

건강검진에서 공복혈당에 따른 고감도 C-반응성 단백질과 대사증후군과의 관계

나은희 · 이진경

한국건강관리협회 서울지부

The Relationship between High Sensitivity C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome according to the Fasting Glucose Level at Medical Checkups

Eun Hee Nah, M.D. and Jin Kyoung Lee, M.T.

Korea Association of Health Promotion, Seoul, Korea

Background : This study was performed to investigate the difference in high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and metabolic syndrome according to the fasting glucose level, especially between the groups of less than 100 mg/dL and 100-109 mg/dL, which were conventionally categorized into normal levels.

Methods : Those who underwent routine medical checkups aged above 20 (male, 3,221; female, 3,334) at a Health Promotion Center (Seoul, Korea) were divided into normal fasting glucose group I (glucose <100 mg/dL), normal fasting glucose group II (glucose, 100-109 mg/dL), impaired fasting glucose group, and diabetes mellitus group. The hsCRP, obesity index, blood pressure, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and lipoprotein(a) [Lp(a)] were compared among the groups. The hsCRP and the components of metabolic syndrome were compared.

Results : The hsCRP level, age, obesity index, blood pressure, total cholesterol and triglyceride significantly increased along with the increment in fasting glucose level in the 4 groups. The hsCRP had a positive correlation with the fasting glucose level, age, and systolic blood pressure, while it had a negative correlation with HDL-C. The metabolic syndrome was more common in the group with a higher level of glucose.

Conclusions : The group with glucose level of less than 110 mg/dL, conventionally categorized into normal range, needs to be subdivided into a group of 100-109 mg/dL and a group of less than 100 mg/dL. The former group seems to require more efforts to have the glucose level to be maintained under the level of 100 mg/dL. (*Korean J Lab Med 2006;26:454-9*)

Key Words : C-reactive protein, Fasting glucose, Metabolic syndrome

서 론

고혈당은 단핵구 등에서 염증성 사이토카인의 분비를 자극시켜

지방조직과 간에서 급성반응성물질을 분비하게 함으로써 염증을 일으키며, 이러한 급성반응성 물질에 의한 염증성 반응은 죽상경화증 병인으로 보고되고 있다[1-4]. 그러므로 죽상경화증의 발생 및 진행정도를 알기위해 염증반응을 측정하는 검사를 이용하고 있으며, C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)은 전신성 염증을 의미하는 급성반응성 물질 중의 하나이다. 특히 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)은 기존의 CRP 검사의 예민도와 정밀도를 높임으로써 정상범위로 간주되던 낮은 범위의 CRP도 높은 정밀도로 측정할 수 있게 되

접 수 : 2006년 4월 7일 접수번호 : KJLM1940
수정본접수 : 2006년 8월 8일
게재승인일 : 2006년 8월 9일
교 신 저 자 : 나 은 희
우 157-704 서울시 강서구 화곡6동 1097
한국건강관리협회 서울지부
전화 : 02-2601-7161, Fax : 02-2601-2449
E-mail : cellonah@hanmail.net

어 미약한 염증 발생도 알 수 있게 되었다[5]. 뿐만아니라 hsCRP는 죽상경화반의 형성과 파열에도 직접 관여함으로 심혈관계질환과 당뇨병 발생의 예측인자로 활용할 수 있기때문에[6, 7], 정상인에서도 이들 질환의 발생을 예측하는 미세염증 표지자로서 대사증후군의 한 요소로 포함시켜야 한다는 의견도 있다[8]. 현재 당뇨병 진단기준에 의하면 공복혈당 126 mg/dL 이상이면 당뇨병으로, 110-125 mg/dL인 경우는 공복혈당장애, 110 mg/dL 미만은 정상으로 분류하고 있다. 하지만 2003년 미국당뇨병협회(American Diabetes Association, ADA)는 공복혈당 100 mg/dL 미만을 정상으로, 100-125 mg/dL을 공복혈당장애로 분류하여 당뇨병의 예방을 위해 좀 더 초기에 관심을 둘 필요성을 강조하였다[9].

건강검진은 어떤 질병의 조기 발견뿐만 아니라 질병으로 이환되기 전에 질병의 위험인자를 찾아내어 개선시킴으로써 질병으로의 이환 저지를 목적으로 하고 있다. 본 연구는 건강검진자에서 공복혈당에 따른 hsCRP 및 대사증후군 발생에 대해서 알아보고, 특히, 현재 정상 공복혈당으로 분류되는 100-109 mg/dL 군과 100 mg/dL 미만인 군 사이에 hsCRP와 대사증후군 발생에 어떤 차이가 있는지 밝히고자 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 5월부터 9월까지 건강증진센터에서 검진을 받은 수진자 중 전신성 염증을 배제하기위해 CRP>10 mg/dL인 경우를 제외한 20세 이상 남자 3,221명, 여자 3,334명을 대상으로 하였다. 대상자들을 공복혈당에 따라 네가지 군으로 구분하였다. 즉, 정상공복혈당 110 mg/dL 미만을 이분하여 정상 I군은 100 mg/dL 미만, 정상 II군은 100-109 mg/dL으로 하였고 공복혈당장애는 110-125 mg/dL, 당뇨병은 126 mg/dL 이상으로 하였다.

대사증후군의 판정은 ATP-III (Adult Treatment Panel III) 지침에 따라 공복혈당이 110 mg/dL 이상, 혈압이 130/85 mmHg 이상, 중성지방이 150 mg/dL 이상, 고밀도 콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol)은 남자는 40 mg/dL 미만, 여자는 50 mg/dL 미만인 경우, 비만 정도는 허리둘레 대신 비만도가 120%를 초과하는 경우 중 3가지 이상 해당하는 경우로 하였다[7].

2. 임상계측 및 혈액화학검사

혈압측정은 오른쪽 상완에서 자동혈압 측정기(FT-500, Jawon, Kyunsan, Korea)를 사용하여 측정하였고, 비만도 측정은 자동비만측정기(GL-150, G-Tech, Uijeongbu, Korea)를 이용하였다. 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C), 중성지방, 리포단백[lipoprotein(a):

Lp(a)], 공복혈당 등은 10시간 공복 후 채혈한 혈액의 혈청을 사용하여 Hitachi 7600 (Hitachi, Naka, Japan)으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL-C, 중성지방, 혈당은 아산시약(Asan Inc., Hwaseong, Korea)을 사용하여 효소법으로, LDL-C는 Daiichi 시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 효소법으로, Lp(a)는 Daiichi 시약을 사용하여 혼탁면역법으로 측정하였다. 고감도 C-반응성 단백질(hsCRP)은 Daiichi 시약(Daiichi Pure Chemicals Co.)을 사용하여 혼탁면역법으로 측정하였다. hsCRP의 측정범위는 0.03-30 mg/dL이었고, 참고범위는 0.3 mg/dL 미만으로 하였다.

3. 통계

공복혈당에 따라 분류된 네 가지 군의 hsCRP 및 대사증후군의 구성요소들간의 차이를 보기 위하여 일원분산분석(one-way ANOVA) 및 다중비교를 위해 사후분석을 시행하였다. hsCRP치와 대사증후군의 구성요소들과의 상관관계를 알기 위해 상관분석(correlation) 및 선형회귀분석(linear regression)을, 각 혈당군에서 대사증후군 발생의 차이를 보기 위해 교차분석(χ^2 test)을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA)를 이용하였고 $P<0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

공복혈당에 의해 구분한 네 군들의 hsCRP와 대사증후군의 구성요소들을 비교한 결과 남녀 모두에서 공복혈당이 높은 군일수록 hsCRP가 유의 있게 증가하였다($P<0.05$). 정상 I, II군간의 비교에서도 남성에서 정상 I군의 hsCRP가 0.17 ± 0.49 mg/dL, 정상 II군은 0.18 ± 0.40 mg/dL, 여성에서는 정상 I군이 0.12 ± 0.29 mg/dL, 정상 II군이 0.13 ± 0.14 mg/dL로 차이가 있었다. 남녀 모두에서 연령, 비만도, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤 및 중성지방은 공복혈당이 높은 군일수록 유의 있게 증가하였다($P<0.05$). 또 공복혈당이 높은 군일수록 LDL-C는 증가한 반면, HDL-C는 감소하였으나, 여성과는 달리 남성에서는 통계적 유의는 없었다. Lp(a)의 경우는 남녀 모두에서 각 공복혈당군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). hsCRP와 대사증후군의 구성요소들과의 상관관계를 보면 공복혈당, 연령, 수축기혈압은 남녀 모두에서 양의 상관관계를, HDL-C는 음의 상관관계를 보였다. 그 외 비만도, 이완기혈압, 중성지방은 여성에서 양의 상관관계를 보였고, Lp(a)는 남성에서 양의 상관관계를 보였다(Table 2).

한편, 공복혈당 이상을 제외한 나머지 네가지의 대사증후군 요소의 각 군별 빈도를 보면, 대사증후군 구성요소를 하나도 갖지 않는 경우는 남녀 모두에서 공복혈당이 높은 군일수록 감소하였다. 특히 정상 공복혈당 I군에서 대사증후군의 요소를 하나도 갖

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the subjects according to gender and fasting glucose level

Variable	NR I	NR II	IFG	DM	P-value
Men	(N=2,380)	(N=470)	(N=211)	(N=160)	
Age (yr)	42.76±12.10	47.86±2.08	50.78±11.14	52.93±11.06	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	88.56±6.43	103.51±2.76	115.16±4.44	168.09±45.82	<0.001
Obesity Index (%)	111.23±13.96	115.06±13.94	117.26±13.86	117.81±13.77	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	113.50±14.77	118.48±16.63	121.38±16.44	123.82±17.41	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.00±9.97	75.48±10.24	77.32±11.02	77.31±10.92	<0.001
T-cholesterol (mg/dL)	185.32±33.09	190.38±32.45	194.51±40.95	197.25±33.97	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	130.79±83.03	148.66±92.20	158.57±91.95	186.59±118.18	<0.001
HDL-C (mg/dL)	50.19±8.80	49.99±9.12	49.62±8.50	49.08±73.2	<0.372
LDL-C (mg/dL)	111.63±27.87	112.72±29.05	115.16±35.81	115.17±29.16	<0.168
Lp(a) (mg/dL)	12.94±15.29	12.73±16.19	11.33±12.20	11.86±15.92	<0.438
hsCRP (mg/dL)	0.17±0.49	0.18±0.40	0.25±0.55	0.28±0.83	<0.016
Women	(N=2,854)	(N=284)	(N=100)	(N=96)	
Age (yr)	42.63±11.97	51.55±11.60	56.24±9.79	57.18±8.77	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	86.68±6.55	103.69±2.72	115.88±4.56	168.57±50.23	<0.001
Obesity Index (%)	108.43±15.81	118.11±17.95	125.13±18.43	128.76±15.17	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	107.34±16.47	119.93±19.49	123.65±19.58	126.93±20.08	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	67.88±10.19	74.29±11.28	77.12±10.58	75.60±10.48	<0.001
T-cholesterol (mg/dL)	181.27±34.09	199.16±36.98	203.12±35.38	210.50±38.80	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	89.26±58.10	118.04±65.24	130.06±82.19	163.26±93.59	<0.001
HDL-C (mg/dL)	56.44±9.90	54.93±10.40	55.12±8.94	52.59±8.89	<0.001
LDL-C (mg/dL)	104.60±28.89	118.05±30.15	122.78±31.42	125.07±34.45	<0.001
Lp(a) (mg/dL)	16.13±17.98	16.02±16.88	15.18±17.25	16.89±20.11	<0.927
hsCRP (mg/dL)	0.12±0.29	0.13±0.14	0.16±0.54	0.30±0.47	<0.001

Abbreviations: NR I, normal fasting glucose group I (fasting glucose <100 mg/dL); NR II, normal fasting glucose group II (100 ≤fasting glucose <110 mg/dL); IFG, impaired fasting glucose group (110 ≤fasting glucose ≤125 mg/dL); DM, diabetes mellitus group (fasting glucose ≥126 mg/dL); HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); hsCRP, high sensitivity C-reactive protein.

Table 2. Pearson correlation coefficients between hsCRP and components of metabolic syndrome

Components of metabolic syndrome	r	P-value
Men		
Age	0.049	0.005
Fasting glucose	0.051	0.004
Systolic blood pressure	0.036	0.041
HDL-C	-0.049	0.005
Lp(a)	0.097	<0.001
Women		
Age	0.110	<0.001
Fasting glucose	0.088	<0.001
Obesity Index	0.117	<0.001
Systolic blood pressure	0.081	<0.001
Diastolic blood pressure	0.075	<0.001
Triglyceride	0.068	<0.001
HDL-C	-0.059	<0.001

Abbreviations: See Table 1.

지 않는 경우가 남녀 각각 45.0%, 66.3%이던 것이 정상공복혈당 II군에서는 각각 29.6%, 35.9%로 유의하게 감소하였다(Table 3). 대사증후군의 구성요소를 3가지 이상 가진 경우를 대사증후군으로 간주할 때 남성에서는 정상 I군에서 5.8%, 정상 II군에서는 10.5%, 공복혈당장애군에서는 41.6%, 당뇨병군에서는 50.0%로, 공복혈

Table 3. Prevalence of number of components of the metabolic syndrome except abnormal fasting glucose level

No. of components of metabolic syndrome	NR I	NR II	IFG	DM	P-value
Men					<0.001
0	1,070 (45.0%)	139 (29.6%)	49 (23.2%)	27 (16.9%)	
1	786 (33.0%)	175 (37.2%)	74 (35.1%)	53 (33.1%)	
2	386 (16.2%)	107 (22.8%)	61 (28.9%)	51 (31.9%)	
3	132 (5.5%)	44 (9.4%)	25 (11.8%)	28 (17.5%)	
4	6 (0.3%)	5 (1.1%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)	
	2,380 (100%)	470 (100%)	211 (100%)	160 (100%)	
Women					<0.001
0	1,892 (66.3%)	102 (35.9%)	22 (22.0%)	10 (10.4%)	
1	618 (21.7%)	89 (31.3%)	35 (35.0%)	34 (35.4%)	
2	276 (9.7%)	72 (25.4%)	30 (30.0%)	30 (31.3%)	
3	62 (2.2%)	19 (6.7%)	11 (11.0%)	22 (22.9%)	
4	6 (0.2%)	2 (0.7%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	
	2,854 (100%)	284 (100%)	100 (100%)	96 (100%)	

P-values for the χ^2 test among 4 groups.

Abbreviations: See Table 1.

당이 높은 군일수록 대사증후군을 갖는 경우가 더 많았다. 여성에서도 대사증후군의 빈도는 정상 I군에서 2.4%, 정상 II군에서 7.4%, 공복혈당장애군에서 43.0%, 당뇨병군에서 54.2%로 혈당이

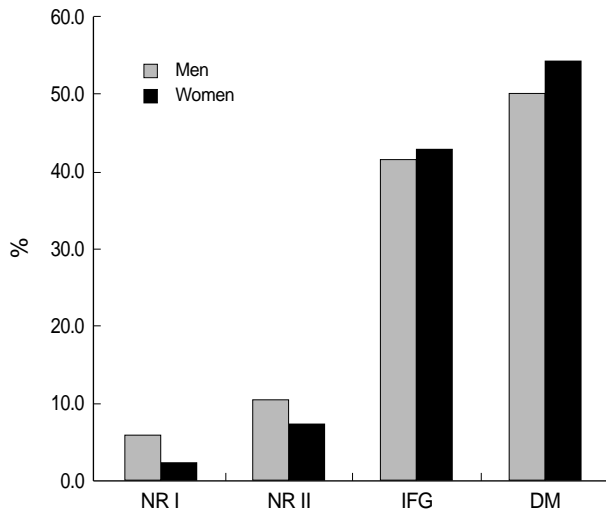


Fig. 1. Prevalence of metabolic syndrome according to fasting glucose level.

$P < 0.01$ for the χ^2 tests among 4 groups.

Abbreviations: See Table 1.

높은 군일수록 대사증후군을 갖는 빈도가 더 높았다. 남성의 경우 정상 II군에서 대사증후군을 갖는 사람이 10.5%였지만 공복혈당장애군에서는 41.6%로 급격히 증가하였고, 여성에서도 정상공복혈당 II군에서는 대사증후군의 빈도가 7.4%였지만 공복혈당장애군에서는 43.0%로 통계적으로 유의하게 현저히 증가하였다(Fig. 1).

고 찰

hsCRP 치는 공복혈당이 높은 군일수록 증가하였으며, 정상 공복혈당군에서도 정상 II군이 정상 I군보다 더 높았다. 이는 중년을 대상으로 한 연구에서 정상혈당군보다는 공복혈당장애군에서, 공복혈당장애군보다는 당뇨병군에서 hsCRP가 더 높았고 정상군에서도 혈당이 높을수록 hsCRP가 높다는 결과와 일치하였다[10, 11]. hsCRP는 죽상경화증을 유발시키는 혈관내 미세염증을 반영할 뿐만 아니라 혈전의 형성과 파열에도 직접적인 영향을 미치므로 심혈관계 질환 및 당뇨병 발생의 위험인자로 알려져 있다[12, 13]. 이전의 연구 보고에 의하면 CRP 수치가 증가할수록 심혈관계 질환의 위험도가 증가하므로 CRP 수치에 따라 위험도를 저등급, 중등급, 고등급으로 분류하였으며, 저등급에서도 CRP 수치가 높을수록 심혈관계 질환의 발생 위험도가 높아졌다[14, 15]. 본 연구에서도 공복혈당이 높을수록 hsCRP가 증가하여 혈관의 미세염증이 더 진행될 수 있음을 시사하였으며, 정상 공복혈당의 범주에 속하는 정상 II군에서 I군보다 hsCRP가 증가되어 있어 미세한 염증반응이 더 진행되었음을 짐작케 했다.

대사증후군의 구성요소들과 hsCRP와의 연관성은 보고자마다 차이가 있다. Nakanishi 등[11]은 hsCRP가 연령, 흡연, 공복혈당, 체질량지수, 혈압, HDL-C 및 중성지방과 상관관계가 있다고

하였으나, Guerrero와 Rodriguez[16]는 정상 공복혈당에서는 hsCRP와 HDL-C 사이에 연관성이 없으나, 내당능장애나 당뇨병에서는 hsCRP와 HDL-C 사이에 음의 상관관계가 있다 하였다. 이에 대한 이유로는 내당능장애 또는 당뇨병에서는 지방조직과 내피세포에 의해 염증반응이 유발되어 CRP가 증가하고 HDL-C가 감소되나, 정상혈당에서는 이러한 내피세포의 기능장애가 관찰되지 않으며 단지 비만에 의해서 CRP 증가가 유발된다 하였다[17]. 본 연구에서 hsCRP는 공복혈당, 연령, 혈압과는 양의 상관관계를 보였지만, HDL-C과는 음의 상관관계가 있었고, 특히 여성에서 더 높은 연관성을 보였다. 비만도의 경우 남성에서는 hsCRP와 연관성이 없었으나 여성에서는 연관성이 있었다. ATP-III의 대사증후군 기준에서 비만 정도를 판단할 때 허리둘레를 제시하였으나 실제 건강검진에서는 허리둘레 측정보다는 체중과 신장을 측정하는 경우가 많아 본 연구에서는 비만도로 대신하였다. 그러나 내당능과의 관련은 전체적인 비만보다는 중심형 비만과 더 관련이 있으며, 체질량지수 측정도 일반화되어 있으므로 추후의 대사증후군 기준에는 체질량지수를 이용해야 하겠다. 남성과 여성에서 CRP와의 연관성이 다른 이유로는, 남성과 여성 모두에서 비만이 CRP 증가와 연관성이 있지만 여성에서 더 높기 때문에 지방세포에서 유래한 사이토카인에 의해서 염증반응이 심화될 수 있다는 설명과, 여성에서 에스트로겐의 인슐린 저항성에 대한 보호작용과 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다[18]. 한편, Lp(a)는 죽상경화증의 예측인자로서 특히 당뇨병환자의 경우 관상동맥질환 등 혈관합병증의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[19, 20]. Lp(a)와 당뇨병 합병증과의 관계에 대하여 Unluhizarci 등[21]은 당뇨병에서도 과사성 족부를 갖지 않은 환자들에서는 Lp(a)의 변화는 없고 과사성 족부를 가진 경우에 Lp(a)의 증가를 보였다고 하여 혈당 증가보다는 당뇨병의 합병증과 Lp(a)와의 연관성을 보고하였다. 본 연구에서도 Lp(a)의 공복혈당 각 군 사이에 차이는 보이지 않았고, 남성에서만 hsCRP와 양의 상관성을 보였는데, 이같은 차이에 대한 원인은 차후 밝혀져야 할 것으로 사료된다.

대사증후군의 모든 구성요소들은 염증반응과 관련되어 있고 대사증후군의 요소수가 증가할수록 CRP 수치는 증가하여 심혈관계 질환 및 당뇨병 발생의 위험성을 증가시킨다고 한다[22-25]. 본 연구에서도 대사증후군의 요소를 하나도 갖지 않는 경우가 남녀 모두에서 정상 I군보다는 정상 II군에서 감소하여 두 군의 심혈관계 질환의 위험도가 같지 않음을 나타내었다. 또한 대사증후군을 가진 사람의 비율이 정상 II군에서 공복혈당장애군으로 넘어가면서 현저히 증가하여 심혈관계 질환의 위험도가 증가함을 시사하였다.

이상의 연구 결과, 정상공복혈당 110 mg/dL 미만을 100-109 mg/dL (정상 II군)과 100 mg/dL 미만(정상 I군)으로 구분하는 것이 필요하며, 정상 II군의 경우 식이요법 및 운동 등 보다 적극적으로 혈당을 관리함으로써 대사증후군의 발생을 억제하는 것이 바람직하리라 사료되었다.

요 약

배경 : 본 연구는 건강검진자에서 공복혈당에 따른 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 및 대사증후군 발생에 대하여 알아보고, 특히, 현재 정상공복혈당으로 분류되는 110 mg/dL 미만군을 100 mg/dL 미만군과 그 이상의 군으로 이분하고, 이들 군 사이에 hsCRP 및 대사증후군 발생에 어떤 차이가 있는지 밝히고자 하였다.

방법 : 20세 이상 남자 3,221명, 여자 3,334명의 건강검진자를 대상으로 공복혈당에 따라 정상 I군(100 mg/dL 미만 군), 정상 II군(100-109 mg/dL 군), 공복혈당장애군, 당뇨병군으로 나누어 hsCRP와 연령, 비만도, 혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 리포단백(a)들의 차이를 보았다. 그리고 hsCRP와 이들 대사증후군 요소와의 상관관계에 대해 알아보았다.

결과 : 공복혈당에 의해 구분한 네 군의 hsCRP는 남녀 모두에서 공복혈당이 높을수록 의의 있게 증가하였으며 대사증후군 구성 요소 중 연령, 비만도, 혈압, 총콜레스테롤 및 중성지방도 공복혈당이 높을수록 증가하였다. hsCRP는 공복혈당, 연령, 수축기혈압과 양의 상관관계를, HDL-C와는 음의 상관관계를 보였다. 대사증후군을 갖는 경우는 정상 I, II군, 공복혈당장애군, 당뇨병군으로 갈수록 높았다.

결론 : 혈당이 정상인 군에서도 공복혈당이 증가할수록 hsCRP는 증가하고 대사증후군 발생도 많아지므로, 정상으로 분류되고 있는 공복혈당 100-109 mg/dL 군을 공복혈당 100 mg/dL 미만군과 분리하여 관리하는 것이 필요하리라 생각되었다.

참고문헌

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, 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* 2003;107:499-511.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:10-5.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;276:42077-83.
- Roberts WL. 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* 2004;110:572-6.
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2002;51:1596-600.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, et al. Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects. *Diabet Med* 2004;21:39-44.
- Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population: the Minoh study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:88-98.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
- Ridker PM and Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109:1955-9.
- Guerrero-Romero F and Rodriguez-Moran M. 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* 2003;29:65-71.
- Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1986-91.
- Alpizar E and Spicer LJ. 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* 1994;50:38-43.
- Tseng CH. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan.

- Diabetes Care 2004;27:517-21.
20. Shai I, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Rifai N, Hu FB. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:2691-2.
21. Unluhizarci K, Muhtaroglu S, Kabak S, Bayram F, Kelestimur F. Serum lipoprotein(a) levels in patients with diabetic foot lesions. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:119-23.
22. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Perdersen TR, 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* 2004;93:136-41.
23. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-6.
24. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, 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* 2004;109:714-21.
25. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159-64.