트레스에 대한 혈압 반응을 증가시킨다고 하였다. 또한 Chico등<sup>41)</sup>은 혈장 호모시스테인은 당뇨병 환자에서 의미 있는 증가를 보이지는 않지만 당뇨병의 만성 합병증 발생과 관련이 있다고 하였다. 본 연구결과도 이와 유사하였는데, 호모시스테인은 다른 염증표시인자와 비교하여 심혈관질환 위험요소 중 고혈당을 제외한 다른 위험요소들과 상관관계가 있었고, 특히 고혈압 및 고지혈증은 hs-CRP, fibrinogen와 비교하여 더 높은 상관관계를 보여주었다.

본 연구에서 hs-CRP, fibrinogen, 호모시스테인 모두 심혈관질환 위험요소 및 대사증후군과 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 hs-CRP는 공복혈당과 당화혈색소를 제외하고는 각종 구성요소에 있어서 fibrinogen, 호모시스테인보다 상관성이 낮았다. 이는 hs-CRP가 다른 염증인자들과는 다르게 전신상태, 흡연, 운동, 폐경 등 여러 가지 요소에 의해 영향을 받기 때문인 것으로 판단된다. 반면에 fibrinogen은 hs-CRP, 호모시스테인보다 각각의 구성요소와 높은 상관성을 나타냈으며 이는 일반 성인을 대상으로 심혈관질환 위험요소 및 대사증후군의 발생 위험성을 예측하고 추적 관찰하는데 가장 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 호모시스테인은 hs-CRP나 fibrinogen과는 다르게 특징적으로 수축기 혈압과 고지혈증 관련 인자들과 높은 상관성을 나타내서 죽상동맥경화증으로 인한 심혈관질환 발생 위험도를 예측하는데 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구 대상인구의 선택편견으로 건강검진을 받기 위해 건강검진센터에 내원한 사람들이었고 지역주민들이 대부분이어서 보편적인 일반 성인을 대변했다고 보기가 힘들었다. 둘째, 이 연구는 단면 연구로서 염증인자의 변화에 따른 대사증후군의 발생이나 심혈관질환 위험요소의 변화 및 심혈관질환 발생과의 상관성이나 인과관계를 판단하기 힘들었다. 향후 이 부분에 대한 전

향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 염증인자들에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들, 예를 들어 흡연여부, 평소 운동량 등이 조사되지 않아 이에 대한 보정이 필요할 것으로 사료된다.

식습관의 서구화와 산업발전은 대사증후군의 발생을 증가시키고 동맥경화의 발생으로 인한 심혈관질환의 유병률과 사망률을 증가시키고 있다. 대사증후군의 주요 발생기전으로 생각되는 인슐린 저항성은 낮은 정도의 염증반응에 의해 매개되는 것으로 밝혀지고 있으며, 일부 연구에서는 hs-CRP, fibrinogen, 호모시스테인이 단순히 염증반응의 정도를 나타내는 지표를 넘어서 심혈관질환을 발생시키는 병인에 직접적으로 관여한다고 주장하고 있다. 본 연구에서 대사증후군의 유병률은 33.7%로 높았으며 50대 이상에서는 40%이상이 대사증후군을 가지고 있다. 따라서 향후 보다 적극적인 대사증후군의 진단 및 치료, 예방에 대한 적극적인 노력이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 fibrinogen은 hs-CRP, 호모시스테인과 비교하여 심혈관질환 위험요소와 높은 상관관계를 나타내어 심혈관질환의 예측인자로서 좋은 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 호모시스테인은 hs-CRP, fibrinogen과는 다르게 특징적으로 고혈압, 고지혈증과 높은 상관관계가 있었는데, 이와 연관될 수 있는 심혈관질환의 발생에 있어서 좋은 표지자로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 요약

**배경** : 식습관의 서구화와 산업발전은 대사증후군의 발생을 증가시키고 동맥경화의 발생으로 인한 심혈관질환의 유병률과 사망률을 증가시키고 있다. 대사증후군의 주요 발생기전인 인슐린 저항성은 낮은 정도의 염증반응에 의해 매개된다. 본 연구는 기존의 연구들과는 다르게 대표적인 염증인자로 알려진 hs-CRP, fibrinogen, 호모시스테인을 측정해서 위험요소와의 상관성 및 특성을 알아봄으로써 염증인자들을 이용해서 대사증후군 및 심혈관질환의 발생을 예측하는데 도움이 되고자 하였다.

**대상 및 방법** : 2008년 1월부터 2010년 6월까지 조선대학교병원 건강검진센터를 방문한 특별한 기저질환이 없고 약물 복용력이 없는 1862명(남성 982, 여성 880)의 일반 성인을 대상으로 하였다. hs-CRP, fibrinogen, 호모시스테인 및 대사증후군 구성요소 및 심혈관질환 위험요소를 측정하였고 대사증후군은 International Diabetes Federation 기준을 적용하였다.

**결과** : 남녀의 성비는 1.1:1이었다. 평균연령은 48.8세였고 대사증후군의 전체 유병률은 33.7%였다. hs-CRP는 공복혈당과 당화혈색소가 독립변수였고 fibrinogen은 나이와 허리둘레, 당화혈색소, HDL 콜레스테롤이 독립변수였으며 homocysteine은 수축기 혈압과 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 유의한 독립변수로 작용했다.

**결론** : 대사증후군의 유병률이 33.7%로 높고 50대 이상에서 40% 이상이 대사증후군을 가지고 있어 향후 대사증후군의 발견 및 치료에 더욱 관심을 가져야 한다. fibrinogen은 hs-CRP, 호모시스테인과 비교하여 대사증후군 구성요소 및 심혈관질환 위험요소와 높은 상관성을 나타내서 예측인자로 더 적절할 것으로 사료된다. 호모시스테인은 특히 고혈압, 고지혈증과 높은 상관관계가 있어서 이로 인한 심혈관질환의 발생을 예측할 수 있는 인자로 사용될 수 있을 것이다.



**Table 1. Clinical characteristics of study subjects**

	Total	Male	Female
N	1862	982	880
Age 20-29	107	61	46
30-39	317	188	129
40-49	487	271	216
50-59	505	240	265
60-70	378	185	193
Age (years)	49.7	48.8 ± 12.56	50.6 ± 12.33*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9	24.3 ± 2.86	23.4 ± 3.31*
WC (cm)	88.6	89.8 ± 7.62	87.2 ± 8.69*
FPG (mg/dL)	92.6	95.5 ± 26.23	89.4 ± 19.34*
SBP (mmHg)	124.2	125.9 ± 12.77	122.3 ± 15.85*
DBP (mmHg)	74.5	75.8 ± 10.41	72.9 ± 10.80*
TC (mg/dL)	187.8	187.5 ± 35.71	188.1 ± 35.09
Triglyceride (mg/dL)	134.7	155.0 ± 135.65	112.0 ± 86.07*
LDL (mg/dL)	116.5	116.8 ± 32.04	116.3 ± 31.78
HDL (mg/dL)	52.3	49.3 ± 12.45	55.7 ± 12.63*
HbA1C (%)	5.8	5.8 ± 0.96	5.7 ± 0.75*
hs-CRP (mg/dL)	0.14	0.16 ± 0.53	0.12 ± 0.69
Fibrinogen (mg/dL)	310.4	309.7 ± 67.03	311.2 ± 61.91
Homocysteine (µmol/L)	10.2	11.6 ± 3.69	8.66 ± 2.08*
Metabolic syndrome (n)	628	335	293

\* $p < 0.05$ , Data are means ± SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.  $p$  values were obtained using the Student's  $t$ -test based on differences between male and female group.

**Table 2. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of hs-CRP**

	hs-CRP (mg/dL) quartile			
	1st (<0.02)	2nd (0.02~0.04)	3rd (0.05~0.09)	4th ( $\geq$ 0.1)
N	561	478	361	462
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 $\pm$ 2.62	24.1 $\pm$ 2.83*	24.8 $\pm$ 2.95*†	25.0 $\pm$ 3.22*†
WC (cm)	84.9 $\pm$ 7.51	88.9 $\pm$ 7.30*	90.2 $\pm$ 8.68*	91.6 $\pm$ 7.98*†
FPG (mg/dL)	87.6 $\pm$ 14.06	91.5 $\pm$ 21.01*	93.3 $\pm$ 21.68*	98.7 $\pm$ 31.85*†‡
SBP (mmHg)	120.7 $\pm$ 14.49	125.1 $\pm$ 14.16*	124.9 $\pm$ 14.20*	126.9 $\pm$ 13.87*
DBP (mmHg)	72.4 $\pm$ 10.52	75.0 $\pm$ 10.28*	74.8 $\pm$ 10.38	76.1 $\pm$ 11.14
TC (mg/dL)	180.6 $\pm$ 31.84	189.7 $\pm$ 34.86*	192.6 $\pm$ 34.03*	191.0 $\pm$ 39.74*
Triglyceride (mg/dL)	103.1 $\pm$ 72.98	143.1 $\pm$ 108.56*	149.9 $\pm$ 124.04*	153.1 $\pm$ 151.10*
LDL (mg/dL)	109.6 $\pm$ 30.00	118.4 $\pm$ 31.89*	120.5 $\pm$ 30.96*	119.9 $\pm$ 33.57*
HDL (mg/dL)	56.2 $\pm$ 12.50	52.5 $\pm$ 12.95*	50.7 $\pm$ 12.52*	48.7 $\pm$ 12.47*†
HbA1C (%)	5.6 $\pm$ 0.53	5.7 $\pm$ 0.75*	5.8 $\pm$ 0.81*	6.0 $\pm$ 1.18*†‡
Metabolic syndrome (n)	111	169	136	211*

\* $p < 0.05$ , for different from 1st, † $p < 0.05$ , for different from 2nd, ‡ $p < 0.05$ , for different from 3rd. Data are means  $\pm$  SD. BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

**Table 3. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of fibrinogen**

	fibrinogen (mg/dL) quartile			
	1st (<270)	2nd (270~300)	3rd (301~338)	4th (≥399)
N	470	465	475	452
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 3.03	23.9 ± 3.08*	24.0 ± 2.92*	24.3 ± 3.33*
WC (cm)	86.3 ± 8.01	88.6 ± 8.77*	89.0 ± 7.73*	90.4 ± 7.93*
FPG (mg/dL)	88.3 ± 14.06	90.9 ± 18.44	92.7 ± 21.90*	98.6 ± 33.84**†‡
SBP (mmHg)	121.2 ± 13.65	123.1 ± 13.50	125.3 ± 14.51*	127.2 ± 15.31**†
DBP (mmHg)	72.8 ± 10.48	73.8 ± 10.15	75.1 ± 10.69*	76.2 ± 11.16**†
TC (mg/dL)	179.4 ± 32.05	188.1 ± 33.55*	191.4 ± 35.30*	192.4 ± 39.13*
Triglyceride (mg/dL)	124.1 ± 124.57	133.7 ± 111.18	140.8 ± 123.99	140.1 ± 105.67
LDL (mg/dL)	108.9 ± 29.64	117.0 ± 30.73*	118.9 ± 32.53*	121.4 ± 33.37*
HDL (mg/dL)	54.7 ± 12.60	52.7 ± 12.94	51.9 ± 12.69*	50.0 ± 13.10**†
HbA1C (%)	5.6 ± 0.54	5.7 ± 0.67	5.8 ± 0.80*	6.0 ± 1.24**†‡
Metabolic syndrome (n)	116	154	174	184*

\* $p < 0.05$ , for different from 1st, † $p < 0.05$ , for different from 2nd, ‡ $p < 0.05$ , for different from 3rd. Data are means ± SD. BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

**Table 4. Comparison of cardiovascular risk factors in study subjects according to quartile of homocysteine**

	homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ ) quartile			
	1st (<8.1)	2nd (8.1~9.5)	3rd (9.6~11.4)	4th ( $\geq 11.5$ )
N	466	465	467	464
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	23.6 $\pm$ 3.31	23.6 $\pm$ 2.99	24.0 $\pm$ 2.93	24.4 $\pm$ 3.15 <sup>*†</sup>
WC (cm)	88.1 $\pm$ 8.53	87.5 $\pm$ 8.04	88.9 $\pm$ 7.42	89.8 $\pm$ 8.79 <sup>*†</sup>
FPG (mg/dL)	90.6 $\pm$ 18.38	92.9 $\pm$ 26.98	93.0 $\pm$ 22.73	93.8 $\pm$ 24.72
SBP (mmHg)	121.8 $\pm$ 15.01	123.4 $\pm$ 14.20	125.0 $\pm$ 14.45 <sup>*</sup>	126.4 $\pm$ 13.55 <sup>*†</sup>
DBP (mmHg)	72.8 $\pm$ 10.28	74.1 $\pm$ 10.91	75.1 $\pm$ 10.81 <sup>*</sup>	75.8 $\pm$ 10.50 <sup>*</sup>
TC (mg/dL)	184.6 $\pm$ 32.46	186.6 $\pm$ 35.80	190.6 $\pm$ 35.96	189.3 $\pm$ 37.11
Triglyceride (mg/dL)	113.4 $\pm$ 85.44	127.4 $\pm$ 127.07	143.8 $\pm$ 119.51 <sup>*</sup>	154.3 $\pm$ 126.71 <sup>*†</sup>
LDL (mg/dL)	29.8 $\pm$ 1.38	31.6 $\pm$ 1.46	33.3 $\pm$ 1.54	32.5 $\pm$ 1.51
HDL (mg/dL)	55.0 $\pm$ 12.08	53.4 $\pm$ 13.29	51.7 $\pm$ 12.89 <sup>*</sup>	49.2 $\pm$ 12.77 <sup>*† ‡</sup>
HbA1C (%)	5.7 $\pm$ 0.63	5.8 $\pm$ 0.96	5.8 $\pm$ 0.94	5.8 $\pm$ 0.88
Metabolic syndrome (n)	156	146	157	168

<sup>\*</sup> $p < 0.05$ , for different from 1st, <sup>†</sup> $p < 0.05$ , for different from 2nd, <sup>‡</sup> $p < 0.05$ , for different from 3rd. Data are means  $\pm$  SD. BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

**Table 5. Correlation between hs-CRP and cardiovascular risk factors**

Correlation	r	<i>p</i>
Age	0.46	0.046
BMI	0.031	0.177
WC	0.036	0.125
FPG	0.157	<0.001
SBP	-0.008	0.743
DBP	0.016	0.484
TC	0.047	0.052
Triglyceride	-0.019	0.417
LDL	-0.041	0.080
HDL	-0.072	0.002
HbA1C	0.147	<0.001

BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

**Table 6. Correlation between fibrinogen and cardiovascular risk factors**

Correlation	r	<i>p</i>
Age	0.265	<0.001
BMI	0.097	<0.001
WC	0.158	<0.001
FPG	0.213	<0.001
SBP	0.128	<0.001
DBP	0.093	<0.001
TC	0.095	<0.001
Triglyceride	0.024	0.302
LDL	0.104	<0.001
HDL	-0.121	<0.001
HbA1C	0.248	<0.001

BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

**Table 7. Correlation between homocysteine and cardiovascular risk factors**

Correlation	r	<i>p</i>
Age	0.028	0.221
BMI	0.063	0.007
WC	0.068	0.003
FPG	0.029	0.212
SBP	0.102	<0.001
DBP	0.071	0.002
TC	0.053	0.022
Triglyceride	0.130	<0.001
LDL	0.063	0.007
HDL	-0.156	<0.001
HbA1C	0.035	0.134

BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

**Table 8. Multiple linear regression analysis between hs-CRP and cardiovascular risk factors**

	$\beta$	$p$
Age	0.004	0.001
FPG	0.003	0.003
HDL	-0.001	0.476
HbA1C	0.002	<0.001

FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.



**Table 9. Multiple linear regression analysis between fibrinogen and cardiovascular risk factors**

	$\beta$	<i>p</i>
Age	0.838	<0.001
BMI	1.39	0.018
WC	0.69	0.002
FPG	0.064	0.467
SBP	0.164	0.250
DBP	0.022	0.903
TC	0.159	0.057
LDL	0.025	0.782
HDL	-0.404	<0.001
HbA1C	8.067	0.001

BMI, body mass index, DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

**Table 10. Multiple linear regression analysis between homocysteine and cardiovascular risk factors**

	$\beta$	$p$
BMI	-0.033	0.365
WC	0.005	0.730
SBP	0.026	0.002
DBP	-0.011	0.330
Triglyceride	0.002	0.001
LDL	0.006	0.026
HDL	-0.032	<0.001

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein cholesterol; LDL, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

## 참고 문헌

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998;37:1595-1607.
2. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A: Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642-2647.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
4. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
5. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH: The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181:101-108.
6. Haffner SM: The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardio* 2006;97:3A-11A.
7. Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study(IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
8. Yeh ET: CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109(Suppl):II11-4.
9. Kim KH, Jeong MH, Shin JH: The role of chronic infection and inflammation in Korean patients with coronary artery disease. *Korean Circ J*

2000;30:1107–1116

10. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501–505

11. Ernst E: Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases. *Ann Med* 1994;26:15–22

12. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S: Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363–375

13. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775–1781

14. International Diabetes Federation: The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. 2005

15. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042–1050

16. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJ, Jakobs C, Boutger LM, Heine RJ, Stehouwer CD: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:133–138

17. Fonseca V, Guba SC, Fink LM: Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* 1999;20:738–759

18. James B, David M, Paul F, Nader R, Jacob S: Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:1403–1410
19. Breimer L: Plasma fibrinogen as cardiovascular risk factor. *Diabetologia* 1995;38:630–631
20. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818–2825
21. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring study. *Circulation* 2004;100:380–385
22. Nesto R: C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810–817
23. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Day NE, Kastelein JJ, Khaw KT: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–422
24. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *The New England journal of medicine* 2004;351:2599–2610
25. Reider PM: High-sensitive C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept of clinical practice to clinical benefit.

*American heart journal* 2004;148:S19–26

26. Ford ES: The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351–358

27. Rogowski O, Toker S, Shapira I, Melamed S, Shirom A, Zeltser D, Berliner S: Values of high-sensitive C-reactive protein in each month of year in apparently healthy individuals. *The American journal of cardiology* 2005;95:152–155

28. Steinvil A, Shirom A, Melamed S, Toker S, Justo D, Saar N, Shapira I, Berliner S, Rogowski O: Relation of educational level to inflammation sensitive biomarker level. *The American journal of cardiology* 2008;102:1034–1039

29. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK: C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11

30. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC: Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96:2758–67

31. Lim S, Park KS, Lee HK, Cho SI: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. Changes in the characteristics of metabolic syndrome in Korea over the period 199–2001 as determined by Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Diabetes Care* 2005;28:1810–1820

32. de Maat MP, Bladbjerg EM, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Moller L, Jespersen J: Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. *J Thromb Haemost* 2003;1(5):950–957

33. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med*

2000;343(16): 1179–1182

34. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkannen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study(IRAS). *Circulation* 2000;102:42–47

35. Choi EY, Park EH, Cheong YS, Rheem I, Park SG, Yoo S: Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans. *Metabolism* 2006;55:415–421

36. Sesmilo G, Biller B.M.K, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A: Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk factors in men with growth hormone deficiency. *Ann Intern. Med* 2000;133:111–122

37. Smith J.F, Dykes R, Douglas J.E, Krishnaswamy G, Berkert S: Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722–1727

38. Sanlier N, Yabanci N: Relationship between body mass index, lipids and homocysteine levels in university students. *J Pak Med Assoc* 2007;57(10):491–495

39. Uysal O, Arikan E, Cakir B: Plasma 새새미 homocysteine level and its association with carotid intima-media thickness in obesity. *J Endocrinol Invest* 2005;28(10):928–934

40. Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, Toyota T: Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advance systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006;29:403–409

41. Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, de Leiva A: Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998;41:684-693
42. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE: Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:7:713-716