

성인 당뇨병에서 혈중요산과 고감도 C-반응단백의 연관성

김재중

가톨릭대학교 대전성모병원 진단검사의학과

Association Between Serum Uric Acid and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Adults with Diabetes mellitus

Jae-Jung Kim

Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic University

요약 본 연구는 당뇨병 염증 평가도구로서 혈중요산의 적절성을 알아보고자 제7기 국민건강영양조사 자료를 활용하여 19세 이상 성인 당뇨병 2,613명을 대상으로 혈중요산과 hs-CRP와의 연관성을 분석하였다. 당뇨병은 공복혈당 126mg/dL 이상으로 정의하였고, 고요산혈증은 혈중요산 농도 남성 7mg/dL, 여성 6mg/dL 이상으로 정의하였다. hs-CRP는 수치에 따라 3개 Level-1 (<1.0), Level-2 (1.0~3.0), Level-3 (≥ 3.0)로 구분하였다. 혈중요산과 성별에 따른 염증 발생률 (95% 신뢰구간)을 구하고자 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 혈중요산은 1mg/dL 증가할수록 hs-CRP Level-3에서 2.31배 (95% CI 2.041-2.613), 고요산혈증이 있는 경우 2.26배 (95% CI 1.995-2.552) 염증 발생률이 증가하였고, 남성에서는 1.79배 (95% CI 1.503-2.135), 여성에서는 2.88배 (95% CI 2.410-3.433) 증가하였다. 특히 고요산혈증이 있는 경우 남성은 1.71배 (95% CI 1.438-2.036), 여성은 2.87배 (95% CI 2.401-3.418)로 염증 발생률의 차이를 보였다. 결론적으로 성인 당뇨병에서 혈중요산의 증가는 hs-CRP의 염증 발생률과 연관성이 있었고, 연관성은 여성에서 더 높았다.

Abstract This study aimed to investigate the suitability of serum uric acid (SUA) as an inflammatory assessment tool for diabetes. Utilizing data from the 7th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), we analyzed the relationship between SUA and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in 2,613 adults aged 19 years and above with diabetes. Diabetes was defined as fasting blood sugar (FBS) level of 126mg/dL or higher, hyperuricemia was defined as a SUA concentration of 7mg/dL or higher for males, and 6mg/dL or higher for females. The hs-CRP was divided into three levels: Level-1 (<1.0), Level-2 (1.0-3.0), and Level-3 (≥ 3.0). We conducted a logistic regression analysis to determine the inflammation rates (IR) (95% CI) based on the SUA levels and gender of the subjects. The results showed that for each 1mg/dL increase in SUA, the IR in Level-3 increased by 2.31 (95% CI 2.041-2.613). In the presence of hyperuricemia, the IR increased by 2.26 (95% CI 1.995-2.552). In males, the IR increased by 1.79 (95% CI 1.503-2.135), and in females, it increased by 2.88 (95% CI 2.410-3.433). Particularly, in cases of hyperuricemia, males showed an increase in IR of 1.71 (95% CI 1.438-2.036), while females showed an increase of 2.87 (95% CI 2.401-3.418). In conclusion, there was an association between increased SUA and the occurrence of inflammation in adult patients with diabetes, with a stronger association observed in females.

Keywords : Diabetes Mellitus, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Hyperuricemia, Inflammation, Uric Acid

*Corresponding Author : Jae-Jung Kim(Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic University)
email: leokj2@gmail.com

Received September 21, 2023

Revised October 31, 2023

Accepted December 8, 2023

Published December 31, 2023

1. 서론

고요산혈증은 혈액에 요산이 과도하게 증가한 상태를 말하며, 일반적으로 당뇨[1,2]에 선행해서 발생하는 것으로 보고되고 있다. 요산은 간에서 생성되는 퓨린의 최종 대사산물로, 주로 신장과 위장관을 통해 배출된다[3]. 요산염 배출이 감소하면 고요산혈증을 유발하며[4], 국내에서는 19세 이상 성인에서 12.2% 유병률로 고요산혈증이 보고된 바 있다[5]. 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein; hs-CRP)은 기존의 CRP 검사의 예민도와 정밀도를 높여서 미약한 염증 발생도 알 수 있게 한다[6]. hs-CRP는 염증이 있을 때 간에서 생산이 증가하는 급성기 반응 단백질로[7], 국소 및 전신 염증반응으로 인한 신체의 전반적인 염증반응 정도를 나타내는 지표로 활용되며[8,9] 제2형 당뇨병의 발생과도 관련이 있는 급성기 반응물질이다[10-12]. 당뇨병은 우리나라 10대 사망원인 순위에서 2017년 6위를 차지하고 있는 상황이며[13], 특히 성인 30세 이상에서는 7명 중 한 명인 14.4%가, 65세 이상에서는 10명 중 3명이 당뇨병환자다[14]. 당뇨병 관련 건강지출도 2030년에는 58,250억 달러, 2045년에는 8,450억에 이를 것으로 예상되어[15] 성인 당뇨병에 대한 관리가 시급한 상황이다. 당뇨병은 고혈당에 의한 염증 등의 심각한 합병증을 동반한다. 그리고 고혈당 상태에서 다양한 세포로부터 염증 인자의 분비가 촉진된다[16-18]. 당뇨병에서 피브리노겐(fibrinogen), hs-CRP, IL-6 등과 같은 염증 인자는 비교적 높은 것으로 알려져 있고, 이들은 만성적 합병증을 예측하기 위한 염증 인자와의 연관성도 알려져 있다[19-22]. 고요산혈증은 당뇨병과 관련성이 있고[23], 동물 실험에서 염증반응을 유도한다고 알려져 있다[24]. 특히 혈중요산 수치가 전신 염증반응 표지자로 알려져 있는데[25] 이미 외국에서도 고요산혈증과 hs-CRP의 연관성에 관하여 다수 연구되어왔다[26,27]. 그러나 대부분 심혈관 질환에 국한될 뿐 당뇨병에서 고요산혈증과 hs-CRP의 연관성에 관한 연구가 미진한 상황이며, 이에 본 연구에서 제7기 국민건강영양조사 자료를 활용하여 한국 성인 당뇨병에서 혈중요산의 증가에 따른 hs-CRP와의 연관성을 분석하여 성인 당뇨병에서 염증 평가도구로 혈중요산의 적절성을 확인하고자 하였다.

2. 연구 대상 및 방법

본 연구는 제7기 (2016~2018년) 국민건강영양조사의 원시자료를 활용하였다. 연령은 만 19세 이상으로 하였고, 당뇨병은 2010년 미국당뇨병협회에서 제시한 진단기준[28]에 근거하여 공복혈당 126 mg/dL 이상으로 정의하였다. 그 결과 19세 이상 성인 당뇨병환자는 총 2,613명이었으며, 이들을 최종 연구대상자로 선정하여 연령과 성별, 체질량지수(BMI), 허리둘레(WC), 흡연과 음주, 신체활동을 조사하였다. 흡연 여부는 평생 흡연 경험이 있으면서 현재도 매일 또는 가끔 피우는 경우로, 음주 여부는 평생 음주 경험이 있으면서 한 번에 마시는 음주량이 1~2잔 이상인 경우로 정의하였고, 신체활동은 하루에 중강도 이상의 강도로 신체활동을 실천하는 경우로 정의하였다. 혈액검사 항목은 공복혈당과 당화혈색소, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방, 수축기혈압, 이완기혈압, hs-CRP, 백혈구, 혈중요산을 분석하였다. hs-CRP는 수치에 따라 3개 Level로 분류하였는데, 미국심장협회(American Heart Association, AHA)와 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 분류한 기준에 따라 Level-1 (<1.0 mg/L), Level-2 (1.0~3.0 mg/L), Level-3 (≥3.0 mg/L)로 정의하였다[29]. 국민건강영양조사는 국가가 직접 공공복리를 위해 수행하는 연구에 해당하여 생명윤리법 제2조 제1호 및 동법 시행규칙 제2조 제2항 제1호에 따라 2016년과 2017년은 심의를 받지 않고 수행하였고, 2018년은 원시자료 제3차 제공 등을 고려하여 질병관리본부 연구윤리 심의위원회의 승인(승인번호: 2018-01-03-P-A)을 받았다.

2.1 고요산혈증의 정의

고요산혈증이란 요산이 혈중에 과도하게 증가된 상태를 말한다. 고요산혈증의 기준은 연구마다 차이가 있으나, 일반적으로 남성은 혈중요산 7 mg/dL 이상, 여성은 6 mg/dL 이상으로 구분한다[30,31]. 이에 본 연구에서도 이 기준을 토대로 정상군과 고요산혈증으로 구분하여 분석하였다.

2.2 통계분석

통계분석은 IBM SPSS Statistics for Windows, ver. 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하

였다. 연구대상자들의 특성별 분포는 백분율로 변환하였고, 연속 데이터는 표준편차가 있는 평균으로 표시하였다. 당뇨병환자에서 hs-CRP 레벨과 요산의 수치에 따른 특성은 카이제곱(χ^2) 및 독립적인 t-검정으로 산출하였고(Table 1), 혈중요산 농도에 따른 hs-CRP의 염증 발생률(95% 신뢰구간)과 성별에 따른 혈중요산 농도와 hs-CRP의 염증 발생률(95% 신뢰구간)은 로지스틱 회귀 분석을 실시하여 산출하였다 (Table 2, 3). 모든 통계 데이터에 대한 유의 수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

3. 결과

연구대상자들의 hs-CRP와 혈중요산의 수치에 따른 특성은 다음과 같았다(Table 1). hs-CRP와 혈중요산의 조합에서 흡연($p<0.157$), 음주($p<0.182$), 신체활동 지수 ($p<0.090$), 당화혈색소($p<0.409$)를 제외한 저밀도지단 백 콜레스테롤($p<0.009$), 공복혈당($p<0.003$), 연령, 체질량지수, 허리둘레, 총콜레스테롤, 중성지방, 수축기혈압, 이완기혈압, 백혈구는 통계적으로 유의하였다($p<0.000$). 공복혈당은 hs-CRP와 혈중요산이 동시에 높은 Level-3

Table 1. Characteristics according to the levels of hs-CRP and uric acid

| Variable | hs-CRP (mg/L) | | | | | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| | Level-1 (<1.0) (n=1539) | | Level-2 (1.0~3.0) (n=713) | | Level-3 (≥3.0) (n=361) | | |
| | Low UA (n=1351) | High UA (n=188) | Low UA (n=591) | High UA (n=122) | Low UA (n=283) | High UA (n=78) | |
| UA (mg/dL) | 4.7±1.0 | 7.4±0.9 | 4.9±1.0 | 7.5±0.9 | 4.9±1.0 | 7.5±1.1 | .000 |
| hs-CRP (mg/dL) | 0.47±0.2 | | 1.65±0.5 | | 6.16±3.7 | | .000 |
| Age (years) | 47.3±19 | 45.3±20 | 52.2±18 | 47.9±20 | 52.4±19 | 49.2±20 | .000 |
| Men | 754(86.2) | 121(13.8) | 337(83.8) | 65(16.2) | 137(77.4) | 40(22.6) | .000 |
| Women | 597(89.9) | 67(10.1) | 254(81.7) | 57(18.3) | 146(79.3) | 38(20.7) | .000 |
| Hyperuricemia (N, %) | 1351(87.8) | 188(12.2) | 591(82.9) | 122(17.1) | 283(78.4) | 78(21.6) | .000 |
| Diabetes mellitus (N, %) | 1349(87.9) | 186(12.1) | 589(82.8) | 122(17.2) | 281(78.3) | 78(21.7) | .000 |
| Fasting glucose (mg/dL) | 99±21 | 99±16 | 105±29 | 104±21 | 106±33 | 107±27 | .003 |
| HbA1c (%) | 5.6±0.7 | 5.6±0.6 | 5.9±0.9 | 5.8±0.7 | 5.9±1.0 | 6.0±0.9 | .409 |
| Body mass index (kg/m ²) | 23.0±3.2 | 24.7±3.4 | 24.9±3.7 | 27.0±4.0 | 24.8±4.2 | 27.6±4.6 | .000 |
| Waist circumference (cm) | 79.1±10 | 84.9±10 | 85.3±10 | 90.9±10 | 84.9±11 | 92.4±10 | .000 |
| Current smoker (%) | 261(88.8) | 33(11.2) | 152(87.9) | 21(12.1) | 59(75.6) | 19(24.4) | .157 |
| Alcohol intake (%) | 829(87.0) | 124(13.0) | 379(82.8) | 79(17.2) | 180(78.6) | 49(21.4) | .182 |
| Regular exercise (%) | 56(84.8) | 10(15.2) | 31(79.5) | 8(20.5) | 17(70.8) | 7(29.2) | .090 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 188.3±36.6 | 191.7±40.5 | 194.5±38.4 | 200.4±40.8 | 190.6±41.5 | 196.9±40.2 | .000 |
| LDL-C (mg/dL) | 114.1±35.1 | 116.1±36.8 | 121.7±34.5 | 124.0±35.8 | 118.0±39.5 | 124.4±41.2 | .009 |
| HDL-C (mg/dL) | 52.9±12.4 | 47.4±11.8 | 48.2±10.9 | 44.5±9.9 | 48.0±12.4 | 42.7±10.2 | .000 |
| Triglyceride (mg/dL) | 118.8±88 | 169.2±135 | 148.1±112 | 196.4±158 | 140.0±125 | 184.7±169 | .000 |
| Systolic BP (mmHg) | 116.5±16.3 | 121.2±15.9 | 120.6±16.2 | 123.2±16.7 | 121.4±18.1 | 124.6±16.5 | .000 |
| Diastolic BP (mmHg) | 73.9±10.0 | 77.0±11.3 | 75.8±10.4 | 78.6±12.4 | 75.6±10.8 | 78.4±12.6 | .000 |
| WBC (/mm ³) | 6.0±1.6 | 6.4±1.6 | 6.6±1.9 | 7.0±1.7 | 7.2±2.2 | 7.6±2.0 | .000 |

hs-CRP Level-1 was adjusted for age and sex. Level-2 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, current smoking, alcohol intake, and regular exercise. Level-3 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, smoking status, alcohol intake status, and regular exercise, fasting glucose, systolic BP, diastolic BP. For women, the low uric acid is ≤5.9 mg/dL and the high uric acid is ≥6.0 mg/dL. For men, the low uric acid is ≤6.9 mg/dL and the high uric acid is ≥7.0 mg/dL. * $p<0.05$

Table 2. Odds ratio of hs-CRP according to serum uric acid

| Category | hs-CRP (mg/L) | | |
|---------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | Level-1 (<1.0) | Level-2 (1.00~3.0) | Level-3 (≥3.0) |
| Uric acid | 0.96(0.927-0.984) | 1.86(1.689-2.040) | 2.31(2.041-2.613) |
| <i>p</i> | 0.003 | 0.000 | 0.000 |
| Hyperuricemia | | | |
| No | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 0.79(0.651-0.948) | 1.82(1.654-1.997) | 2.26(1.995-2.552) |
| <i>p</i> | 0.012 | 0.000 | 0.000 |

hs-CRP Level-1 was adjusted for age and sex. Level-2 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, current smoking, alcohol intake, and regular exercise. Level-3 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, smoking status, alcohol intake status, and regular exercise, fasting glucose, systolic BP, diastolic BP. **p*<0.05

에서 낮은 Level-1 보다 8mg/dL, Level-2 보다는 3mg/dL이 더 높게 조사되었다. 그리고 Level-3에서 고요산혈증과 당뇨병이 가장 적은 분포를 보였다.

혈중요산에 따른 hs-CRP의 염증 발생률을 보고자 실시한 로지스틱 회귀분석(Table 2)은 두 가지 방법으로 통계분석을 진행하였는데, 첫 번째는 혈중요산을 연속형 변수로 하였고, 두 번째는 고요산혈증 유무를 범주형으로 분류하여 실시하였다. 보정변수로는 연령과 성별, 체질량지수, 허리둘레, 흡연과 음주, 신체활동 여부, 공복혈당, 수축기혈압, 이완기혈압 등을 포함하였다. 성인 당뇨병에서 혈중요산을 변수로 하였을 때, 혈중요산이 1mg/dL 증가할수록 hs-CRP의 염증 발생률은 Level-1

에 비해서 Level-2에서 1.86배 (95% CI 1.689-2.040), Level-3에서 2.31배 (95% CI 2.041-2.613)로 hs-CRP의 염증 발생률이 증가하였다. 고요산혈증이 있는 경우에서도 Level-1에 비해서 Level-2에서 1.82배 (95% CI 1.654-1.997), Level-3에서 2.26배 (95% CI 1.995-2.552)로 hs-CRP의 염증 발생률이 증가하였다(*p*<0.000).

성별에 따른 분석에서는(Table 3), 남성은 혈중요산이 1mg/dL 증가할수록 hs-CRP의 염증 발생률이 Level-3 (hs-CRP≥3.0)에서 1.79배 (95% CI 1.503-2.135) 증가하였고, 고요산혈증이 있는 경우 1.71배 (95% CI 1.438-2.036) 증가하였다(*p*<0.000). 여성에서도 hs-CRP의 염증 발생률은 Level-3 (hs-CRP≥3.0)에서 2.88배

Table 3. Odds ratio of hs-CRP according to serum uric acid levels in Male and Female

| Category | hs-CRP (mg/L) | | |
|---------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | Level-1 (<1.0) | Level-2 (1.00~3.0) | Level-3 (≥3.0) |
| Male | | | |
| Uric acid | 0.73(0.699-0.761) | 1.68(1.477-1.906) | 1.79(1.503-2.135) |
| <i>p</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Hyperuricemia | | | |
| No | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 0.67(0.579-0.781) | 1.60(1.409-1.814) | 1.71(1.438-2.036) |
| <i>p</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Female | | | |
| Uric acid | 1.15(1.083-1.212) | 2.00(1.731-2.302) | 2.88(2.410-3.433) |
| <i>p</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Hyperuricemia | | | |
| No | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 1.81(1.507-2.163) | 2.00(1.733-2.303) | 2.87(2.401-3.418) |
| <i>p</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

hs-CRP Level-1 was adjusted for age and sex. Level-2 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, current smoking, alcohol intake, and regular exercise. Level-3 was adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, smoking status, alcohol intake status, and regular exercise, fasting glucose, systolic BP, diastolic BP. **p*<0.05

(95% CI 2.410-3.433) 증가하였고, 고요산혈증이 있는 경우 2.87배 (95% CI 2.401-3.418) 증가하면서 남성보다 더 높은 염증 발생률을 보였다($p < 0.000$).

4. 논의 및 결론

성인 당뇨병환자를 대상으로 혈중요산과 hs-CRP의 연관성을 분석한 결과 혈중요산이 증가할수록 hs-CRP의 염증 발생률은 증가하였다. 특히 혈중요산과 hs-CRP가 동시에 높은 그룹에서 염증 발생률은 더 증가하였으며, 여성에서 더 증가했다. 이것은 혈중요산 수치가 증가할수록 CRP 수치가 증가하여 당뇨병 발생의 위험성을 증가시킨다는 선행 보고들과[32-35] 비슷했고, 고농도의 hs-CRP와 혈중요산이 동시에 존재하면 대사증후군과 인슐린 저항성의 위험도를 높이는 상승적 효과가 있다 [36]는 결과와도 일치하였다. Kawamoto등[37]은 hs-CRP와 혈중요산 모두 고혈당의 위험도를 증가시킨다. 고혈당은 단핵구 등에서 염증성 싸이토카인의 분비를 자극하여 지방조직과 간에서 급성 반응성물질을 분비하게 함으로써 염증을 일으킨다[38-41]. 그리고 CRP가 높은 경우 제2형 당뇨병의 유병율이 높다는 보고도 있다[42]. 이를 통해 고혈당이 체내 염증 유발에 매우 큰 원인이 되고 있음을 인지할 수 있는데, 중년을 대상으로 한 다른 연구에서도 당뇨병이 아닌 정상군에서도 혈당이 높을수록 hs-CRP가 높다고 하였다[43,44]. 이는 hs-CRP가 성인 당뇨와 매우 연관성이 큼을 인지할 수 있으며, 주기적으로 공복혈당과 함께 동시에 관리되어야 될 필요성도 제기된다. 본 연구에서는 공복혈당과 당화혈색소가 높을 때 hs-CRP가 높았다. 그리고 혈중요산도 높게 조사되었다. 혈중요산은 인슐린 대사를 저해하는 직접적인 원인 인자로 작용하며[45] xanthine oxidoreductase 효소가 퓨린 대사의 마지막 단계에 작용하여 ROS 생성 및 혈관염증을 유발하는 환경을 조성해 여러 inflammatory cytokine을 생성하며, 혈관 내피세포에 영향을 준다고 알려져 있다[46]. 혈중요산이 당뇨병 발생에 직접적인 원인 인자로 작용하고 있고, 혈당을 증가시켜 hs-CRP와 함께 체내 염증 유발의 원인물질이 되고 있음도 시사한다. 여성은 남성보다 혈중요산과 hs-CRP의 연관성이 더 높았다. 남성보다는 여성에서 체지방의 비율이 더 높기 때문에 판단되며 지방세포에서 유래한 싸이토카인에 의해서 염증반응이 심화가 될 수 있고, 에스트로겐의 인슐린 저항성에 대한 보호 작용과 관련이 있다는 Alpizar

와 Spicer의 연구로 설명이 된다[47]. 이는 지방 성분이 대사 작용뿐 아니라 면역기능에 필요한 다양한 신호 분자들을 합성, 분비하는 조직이기 때문으로 판단된다. 한편 고밀도지단백 콜레스테롤은 유일하게 hs-CRP의 증가와 반비례하며 감소하였다. 이는 정상 공복혈당에서는 hs-CRP와 고밀도지단백 콜레스테롤 사이에 연관성은 없으나, 내당능 장애나 당뇨병에서는 hs-CRP가 증가할수록 고밀도지단백 콜레스테롤이 감소한다는 Guerrero와 Rodriguez[48]의 주장과 비슷하였다. 이를 통해 고혈당 당뇨병에서 혈당조절 평가 요소로 고밀도지단백 콜레스테롤도 고려해 볼 수 있을 것 같다. 본 연구는 몇 가지 한계점을 지닌다. 첫째는 단면 후향 조사라는 점이다. 둘째는 고요산혈증 환자들의 요산 수치의 참값 여부를 정확히 파악할 수가 없었다. 조사된 수치가 약물복용 등 환자의 치료 여부 등의 진위를 확인하지 못한 것으로 결과해석에 있어서 한계점으로 존재한다. 마지막으로 혈중요산과 hs-CRP 간의 인과관계를 확인할 수가 없어서 상호 연관성에 미치는 영향 정도를 파악할 수 없었다. 두 요소 중 어느 한 요소를 조건적으로 분석하는 추후 연구가 필요하겠다. 그런데도 본 연구에서는 성인 당뇨병에서 혈중요산과 hs-CRP가 매우 높은 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 이는 향후 성인 당뇨병에서 염증 조절 평가에 매우 유용할 것으로 사료 되고, 거기에 비교적 쉬운 접근성과 측정 방법은 성인 당뇨병 환자의 염증 조절 평가에 있어서 매우 중요한 인자로 작용이 될 수 있을 것으로 판단 된다.

References

- [1] A. Dehghan, M. van Hoek, E.J. Sijbrands, A. Hofman, J.C. Witteman, "High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 31, no. 2, pp. 361-2, 2008.
- [2] R.J. Johnson, S.E. Perez-Pozo, Y.Y. Sautin, J. Manitius, L.G. SanchezLozada, D.I. Feig, et al., "Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes", *Endocr Rev*, vol. 30, no. 1, pp. 96-116, 2009.
- [3] I. Mortada, "Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association", *Curr Hypertens Rep*, vol. 19, no. 9, 2017.
- [4] C. Borghi, "The management of hyperuricemia: back to the pathophysiology of uric acid", *Curr Med Res Opin*, vol. 33, Suppl 3, pp. 1-4, 2017.
- [5] M. Son, J. Seo, S. Yang, "Association between

- dyslipidemia and serum uric acid levels in Korean adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2017", *PLoS One* vol. 15, e0228684, 2020.
- [6] WL. Roberts, "CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization", *Circulation*, vol. 110, pp. 572-6, 2004.
- [7] T. McLaughlin, F. Abbasi, C. Lamendola, L. Liang, G. Reaven, P. Schaaf, et al., "Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with c-reactive protein", *Circulation*. vol. 106, pp. 2908-2912, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000041046.32962.86>
- [8] ET. Yeh, "CRP as a mediator of disease", *Circulation*, vol. 109, no. 21, Suppl 1, pp. I111-4, 2004.
- [9] K. H. Kim, "The role of chronic infection and inflammation in Korean patients with coronary artery disease", *Korean Circ J* vol. 30, pp. 1107-16, 2000.
- [10] A. Festa, R. Jr. D'Agostino, RP. Tracy, SM. Haffner, "Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study", *Diabetes* vol. 51, pp. 1131-1137, 2002.
- [11] AD. Pradhan, JE. Manson, N. Rifai, JE. Buring, PM. Ridker, "C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus", *JAMA* vol. 286, pp. 327-334, 2001.
- [12] A. Jager, VW. van Hinsbergh, PJ. Kostense, JJ. Emeis, JS. Yudkin, G. Nijpels, "Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects: the Hoorn Study", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* vol. 19, pp. 3071-3078, 1999.
- [13] Statistics Korea, "2017 statistics of causes of death for Korea[Internet], Seoul: Statistics Korea: 2018 [cited 2019 January 25]",
http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/6/1/index.board?bmode=read&aSeq=370710
- [14] Korean Diabetes Association, "Diabetes fact sheet in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association", 2018.
- [15] R. Williams, S. Karuranga, B. Malanda, P. Saeedi, A. Basit, S. Besançon, et al., "Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition", *Diabetes Res Clin Pract* vol. 162, no. 108072, 2020.
- [16] M. Guha, W. Bai, J. L. Nadler. R. Natarajan, "Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia induced oxidant stress dependent and independent pathways", *J. Biol. Chem.* vol. 275, no. 17728, pp. 39, 2000.
- [17] Y. Lin, MW. Rajala, JP. Berger, DE. Moller, N. Barzilai, PE. Scherer, "Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue," *J. Biol. Chem.* vol. 276, no. 42077, pp. 83, 2001.
- [18] D. Aronson, P. Bartha, O. Zinder, A. Kerner, W. Markiewicz, O. Avizohar, GJ. BrookJ, Y. Levy, "Obesity is the major determinant of elevated Creactive protein in subjects with the metabolic syndrome," *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* vol. 28, pp. 674-9, 2004.
- [19] J. Calles-Escandon, M. Cipolla, "Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective", *Endocr Rev* vol. 22, pp. 36-52, 2001.
- [20] ME. Widlansky, N. Gokce, JF. Keaney, JA. Vita, "The clinical implications of endothelial dysfunction", *J Am Coll Cardiol* vol. 42, pp. 1149-60, 2003.
- [21] RP. Tracy, "Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk", *Int J Clin Pract Suppl* vol. 134, no. 10, pp. 7, 2003.
- [22] P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri, A. Bandyopadhyay, "The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis related complications in type 2 diabetes", *J Clin Endocrinol Metab* vol. 88, pp. 2422-9, 2003.
- [23] RJ. Johnson, "Why focus on uric acid?", *Curr Med Res Opin*, vol. 31, issue suppl 2, 2015.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1087979>
- [24] YY. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov, RJ. Johnson, "Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress", *Am J Physiol Cell Physiol* vol. 293, no. 2, pp. C584-96, 2007.
- [25] WJ. Ho, WP. Tsai, KH. Yu, PK. Tsay, CL. Wang, TS. Hsu, et al., "Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia", *Rheumatology (Oxford)* vol. 49, pp. 1929-34, 2010.
- [26] A. Wasilewska, E. Tenderenda, K. Taranta-Janusz, J. Tobolczyk, J. Stypułkowska, "Markers of systemic inflammation in children with hyperuricemia", *Acta Paediatr* vol. 101, pp. 497-500, 2012.
- [27] T. Yang, X. Ding, YL. Wang, C. Zeng, J. Wei, H. Li, et al., "Association between high-sensitivity C-reactive protein and hyperuricemia", *Rheumatol Int* vol. 36, pp. 561-6, 2016.
- [28] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* vol. 33, no. 1, pp. 62-9, 2010.
- [29] TA. Pearson, GA. Mensah, RW. Alexander, JL. Anderson, RO. Cannon, M. Criqui, et al., "Markers of inflammation and cardiovascular disease", *Circulation*. vol. 107, pp. 499-511, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>
- [30] T. Bardin, P. Richette, "Definition of hyperuricemia and gouty conditions", *Curr Opin Rheumatol* vol. 26, pp. 186-91, 2014.

- [31] L. Li, C. Yang, Y. Zhao, X. Zeng, F. Liu, P. Fu, "Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies", *BMC Nephrol* vol. 15, no. 122, 2014.
- [32] C.J. Girman, T. Rhodes, M. Mercuri, K. Pyorala, J. Kjekshus, TR. Pedersen, et al., "The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study", *Am J Cardiol* vol. 93, pp. 136-41, 2004.
- [33] J.K. Ninomiya, G. L'Italien, M.H. Criqui, J.L. Whyte, A. Gamst, R.S. Chen, "Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey", *Circulation* vol. 109, pp. 42-6, 2004.
- [34] O.C. Marroquin, K.E. Kip, D.E. Kelley, B.D. Johnson, L.J. Shaw, C.N. Bairey Merz, et al., "Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation", *Circulation* vol. 109, pp. 714-21, 2004.
- [35] B.C. Solymoss, M.G. Bourassa, L. Campeau, A. Sniderman, M. Marcil, J. Lesperance, et al., "Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity", *Am J Cardiol* vol. 93, pp. 159-64, 2004.
- [36] R. Kawamoto, Y. Tabara, K. Kohara, T. Miki, T. Kusunoki, S. Takayama, et al., "Usefulness of combining serum uric acid and high-sensitivity C-reactive protein for risk stratification of patients with metabolic syndrome in community-dwelling women", *Endocrine*, vol. 44, pp. 132-139, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9912-3>
- [37] R. Kawamoto, Y. Tabara, K. Kohara, T. Miki, T. Kusunoki, S. Takayama, et al., "Usefulness of combining serum uric acid and high-sensitivity C-reactive protein for risk stratification of patients with metabolic syndrome in community-dwelling women", *Endocrine* vol. 44, pp. 132-9, 2013.
- [38] T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander, J.L. Anderson, R.O. Cannon 3rd, M. Criqui, et al., "Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association", *Circulation* vol. 107, pp. 499-511, 2003.
- [39] R. Ross, "Atherosclerosis-an inflammatory disease", *N Engl J Med* vol. 340, pp. 115-26, 1999.
- [40] J. Plutzky, "Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes", *Am J Cardiol* vol. 88, no. 8, pp. 10-15, 2001.
- [41] Y. Lin, M.W. Rajala, J.P. Berger, D.E. Moller, N. Barzilai, P.E. Scherer, "Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue", *J Biol Chem* vol. 276, pp. 42077-83, 2001.
- [42] A. Jager, V.W. van Hinsbergh, P.J. Kostense, J.J. Emeis, J.S. Yudkin, G. Nijpels, J.M. Dekker, R.J. Heine, L.M. Bouter, C.D. Stehouwer, "von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* vol. 19, pp. 3071-3078, 1999.
- [43] D. Aronson, P. Bartha, O. Zinder, A. Kerner, E. Shitman, W. Markiewicz, et al., "Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects", *Diabet Med* vol. 21, pp. 39-44, 2004.
- [44] N. Nakanishi, T. Shiraishi, M. Wada, "Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population: the Minoh study", *Diabetes Res Clin Pract* vol. 69, pp. 88-98, 2005.
- [45] Q. Xiong, J. Liu, Y. Xu, "Effects of uric acid on diabetes mellitus and its chronic complications", *Int J Endocrinol* 2019; 9691345, 2019.
- [46] J. W. Yun, J. M. Kang, W. Y. Lee, S. W. Kim, "Plasma uric acid concentrations represent the degree of metabolic control and diabetic complications in type 2 diabetes", *Korean J Med* vol. 64, pp. 78-84, 2003.
- [47] E. Alpizar, L.J. Spicer, "Effects of interleukin-6 on proliferation and follicle-stimulating hormone-induced estradiol production by bovine granulosa cells in vitro: dependence on size of follicle", *Biol Reprod* vol. 50, pp. 38-43, 1994.
- [48] F. Guerrero-Romero, M. Rodriguez-Moran, "Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects", *Diabetes Metab* vol. 29, pp. 65-71, 2003.

김재중(Jae-Jung Kim)

[정회원]



- 2014년 2월 : 충남대학교 보건대학원 보건학과 (보건학석사)
- 2017년 2월 : 충남대학교 일반대학원 의학과 (의학박사)
- 1997년 5월 ~ 현재 : 가톨릭대학교 대전성모병원 진단검사의학과

<관심분야>

진단검사의학, 보건학