



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2012년 02월

석사학위 논문

지역에서 고요산혈증의 빈도와
대사증후군과의 관계

조선대학교 대학원

의학과

홍수진

2012년 02월 석사학위논문 지역에서 고요산혈증의 빈도와 대사증후군과의 관계

2012년 02월
석사학위 논문

지역에서 고요산혈증의 빈도와
대사증후군과의 관계

조선대학교 대학원

의학과

홍수진

지역에서 고요산혈증의 빈도와
대사증후군과의 관계

Prevalence of hyperuricemia and correlation with
metabolic syndrome in local area

2012년 02월 24일

조선대학교 대학원

의학과

홍수진

지역에서 고요산혈증의 빈도와
대사증후군과의 관계

지도교수 김 현 숙

이 논문을 의학 석사학위 신청 논문으로 제출함

2011년 10월

조선대학교 대학원

의학과

홍수진

홍수진의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 부교수 최 동 현 (인)

위 원 조선대학교 부교수 김 진 화 (인)

위 원 조선대학교 부교수 김 현 속 (인)

2012년 2월

조 선 대 학 교 대 학 원

목 차

ABSTRACT	3
I. 서론	5
II. 대상 및 방법	7
III. 결과	10
IV. 고찰	12
V. 결론	15
VI. 요약	16
참고문헌	26

표 목 차

Table 1	<hr/>	17
Table 2	<hr/>	18
Table 3	<hr/>	19
Table 4	<hr/>	21
Table 5	<hr/>	23
Table 6	<hr/>	24
Table 7	<hr/>	25

Abstract

Prevalence of hyperuricemia and correlation with metabolic syndrome in local area

Su-Jin Hong

Advisor : Prof. Kim Hyun-sook, M.D.

Department of internal medicine,
Graduate school of Chosun University

Objective: This study was designed to identify the prevalence and clinical features of hyperuricemia in Gwangju and Jeonnam territory.

Methods: A total of 2309 subjects who received health examination in Chosun University hospital from January 2008 to June 2010 were enrolled in the study. All subjects are free from gout, diabetes, hypertension, rheumatoid arthritis, dyslipidemia, cerebral infarction, cardiovascular disease, cancer, asthma, and autoimmune disease. Hyperuricemia is defined as ≥ 7 mg/dl in men and ≥ 6 mg/dl in women. Metabolic syndrome is defined using International Diabetes Federation (IDF) criteria, revised in 2005. Clinical profiles were investigated including of age, waist circumference (WC), body mass index (BMI), fasting glucose, HbA1c, triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol (HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), blood pressure (BP), high sensitivity-CRP (hs-CRP), homocysteine, fibrinogen, total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (γ -GT), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alcohol drinking, smoking and exercise condition were investigated.

Results: The overall prevalence of hyperuricemia was 9.8%. The condition was more common in men than in women (14.9% vs 4.1%). Uric acid concentration has statistically significant correlation with WC, BMI, BP, triglyceride, total cholesterol, hs-CRP and r-GT ($p < 0.05$). Additionally among men, uric acid concentration has significant correlation with WC. According uric acid concentration, the prevalence of metabolic syndrome is increased. Men with hyperuricemia had a 2.2-fold increasing risk of metabolic syndrome [odds ratio (OR)=2.224]. Women with hyperuricemia had a 2.8-fold increased risk of metabolic syndrome (OR =2.784) as compared with those without hyperuricemia.

Conclusion: The overall prevalence of hyperuricemia was 9.8%. The prevalence of metabolic syndrome is increased by increasing of uric acid concentration. Hyperuricemia is positive predictive factor for metabolic syndrome, that maybe has a role of risk factor in cardiovascular morbidity.

Key words : Hyperuricemia, Metabolic syndrome, Prevalence

I. 서 론

혈청 요산은 퓨린 대사의 최종 산물로서 이는 직립보행을 하는 인간에게는 필수적이거나 과다 생성 혹은 신장에서의 배설이 불충분하면 고요산혈증이 생긴다(1). 고요산혈증이 있는 사람의 10%에서 통풍이 발생하며(2), 통풍 환자의 80~90%까지 고요산혈증이 보고되기도 한다. 통풍은 관절의 활막액과 다른 조직에 요산염 나트륨 결정(monosodium urate crystal)이 축적되어 발생하는 질환으로 세포외액의 요산 수치가 포화 역치를 지속적으로 초과하여 crystal이 형성됨으로써 발생한다.

고요산혈증의 유병률은 개발도상국 및 선진국 모두에서 경제 성장에 따라 지난 수십년간 증가하고 있으며(3), 단순히 통풍의 위험인자일 뿐아니라 대사증후군과 밀접한 관계가 있다는 보고들이 제시되고 있다(4). 혈청 요산은 종종 대사증후군이 있는 환자들에서 증가되어 있어, 고요산혈증이 심혈관 위험인자가 낮은 환자들에서는 그 중요성이 떨어지나 심혈관 위험인자가 높은 환자들에서는 심혈관 질환에 의한 사망률을 증가시킨다는 보고가 있으며(5,6), 또한 일부 연구에서는 요산과 심혈관계 질환과의 관계가 고요산혈증(여자에서 6 mg/dL or 360 μ mol/L 이상, 남자에서 7 mg/dL or 420 μ mol/L 이상) 뿐만아니라 정상 범위부터 정상 상위 범위(5.2-5.5 mg/dL 이상 또는 310-330 μ mol/L 이상)까지의 환자들에서도 관찰된다(7-9).

대사증후군은 인슐린 저항성과 비만 등에 의해서 여러 심혈관계 위험인자들이 한 사람에서 군집되어 나타나는 상태이며(6), 임상적으로는 제2형 당뇨병과 동맥경화성 심혈관계 질환의 위험이 높은 사람을 평가하는데 도움을 준다. 대사증후군은 또한 증후군 X, 인슐린 저항성 증후군이라고도 알려져 있으며, 여기에는 제2형 당뇨병, 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 중심비만(central obesity), 이상지혈증(dyslipidemia), 고혈압의 임상양상이 속하며, 이들 모두 잘 알려진 심혈관 질환의 위험인자이다(10). 나이, 성별, 크리아티닌 청소율, 알코올과 이뇨제 사용과 같은 몇 가지 혼란 변수를 고려해야 할지라도 혈청 요산은 대사증후군의 여러 요소와 관련하여 밀접한 관계를 보인다(11-13). 고요산혈증의 빈도나 위험성은 인종이나 지역에 따라 차이를 보이는 것이 일반적이므로 특정 지역에서의 빈도 및 임상적 의의를 알아보는 것이 중요하다.

본 논문에서는 지역사회 건강검진센터에서 고요산혈증의 빈도 및 고요산혈증과 대사증후군, 심혈관 질환의 위험인자 등의 임상적 의의에 대하여 알아보고자 하였

다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 1월부터 2010년 6월까지 조선대학교병원 건강검진센터를 방문한 수진자를 대상으로 하였다. 이중 통풍, 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 뇌경색, 심혈관계 질환, 그리고 암 등의 만성 질환 및 감염증, 천식, 류마티스 관절염, 그리고 자가면역 질환의 과거력이 없고, 현재 만성 질환으로 약물을 복용하고 있지 않은 20세에서 70세 사이의 성인 2309명(남성 1212명, 여성 1097명)을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 신체 계측 및 혈압 측정

대상자들의 체중, 신장, 허리둘레(waist circumference, WC) 및 수축기(systolic blood pressure, SBP)와 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)을 측정하였고, 체중은 직립 자세로 신발을 벗고 얇은 가운만 걸친 상태에서 체성분 분석기(Zeus 9.9, Jawon Medical Co.)를 사용하여 0.1 kg까지 측정하였으며, 신장은 수동 신장측정기를 사용하여 0.1 cm 단위까지 측정하였고, WC는 줄자로 직립자세에서 늑골의 최하부와 장골능의 최상부와의 중간부위를 측정하였다. BP는 10분 이상 안정 상태를 유지한 후 앉은 자세에서 수은혈압계로 측정하였으며 SBP은 Korotkoff phase I을, DBP은 Korotkoff phase 5를 기준으로 하였고, 우측 및 좌측 상완의 혈압을 2회 측정하여 두 값의 평균값으로 구하였다.

2) 혈액 검사

모든 대상자는 10시간 이상 금식하였으며, 혈액은 정맥혈을 추출하여 보존제가 첨가되지 않은 용기에 담아서 검사하였다. 공복 혈당(glucose), 당화혈색소(HbA1c), 중성지방(triglyceride), 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤(HDL-C), LDL 콜레스테롤(LDL-C), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), 호모시스테인(homocysteine), 피브리노겐(fibrinogen), gamma-glutamyl transferase (γ -GT), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), 총 빌리루빈(total bilirubin)을 측정하였다. 공복혈당은 hexokinase법으로 biochemical autoanalyzer (TBA-80FR NEO2, Toshiba, Japan)를 사용하였고, HbA1c는 high

performance liquid chromatography 법으로 HbA1C 전용 kit (BIO-RAD, VAR/ANT TuBRO, USA) 측정기기에서 측정하였다. 중성지방, 총 콜레스테롤은 효소법으로, HDL-C과 LDL-C은 선택적 제거법(selective elimination)으로 autoanalyzer (Laptop L300, Toshiba, Japan)를 이용하여 측정하였으며, hs-CRP는 nephelometer법(Dade Behring BNII Nephelometer, Simens, Germany)을 사용하여, 호모시스테인은 형광편광면역법(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)으로 Axsym analyzer (Axysm immunoassay analyzer, Abbott, USA)에서 측정하였다. 피브리노겐은 비탁법에 의하여 nephelometric centrifugal analyzer (ACL TOP 500, BioMediScience, Korea)로, r-GT는 gamma-glutamyl-carboxy-nitroanilide법으로, AST/ALT는 UV washout P5P 법으로, 총 빌리루빈은 효소법으로, 요산은 uricase 법으로, 모두 biochemical autoanalyzer (TBA-80FR NEO2, Toshiba, Japan)를 사용하여 측정하였다.

3) 고요산혈증의 정의

고요산혈증은 정맥혈 요산이 남자 7.0 mg/dL 이상, 여자 6.0 mg/dL 이상으로 정의하였다.

4) 대사증후군의 정의

대사증후군은 2005년 발표된 세계 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation, IDF)의 진단기준에 의하여 정의하였다 (표 1). WC는 2000년 세계보건기구-서태평양지역 (World Health Organization-West Pacific Region, WHO-WPR)에서 제시한 기준을 적용하였다. 그리하여 WC 남성 90cm 이상, 여성 80cm 이상이면서 다음 중 두 가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- (1) 중성지방 ≥ 150 mg/dL
- (2) HDL-C < 40 mg/dL (남성), < 50 mg/dL (여성)
- (3) SBP ≥ 130 mmHg 또는 DBP ≥ 85 mmHg
- (4) Glucose ≥ 100 mg/dL

5) 변수 설정

고요산혈증과의 유의성을 분석하고자 한 변수는 나이, WC, BMI, glucose,

HbA1c, 중성지방, 총 콜레스테롤, HDL-C, LDL-C, BP, hs-CRP, 호모시스테인, 피브리노겐, 총 빌리루빈, r-GT, AST/ALT, 음주, 흡연 및 운동 여부이다.

6) 통계분석

통계분석은 SAS (Statistical Analysis System 9.1) 프로그램을 이용하였고, 먼저 모든 변수에 대해 기술통계량 및 빈도분석을 시행하였다. 측정 변수와 두 군 (Hyperuricemia군과 Nonhyperuricemia군)의 차이를 보기 위해 교차분석 (chi-square test)을 하였으며, 고요산혈증에 영향을 주는 요인이 무엇인지 파악하기 위해 다중로지스틱 회귀분석(multiple logistics regression analysis)을 시행하여 교차비[odds ratio, *OR* (95% CI)]를 제시하였다. 최적의 모형을 예측하기 위해 변수 선택 방법으로는 단계적 선택(stepwise)을 사용하였으며, 요산의 범위에 따라 대사증후군 여부와의 관계를 파악하기 위해 교차분석과 Fisher의 정확검정 (Fisher's exact test)을 시행하였다. 요산과 염증인자 간의 관계를 파악하기 위해 Spearman의 상관분석을 실시하였으며, 유의 수준은 0.05로 하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

전체 대상자 남성 1212명, 여성 1097명, 총 2309명의 평균 요산 수치는 5 mg/dL, 남성 평균 5.7 ± 1.3 mg/dL, 여성 평균 4.1 ± 1.0 mg/dL이었으며, 평균 나이는 50.4세, 남성 평균 49.8세, 여성 평균 51.2세였다. 이외 검사 결과의 평균 및 운동 여부는 표 2와 같다.

2. 성별에 따른 고요산혈증의 임상적 의의

전체 대상자 2309명 중 고요산혈증의 유병률은 9.8%(226/2309명)이고, 남성에서 14.9%(181/1212명), 여성에서 4.1%(45/1097명)이었으며, 성별에 따른 고요산혈증과 각 변수들 간의 유의성을 살펴보면, 남성에서는 WC ($p < 0.0001$), BMI ($p < 0.0001$), BP ($p = 0.0041$), 중성지방 ($p < 0.0001$), 총 콜레스테롤 ($p = 0.0241$), hs-CRP ($p < 0.0001$), 호모시스테인 ($p < 0.0001$), r-GT ($p < 0.0001$)가, 여성에서는 BMI ($p = 0.0232$), glucose ($p = 0.0104$), 중성지방 ($p < 0.0001$), 총 콜레스테롤 ($p = 0.0003$), hs-CRP ($p = 0.0124$), 호모시스테인 ($p < 0.0001$), r-GT ($p = 0.0009$)가 고요산혈증과 유의한 관계를 보였다 (표3).

고요산혈증과 각 변수들 간의 비교위험도를 살펴보면, 성별에 관계없이 전체적으로는 WC 남성 ≥ 90 cm, 여성 ≥ 80 cm, HbA1c $> 6\%$, 중성지방 ≥ 150 mg/dL, hs-CRP > 0.1 g/dL, 호모시스테인 남성 > 11 umol/L, 여성 > 10 umol/L, r-GT > 73 U/L인 군에서 각각의 항목이 미만인 군에 비하여 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다. 성별간 차이로는 남성에서는 WC, HbA1c, 중성지방, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT, 여성에서는 WC, glucose, 중성지방, LDL-C, 피브리노겐이 각각의 수치가 기준치 이상인 군과 비교하여 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다 (표 4).

고요산혈증이 있는 대상자 중 대사증후군이 있는 환자의 비율은 남성 28.3%(51/180명), 여성 42.2%(19/45명)이었으며, 요산의 각 수치별 대사증후군의 유병률은 고요산혈증과 직접적인 연관성이 있음을 확인하였다 (표 5). 요산 수치가 증가할수록 남성과 여성 모두에서 대사증후군의 빈도가 더 높았다 ($p < 0.0001$). 그리고 고요산혈증이 있는 남성에서 대사증후군의 발생이 고요산혈증이 없는 남성

비하여 2.22배 더 높았으며, 고요산혈증이 있는 여성에서는 2.78배 더 높은 결과를 보여주었다 (표 6).

남성에서 요산 수치를 6 미만, 6~6.9, 7~7.9, 8~8.9, 9 이상으로 사분위 하였을 때 hs-CRP, 호모시스테인과 r-GT는 요산 수치가 증가할수록 증가하고, 여성에서는 요산 수치를 5 미만, 5~5.9, 6~6.9, 7 이상으로 사분위 하였을 때 hs-CRP, 호모시스테인 뿐 아니라 피브리노겐에서도 증가하는 양의 상관관계를 보였다 (표 7).

IV. 고 찰

혈청 요산은 퓨린 대사의 최종 산물로서 영장류에서는 요산분해효소 (uricase)가 없으므로 신장을 통해 배설되며, 신장에서 배설이 불충분하거나 여러가지 이유로 생성 과다 상태가 되면 고요산혈증이 생긴다(1). 일반적으로 고요산혈증은 남성에서 7.0 mg/dL 이상, 여성에서 6.0 mg/dL로 정의하며, 고요산혈증이 있는 사람의 10% 정도만 임상적인 통풍이 발생한다(2). 통풍의 유병률은 나라마다 시대마다 다양하여 나이제리아 남성 0.03%에서 타이완 원주민 남성 15.2%에까지 이르며, 평균적으로 서양 성인 남성에서 유병률은 약 1~2%이고(1), 우리나라에서는 2002년 김 등이 건강검진센터에 내원한 6천여 명을 대상으로 하여 통풍 유병률을 조사하여 남자 16.6%, 여자 6.7%를 보고하였다(14). 통풍의 가장 중요한 위험인자인 고요산혈증은 지난 수십년간의 연구를 통하여 심혈관계 질환 및 대사증후군과 밀접한 관련성이 있다는 것이 밝혀졌다. 고요산혈증과 통풍의 높은 유병률은 음주, 과체중 또는 비만, 고혈압, 비정상 중성지방과 관계가 있다(15-18). 본 연구에서 광주, 전남의 지역사회에서 고요산혈증의 유병률은 9.8%로 중국 25.3%(19), 방콕 24.4%(20)에 비해 낮은 결과를 보여주었으며, 2002년 김 등이 서울 지역에서 시행한 연구(14)에서 9.3%의 유병률을 보여준 것과 유사하였다.

혈청 요산 수치와 관련된 다른 인자들로는 비만, 이뇨제 사용 여부, 고혈압, 당뇨, 혈청 콜레스테롤, 크레아티닌 등이 알려져 왔는데(21,22), 1995년 유가 시행한 한국인 건강검진 내원자들의 혈청 요산치와 관련 요인들에 관한 연구에서 고요산혈증에 기여하는 인자들로 남성에서는 혈청 크레아티닌 수치, 혈청 칼슘 수치, BMI, 고혈압, 혈청 중성지방, r-GT, 연령 순으로 나타났으며, 여성에서는 혈청 크레아티닌 수치, 칼슘 수치, r-GT, BMI 순으로 관련이 있음을 보고하였다(23). 2002년 김 등이 서울 지역에서 시행한 연구에서는 고요산혈증과 관련된 인자들로 남성에서는 연령, BMI, 알코올 섭취 정도, 수축기 혈압, 혈청 중성지방, 크레아티닌치, alkaline phosphatase치였으며, 여성에서는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이는 변수는 없었다(24). 본 연구에서 고요산혈증과 관련된 인자들로는 남성에서는 WC, 체질량지수, 혈압, 중성지방, 혈청 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT 이었으며, 여성에서는 체질량지수, 공복 혈당, 혈청 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT로 나타났다. 그리고 남성에서 HbA1c, 중성지방, hs-CRP, 호모시스테인, r-GTP, BMI가 정상 범위 이상일 때, 여성에서 중성지방,

호모시스테인이 정상 범위 이상일 때 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다. 2002년 김 등이 6,461명의 건강검진센터를 내원한 내원자를 대상으로 시행한 연구와 비교하여 대상자는 2,309명으로 비록 그 규모는 적으나 성별에 따라 고요산혈증과 관련성이 있는 인자들의 분석 및 관련 인자들의 종류가 더 다양하다는 점에서 그 의의가 크다.

통풍과 심혈관계 질환의 유병률은 혈청 요산 수치가 증가할수록 상승한다. 아울러 고요산혈증은 심혈관질환의 위험인자인 고혈압, 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군, 신기능부전과 관련이 있으며, 고혈압, 비만, 당뇨, 신장 질환의 발병을 예측한다(24,25). 고요산혈증은 다른 심혈관질환의 위험인자와는 별개로 고혈압을 일으키는 독립적인 위험인자이며, 대사증후군에서 혈청 요산 수치가 상승되어 있다(25). 본 연구는 고혈압, 당뇨, 신장 질환이 없는 건강검진 수진자 대상으로 하였고, 고요산혈증이 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 이상인 군 및 공복 혈당 100 mg/dL 이상인 군에서 각각 항목이 미만인 군에 비하여 통계학적 의의가 없었으나, 혈청 요산 수치가 증가할수록 남성과 여성 모두에서 대사증후군의 빈도가 더 높음을 알 수 있었다.

과도한 음주의 지표이며, 간 기능의 비특이적인 marker로 잘 알려진 r-GTP는 gamma glutamyl peptide의 gamma glutamyl기를 다른 아미노산 또는 펩티드로 전이시키는 효소로 대사증후군과 관련이 있으며(26-28), 산화적 스트레스가 증가할수록 r-GT 수치가 증가하고(29,30), Framingham Heart Study에 따르면 r-GT 증가가 대사증후군의 시작과 심혈관 질환의 발생을 예측하게 한다(31). 본 연구에서도 남성과 여성 모두 고요산혈증과 r-GT가 통계학적으로 유의한 관련성이 있었고, 남성에서는 r-GT가 정상 범위 이상일 때 고요산혈증이 발생할 위험도가 높음을 알 수 있었다.

CRP, 호모시스테인, 피브리노겐과 같은 염증 인자 (inflammatory marker)는 심혈관 질환 발생을 예측하고 심혈관 질환의 예후 및 사망률과 관련된 인자들로 본 연구에서는 심장 질환에 더욱 특징적인 hs-CRP 및 호모시스테인, 피브리노겐과 고요산혈증과의 상관 관계에 대하여 조사하였다. 요산 수치가 증가할수록 남성에서는 hs-CRP, 호모시스테인 수치 또한 증가하였고, 여성에서는 hs-CRP, 호모시스테인, 피브리노겐 수치가 모두 증가하였다. CRP는 급성 반응기 물질(acute phase reactant)로서 염증 상태에 대한 신체의 화학 반응으로 간에서 생성되는 인자로서 기저의 염증 과정과 동맥경화된 혈관과 직접적으로 상호작용 하여 보체를 활성화

시키고 염증 및 혈액 응고를 조장하는 역할을 한다(32). 호모시스테인은 필수아미노산인 메치오닌(methionine)의 대사 중 형성된 sulfur-containing 아미노산으로 내피세포 기능장애와 내피세포의 세포 사멸(apoptosis)을 유도하고, 혈관 수축과 LDL-C의 modification, 대식세포-foam cell 형성, 산화 스트레스(oxidative stress), 전-염증 반응(pre-inflammatory response)을 조장하며, prothrombotic state를 유도하여 동맥경화와 혈액 응고를 촉진한다(33). 피브리노겐은 염증에 대한 반응으로 상승하는 급성 반응기 물질로서 혈액 응고 과정, 혈소판 응집 및 혈장 점도와 관련하여 중요한 역할을 한다. 이것은 급성 관상동맥 증후군의 단기, 장기 사망률과 관련이 있으며, 단기 추적 관찰 동안 사망률과 급성 심근경색 발생 위험과 관계된 독립적인 위험인자이다(34). 이처럼 심혈관 질환 발생의 위험인자이며 예후의 예측 인자인 염증 인자들이 고요산혈증과 상관관계가 있다는 것은 고요산혈증 및 혈청 요산 수치가 증가할수록 심혈관 질환의 발생 및 나쁜 예후를 예측할 수 있다고 생각된다.

본 연구는 지역사회 단일 건강검진센터 수진자를 대상으로 하여 표본 선택의 한계가 있고, 고요산혈증과 관련된 인자로 혈청 크리아티닌 수치, 칼슘 수치 및 식이 습관을 고려하지 않았기 때문에 생길 수 있는 여러 변수들을 고려하지 못하였다는 한계가 있으나 지역사회에서 성별에 따라 고요산혈증과 관련성이 있는 다양한 종류의 인자들을 분석하고, 고요산혈증과 대사증후군, 심혈관 질환과의 관계에 대하여 총괄적으로 분석한 연구로 그 의의가 크다.

V. 결 론

고요산혈증의 빈도나 위험성은 인종이나 지역에 따라 차이를 보이는 것이 일반적이므로 특정 지역에서의 빈도 및 임상적 의의를 알아보는 것이 중요하다. 본 연구의 지역사회에서 고요산혈증의 유병률은 9.8%이고, 남성에서 14.9%, 여성에서 4.1%이었다. 고요산혈증과 관련된 인자로는 남성에서는 WC, BMI, BP, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT 이었으며, 여성에서는 BMI, glucose, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT이었다. 요산 수치가 증가할수록 대사증후군의 유병률 또한 증가하였으며, 남성에서는 염증 인자 중 hs-CRP, 호모시스테인과 r-GT가, 여성에서는 염증 인자 및 r-GT 모두 증가하였다.

V. 요약

배경 : 고요산혈증의 유병률은 개발도상국 및 선진국 모두에서 경제 성장에 따라 지난 수십년간 증가하고 있으며, 고요산혈증은 단순히 통풍의 위험인자일뿐 아니라 대사증후군과 밀접한 관계가 있다. 아울러 고요산혈증이 심혈관 위험인자가 낮은 환자들에서는 그 중요성이 떨어지나 심혈관 위험인자가 높은 환자들에서는 심혈관 질환에 의한 사망률을 증가시킨다. 이에 본 연구에서는 지역사회에서 고요산혈증의 빈도 및 임상적 의의를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 2008년 1월부터 2010년 6월까지 조선대학교병원 건강검진센터를 방문한 수진자 중 통풍, 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 뇌경색, 심혈관계 질환, 그리고 암 등의 만성 질환 및 감염증, 천식, 류마티스 관절염, 그리고 자가면역 질환의 과거력이 없고, 현재 만성 질환으로 약물을 복용하고 있지 않은 20세에서 70세 사이의 성인 2309명(남성 1212명, 여성 1097명)을 대상으로 하였다. 혈청 요산 수치 및 대사증후군, 심혈관계 질환과 관련된 인자들을 분석하였다.

결과 : 본 연구에서 고요산혈증의 유병률은 9.8%, 남성 14.9%, 여성 4.1%이었다. 고요산혈증과 관련된 인자로는 남성에서는 WC, BMI, BP, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT 이었으며, 여성에서는 BMI, glucose, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT이었다. 요산 수치가 증가할수록 대사증후군의 유병률 또한 증가하였으며, 남성에서는 염증 인자 중 hs-CRP, 호모시스테인과 r-GT가, 여성에서는 염증 인자 및 r-GT 모두 증가하였다.

결론 : 고요산혈증의 빈도나 위험성은 인종이나 지역에 따라 차이를 보이는 것이 일반적이므로 특정 지역에서의 빈도 및 임상적 의의를 알아보는 것이 중요하다.

Table 1. Diagnostic criterias of metabolic syndrome

Clinical measure	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Insulin resistance	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin sensitivity plus any 2 of the following	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following	None, but any 3 of the following 5 features	IGT or IFG plus any of the following based on clinical judgement	None
Body weight	Men: Waist-to-hip ratio >0.90; women: waist-to-hip ratio >0.85 and/or BMI >30 kg/m ²	WC >94cm in men or >80cm in women	WC >102 cm in men or >88cm in women	BMI >25 kg/m ²	Increased WC (population specific) plus any 2 of the following
Lipid	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <35 mg/dL in men or <39 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <39 mg/dL in men or women	TG ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL or on TG Rx HDL-C <40 mg/dL in men or on hypertension Rx
Blood pressure	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg or on hypertension Rx	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130mmHg systolic or ≥85 mmHg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT if IFG (but not diabetes)	≥110 mg/dL (include diabetes)	IGT if IFG (but not diabetes)	≥100 mg/dL (includes diabetes)
Other	Microalbuminuria			Other features of insulin resistance	

IGT: Impaired glucose tolerance, IFG: Impaired fasting glucose, T2DM: Type 2 diabetes mellitus, BMI: Body mass index, TG: Triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol, EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance, ATP III: The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, IDF: International diabetes federation

Table 2. Baseline demographic characteristics of all participants (n=2,309)

Variables	Total(n=2309)	Men(n=1,212)	Women(n=1,097)
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
Uric acid (mg/dL)	5(1.4)	5.7(1.3)	4.1(1.0)
Age (years)	50.4(12.6)	49.8(12.6)	51.2(12.6)
Weight (Kg)	65.2(11.5)	71.5(10.3)	58.2(8.2)
Height (cm)	164.5(9.1)	171(6.4)	157.4(5.9)
BMI (Kg/m ²)	24(3.1)	24.4(2.9)	23.5(3.3)
Waist circumference (cm)	88.3(8.2)	89.7(7.5)	86.9(8.7)
Glucose (g/dL)	94.5(27.9)	98.1(32.8)	90.6(20.5)
HbA1c (%)	5.9(1.0)	6.0(1.1)	5.8(0.9)
Triglyceride (mg/dL)	135.3(115.3)	155.3(133.2)	113.3(86.5)
Total cholesterol (mg/dL)	187.9(35.9)	186.9(36.0)	189(35.8)
HDL-C (mg/dL)	52.6(13.3)	49.4(12.5)	56.2(13.3)
LDL-C (mg/dL)	117.3(32.2)	116.5(32.2)	117.5(32.2)
SBP (mmHg)	124.7(14.7)	126.2(13)	123(16.1)
DBP (mmHg)	74.8(10.8)	76(10.6)	73.4(10.9)
hs-CRP (g/dL)	0.2(0.7)	0.2(0.6)	0.1(0.8)
Homocysteine (umol/L)	10.4(3.4)	11.8(3.7)	8.8(2.3)
Fibrinogen (mg/dL)	309.1(65.1)	308.7(67.0)	309.6(63.0)
r-GTP (U/L)	51.6(63.9)	69.8(77.8)	32.2(34.2)
Smoking			
No (n, %)	2,046(88.6)	1,077(52.6)	969(47.4)
Yes (n, %)	263(11.4)	135(51.3)	128(48.7)
Alcohol drinking			
No (n, %)	1,835(79.5)	963(52.5)	872(47.5)
Yes (n, %)	474(20.5)	249(52.5)	225(47.5)
Exercise			
No (n, %)	1,849(80.1)	975(52.7)	874(47.3)
Yes (n, %)	460(19.9)	237(51.5)	223(48.5)

Table 3 Association between various characteristics and hyperuricemia according to gender

Variables	Men (n=1,212)			Women (n=1,097)		
	Hyperuric- emia n=181(%)	Nonhyper- uricemia n=1,031(%)	p-value	Hyperuric- emia n=45(%)	Nonhyper- uricemia n=1,052(%)	p-value
Age						
(years)						
<45	75(17.2)	360(82.8)	0.1104	11(3.4)	314(96.6)	0.4238
45-59	71(15.0)	403(85.0)		18(3.8)	455(96.2)	
>60	35(11.6)	266(88.4)		16(5.4)	283(94.7)	
WC(cm)						
M <90; W <80	60(10.1)	533(89.9)	<.0001*	4(1.9)	204(98.1)	0.1080
M ≥90; W ≥80	120(19.5)	495(80.5)		41(4.6)	846(95.4)	
BMI (Kg/m ²)						
<25	74(10.6)	623(89.4)	<.0001*	25(3.2)	750(96.8)	0.0232*
≥25	107(20.9)	406(79.1)		20(6.2)	302(93.8)	
Alcohol(n, %)						
No	148(15.4)	81.3(84.6)	0.3971	35(4.0)	837(96.0)	0.7715
Yes	33(13.3)	216(86.8)		10(.4.4)	215(95.6)	
Blood pressure (mmHg)						
<130/85	135(13.6)	857(86.4)	0.0041*	34(3.7)	894(96.4)	0.0830
≥130/85	46(21.3)	170(78.7)		11(6.6)	157(93.5)	
Glucose (g/dL)						
<100	131(14.7)	758(85.3)	0.7174	31(3.4)	879(96.6)	0.0104*
≥100	50(15.6)	271(84.4)		14(7.5)	173(92.5)	
HbA1c (%)						
≤6	143(15.4)	783(84.6)	0.3939	33(3.8)	840(96.2)	0.2884
>6	38(13.4)	246(86.6)		12(5.4)	212(94.6)	
Triglyceride (mg/dL)						
<150	75(10.1)	671(90.0)	<.0001*	20(2.3)	838(97.7)	<.0001*
≥150	106(22.8)	358(77.2)		25(10.5)	214(89.5)	
Total cholesterol (mg/dL)						
<220	141(14.0)	870(86.1)	0.0241*	27(3.0)	861(97.0)	0.0003*
≥220	40(20.2)	158(79.8)		18(8.6)	191(91.4)	

HDL						
(mg/dL)						
M≥40	134(14.3)	804(85.7)	0.2229	27(3.8)	686(96.2)	0.4731
;W≥50						
M<40	47(17.3)	225(82.7)		18(4.7)	366(95.3)	
;W<50						
LDL						
(mg/dL)						
<130	50(13.1)	333(87.0)	0.2064	10(2.9)	331(97.1)	0.1896
≥130	131(15.8)	696(84.2)		35(4.6)	721(95.4)	
hs-CRP						
(g/dL)						
≤0.1	104(12.4)	737(87.6)	<.0001*	29(3.3)	838(96.7)	0.0124*
>0.1	77(21.2)	287(78.9)		16(7.1)	211(93.0)	
Homocyst-						
eine						
(umol/L)						
M≤11	58(10.4)	502(89.6)	<.0001*	23(2.7)	825(97.3)	<.0001*
;W≤10						
M>11	123(18.9)	527(81.1)		22(8.9)	226(91.1)	
;W>10						
Fibrinogen						
(mg/dL)						
≤400	161(14.5)	952(85.5)	0.1032	44(4.3)	976(95.7)	0.3634
>400	20(20.6)	77(79.4)		1(1.3)	76(98.7)	
r-GT (U/L)						
≤73	98(11.1)	783(88.9)	<.0001*	39(3.7)	1,015(96.3)	0.0009*
>73	83(25.2)	246(74.8)		6(14.0)	37(86.1)	
Smoking						
(n, %)						
No	161(15.0)	914(85.0)	0.9603	39(4.0)	930(96.0)	0.7224
Yes	20(14.8)	115(85.2)		6(4.7)	122(95.3)	
Exercise						
(n, %)						
No	152(15.6)	823(84.4)	0.2100	33(3.8)	841(96.2)	0.2806
Yes	29(12.3)	206(87.7)		12(5.4)	211(94.6)	

Table 4 Multiple logistic regression model for initial and best fitting model to determine risk of these characteristic factors to hyperuricemia

Variables	Men(n=1,212)			Women(n=1,097)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age group (years)						
45–59	0.824	0.555–1.225	0.3375	0.55	0.227–1.334	0.1857
>60	0.729	0.448–1.185	0.2035	0.535	0.206–1.392	0.2
WC (cm)						
M≥90; W≥80	1.574	1.039–2.384	0.0322*	2.464	0.747–8.121	0.1384
BMI (Kg/m ²)						
≥25	1.246	0.829–1.874	0.2904	1.273	0.613–2.643	0.5174
Glucose (g/dL)						
≥100	0.959	0.615–1.496	0.8549	2.526	1.079–5.911	0.0327*
HbA1c (%)						
>6	0.576	0.353–0.940	0.0273*	0.558	0.229–1.361	0.1999
Triglyceride (mg/dL)						
≥150	2.071	1.435–2.988	<.0001*	4.63	2.185–9.812	<.0001*
HDL-C (mg/dL)						
M<40; W<50	0.842	0.558–1.271	0.4131	0.662	0.308–1.419	0.2887
LDL-C (mg/dL)						
≥100	0.991	0.684–1.435	0.9609	2.023	1.006–4.066	0.0479*
BP (mmHg)						
≥130/85	1.342	0.894–2.014	0.1554	1.396	0.626–3.112	0.4146
hs-CRP (g/dL)						
>0.1	1.621	1.109–2.369	0.0126*	2.036	0.974–4.256	0.0588
Homocysteine (umolL)						
M>11; W>10	1.981	1.388–2.828	0.0002*	3.207	1.619–6.353	0.0008*
Fibrinogen (mg/dL)						
>400	1.403	0.757–2.597	0.2818	0.1	0.011–0.905	0.0405*
r-GT (U/L)						
>73	1.915	1.297–2.829	0.0011*	1.186	0.340–4.133	0.7893
Smoking						
yes	1.23	0.675–2.241	0.4992	1.785	0.583–5.470	0.3103
Alcohol						

yes	0.992	0.601–1.637	0.9740	0.798	0.308–2.072	0.6437
Exercise						
yes	0.836	0.522–1.339	0.4562	1.653	0.765–3.573	0.2015

The best fitting model

	Total (n=2,309)			Men (n=1,210)			Women (n=1,097)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
WC (cm)									
M≥90; W≥80	1.553	1.064– 2.268	0.0225 *	1.574	1.039 –2.38 4	0.0322*			
Glucose (g/dL) ≥100							2.526	1.079–5 .911	0.0327*
HbA1c (%) >6	0.581	0.380– 0.889	0.0123 *	0.576	0.353 –0.94 0	0.0273 *			
Triglyceride (mg/dL) ≥150	2.505	1.808– 3.470	<.0001 *	2.071	1.435 –2.98 8	0.0001*	4.63	2.185–9 .812	<.0001*
LDL-C(mg/dL) ≥100							2.023	1.006–4 .066	0.0479*
hs-CRP(g/dL) >0.1	1.716	1.227– 2.400	0.0016 *	1.621	1.109 –2.36 9	0.0126 *			
Homocysteine (umol/L) M>11;W>10	2.218	1.621– 3.035	<.0001 *	1.981	1.388 –2.82 8	0.0002 *	3.207	1.619–6 .353	0.0008*
Fibrinogen (mg/dL) >400							0.1	0.011–0 .905	0.0405*

r-GT (U/L)

>73	1.799	1.241-	0.0019	1.191	1.297	0.0011
		2.607	*	5	-2.82	*
					9	

Table 5 Association between metabolic syndrome and different syndrome and different levels of uric acid

Level of uric acid (mg/dL)	Non-metabolic	Metabolic syndrome	Total	<i>p</i> -value
	syndrome (n=1,859) (n, %)	(n=441) (n, %)		
total				
<6	1,442(81.9)	319(18.1)	1,761	<.0001*
6–6.9	284(82.1)	62(17.9)	346	
7.0–7.9	91(70.0)	39(30.0)	130	
8.0–8.9	30(73.2)	11(26.9)	41	
<9.0	12(54.6)	10(45.5)	22	
Men				
<6	605(85.0)	107(15.0)	712	0.0002*
6–6.9	262(83.4)	52(16.6)	314	
7.0–7.9	89(74.2)	31(25.8)	120	
8.0–8.9	29(72.5)	11(27.5)	40	
<9.0	11(55.0)	9(45.0)	20	
Women				
<5	750(81.8)	167(18.2)	917	<.0001*
5–5.9	87(65.9)	45(34.1)	132	
6.0–6.9	22(68.8)	10(31.3)	32	
<7.0	4(30.8)	9(69.2)	13	

Table 6 Risk of development of metabolic syndrome in hyperuricemia according to gender

Level of uric acid	Non-metabolic syndrome (n=1,859)	Metabolic syndrome (n=441)	<i>OR</i>	95%CI
Men				
<7	867(84.5)	159(15.5)	1	
≥7	129(71.7)	51(28.3)	2.224	1.538–3.214
Women				
<6	837(79.8)	212(20.2)	1	
≥6	26(57.8)	199(42.2)	2.784	1.472–5.265

Table 7 Correlation analysis between uric acid and inflammatory markers and gamma-glutamyl transferase

	Men (n=1,212)		Women(n=1,097)	
	Spearman correlation coefficient	<i>p</i> -value	Spearman correlation coefficient	<i>p</i> -value
hs-CRP	0.09	0.0013*	0.23	<0.0001*
Homocysteine	0.13	<0.0001*	0.15	<0.0001*
Fibrinogen	-0.01	0.63	0.1	0.0013*
r-GT	0.21	<0.0001*	0.19	<0.0001*

참고문헌

- 1) E.U.R. Smith, C. Diaz-Torne, F. Perez-Ruiz, L.M. March. Epidemiology of gout: An update. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 811-827.
- 2) Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nature Genetics* 2008 Apr;40(4):437-42.
- 3) Puig JG, Martinez MA, Mora M, et al, Serum urate, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Nucleos Nucleot Nucl* 2007.
- 4) Chen et al., *J Zhejiang Univ Sci B*. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. 2007;8(8):593-598.
- 5) Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertension* 2006;24:621-626.
- 6) Juan Garcia Puig, Maria Angeles Martinez. Hyperuricemia, Gout, and the Metabolic syndrome. *Current opinion in Rheumatology* 2008;20(2):187-191.
- 7) Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-252.
- 8) Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*2005;1:80-6.
- 9) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1546-51.
- 10) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
- 11) Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular disease in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34:1882-1887.

- 12) Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 29:526–532.
- 13) Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115:2526–2532.
- 14) Kim EH, Jeon K, Park KW, Kim HJ, Ahn JK, Jeon CH, et al. The prevalence of gout among hyperuricemic population. *J Korean Rheum Assoc* 2004;11:7–13.
- 15) Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *Journal of Rheumatology* 2008 Sep;35(9):1859–64.
- 16) Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(Suppl. 1):S2.
- 17) Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007 Aug3(8):443–9.
- 18) Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. *Current Opinion in Rheumatology* 2006 Mar;18(2):193–8.
- 19) Nan H, Qiao Q, Dong Y, Gao W, Tang B, Qian R et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol* (2006) 133:1346–1350.
- 20) Somchai Uaratanawong & S. Suraamornkul & S. Angkeaw & R. Uaratanawong. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clinical Rheumatology* 2011.
- 21) Brand FN, Mcgee DL, Kannel WB, Stokes J. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11–8.
- 22) Vuorinen–Markkola H, Yki–Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25–9.
- 23) Bin Yoo, M.D. Serum Uric Acid Levels in Korean Adult Population and

their Correlates. J Korean Rheum Assoc 1995 Jan;2:60–68.

24) Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009 Jan;202(1):11–7.

25) Daniel I. Feig, Duk-Hee Kang, Richard J. Johnson. Uric acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811–21.

26) Nilsen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Heart Study: distribution and determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990;32:318–26.

27) Wannamethee G, Ebrahim S, Sharper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995;42:699–708.

28) Perry IJ, Wannamethee SG, Sharper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732–7.

29) Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE : Expression of gamma glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death, *J Biol Chem* 276:3798–3804, 2001.

30) Carlisle ML, King MR, Karp DR : Gamma glutamyl transpeptidase activity alters the T cell response to oxidative stress and Fas-induced apoptosis. *Int Immunol* 15:17–27, 2003.

31) Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk. The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127–33.

32) W.K. Lagrand, C.A. Visser, W.T. Hermens, H.W. Niessen, F.W. Verheugt, G.J. Wolbink, et al., C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100 (1999) 96–102.

33) C. Nordin, R. Amiruddin, L. Rucker, J. Choi, A. Kohli, P.R. Marantz, Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality, *Cardiol. Rev.* 13 (2005) 223–230.

34) B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn, P. Venge, L. Wallentin, Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease, N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1139–1147.