

혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군과의 관련성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실,¹ 신장내과학교실,² 산업의학교실,³ 진단검사의학과⁴
유태우¹ · 성기철¹ · 김영춘¹ · 황상태¹ · 오세용¹ · 신현섭¹ · 김병진¹ · 김범수¹
강진호¹ · 이만호¹ · 박정로¹ · 김 향² · 이규백² · 이현영² · 유승호³ · 금동극⁴

The Relationship of the Hypertension, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in the Serum Uric Acid Level

Tae Woo Yoo, MD¹, Ki Chul Sung, MD¹, Young Choon Kim, MD¹, Sang Tai Hwang, MD¹,
Se Yong Oh, MD¹, Hun Sub Shin, MD¹, Byung Jin Kim, MD¹, Bum Soo Kim, MD¹,
Jin Ho Kang, MD¹, Man Ho Lee, MD¹, Jung Ro Park, MD¹, Hyang Kim, MD²,
Kyu Beek Lee, MD², Hyun Young Lhee, MD², Seung Ho Ryu, MD³ and Dong Geuk Keum, MD⁴

¹Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, ²Nephrology, ³Occupational Medicine and

⁴Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The relationship between serum uric acid and metabolic syndrome variables has not been reported in Korea. Therefore, whether the circulating levels of serum uric acid are independently related to hypertension, insulin resistance and the variables of metabolic syndrome were assessed. **Subjects and Methods** : A total of 53,477 health screen examinees were enrolled and divided into four groups (Quartile 1 : <4.2 mg/dL, Quartile 2 : 4.2–5.29 mg/dL, Quartile 3 : 5.3–6.29 mg/dL, Quartile 4 : >6.29 mg/dL) according to their serum uric acid level. The blood pressure, lipid profiles, fasting plasma glucose, waist circumference, HOMA, high sensitivity CRP and apolipoprotein were compared between the four groups. **Results** : There was a positive association between blood pressure and the serum uric acid level ($p<0.001$). After adjustment for covariates the prevalence of hypertension due to uric acid was 1.192 (95% CI, 1.038–1.368 $p=0.013$), and 1.408 (95% CI, 1.221–1.623 $p<0.001$) times higher in subjects in the third and fourth uric acid level quartiles, respectively, compared to the subjects in the first quartile. Insulin resistance and metabolic syndrome variables were positively correlated with the serum uric acid level. The number of metabolic syndrome variables was also increased with an elevated serum uric acid level. **Conclusion** : Our study suggests that serum uric acid levels were independently associated with hypertension, insulin resistance and the variables of metabolic syndrome in the Korean population. Although the serum uric acid level was normal value, the risk of metabolic syndrome was increased with an elevated serum uric acid level. However, because of the cross-sectional nature of our study, these findings should be confirmed in prospective cohort studies. (Korean Circulation J 2004;34(9):874–882)

KEY WORDS : Uric acid ; Hypertension ; Insulin resistance ; Metabolic syndrome.

논문접수일 : 2004년 4월 8일

수정논문접수일 : 2004년 6월 8일

심사완료일 : 2004년 6월 15일

교신저자 : 성기철, 110-746 서울 종로구 평동 108 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과학교실

전화 : (02) 2001-2402 · 전송 : (02) 2001-2049 · E-mail : mdksung@samsung.co.kr

대사 증후군은 심혈관 질환의 위험성을 증가시키는 것과 관련된 대사 이상의 군집(cluster)으로¹⁾ 미국의 경우 일반 성인의 23.7%에서 대사 증후군이 있을 것으로 추정되고 있다.²⁾ 미국의 주요 사망 원인의 40%를 차지하는 관상동맥질환의 위험 인자인 고콜레스테롤혈증에 대한 평가와 치료를 위해 2001년 Third report of National Cholesterol Education Program(NCEP)이 권유한 Adult Treatment Panel(ATP) III Guideline에 따르면 대사 증후군의 발생 위험 인자로서 복부 비만, 고혈압, 고중성지방혈증, 저고밀도지단백 콜레스테롤혈증, 내당능장애 등이 포함되어 있는데,³⁾ 일부에서는 고요산혈증 또한 인슐린 저항을 나타내는 인자로서 대사 증후군의 한 부분으로 보는 견해도 있다.⁴⁾⁵⁾

혈청 요산은 퓨린의 최종 대사 산물로서 대부분의 포유 동물에서 간효소인 urate oxidase(uricase)에 의해 allantoin으로 대사되어 소변으로 배출되는 물질이다.⁶⁾ 연구자에 따라 혈청 요산 농도의 정상값의 기준은 다르나, 남자의 경우 6.5~7.0 mg/dL, 여자의 경우 6.0~6.5 mg/dL의 분포를 보이며,¹⁾ 남자에서는 혈청 요산 농도 6.5 mg/dL 또는 7.0 mg/dL 이상을, 여자에서는 6.0 mg/dL 이상을 고요산혈증으로 판정하고 있다.⁶⁾ 고요산혈증은 음주, 비만, 신장기능장애나, 이노제, cyclosporine 등 약물들에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 여러 역학적 연구에서 고요산혈증과 고혈압, 심부전 등 심혈관 질환의 밀접한 관련성이 보고 된 바 있으며,⁸⁻¹¹⁾ 최근에는 비만, 이상지질혈증, 당뇨병 등과의 상관관계가 보고 되는 등¹²⁻¹⁴⁾ 인슐린 저항성 및 대사 증후군과의 관련성에 대해 관심이 늘고 있다. 그러나 신체 조건이 서양인과 다른 동양인을 대상으로 한 연구는 상대적으로 적고, 국내의 경우 제 2 형 당뇨병, 고혈압 등 질환이 있는 환자가 아닌 일반 성인을 대상으로 한 연구는 부족하며, 특히 새로 정의된 대사 증후군과 고요산혈증과의 관련성에 대해서는 현재까지 국내에 보고 된 바 없다. 이에 저자들은 국내 성인 건강 검진 수진자들을 대상으로 하여 혈청 요산 농도 증가에 따른 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 발생 위험 인자 등의 상호 연관성을 확인해 보고자 본 연구를 시행하였다.

대 상

2002년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 성균관 대학교 의과대학 강북삼성병원에서 건강 검진을 시행 받았던 성인 남자 34,169명, 성인 여자 19,308명 등 총 53,477명을 대상으로 하였다. 이노제 등 고혈압 약물을 이미 복용하고 있는 환자 및 악성 종양, 급성 감염성 질환, 급성 염증성 질환, 신장 질환 등이 의심되는 환자는 미리 배제하였다.

방 법

신체 계측 및 혈압

키, 체중, 허리-엉덩이 둘레, 수축기와 이완기 혈압을 측정하였고, 혈압은 Hypertension Detection and Follow-up Program protocol에¹⁵⁾ 따라 대상자가 5분 이상 안정 후 표준화 된 수은 혈압기를 이용하여 측정하였다. 수축기 혈압 140 mmHg, 이완기 혈압 90 mmHg를 넘는 경우에는 안정 후 2회 혈압을 다시 측정하여 평균값으로 정하였다. 2003년 JNC-7에¹⁶⁾ 근거하여 수축기 혈압 140 mmHg, 이완기 혈압 90 mmHg 이상인 경우를 고혈압이 있는 것으로 판정 하였다. 키, 체중은 자동 측정기를 이용하였고, 체질량지수는 측정된 키와 체중을 이용하여 계산(kg/m^2)으로 구하였다. 허리 둘레는 직립 자세에서 체대 부위에서 측정하였고, 엉덩이 둘레는 골반부 대전차 부위에서 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표로서 HOMA(homeostatic model assessment)를 이용하였고, 계산 공식은 다음과 같다.¹⁷⁾

$$\text{HOMA} : [\text{fasting insulin} (\mu\text{IU/mL}) \times \text{fasting glycaemia (mmol/L)}] / 22.5$$

혈액 검사

대상자들은 12시간 이상 금식을 확인 후 공복 상태에서 정맥혈을 채혈하여 혈청 요산 농도, 공복 혈당 농도, 총 콜레스테롤 농도, 혈청 중성지방 농도, 고밀도지단백 콜레스테롤 농도, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도를 자동 분석기(Advia 1650, Bayer, Germany)로 측정하였다. 혈청 요산 농도는 Uricase EMST method를 이용하여

측정하였고, 공복 혈당 농도는 Hexokinase method(Hitachi 747 automatic analyzer, Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였다. 공복 인슐린 농도는 면역방사계측 측정법(immunoradiometric assay, Biosource, Belgium)으로 측정하였으며, 변이계수는 intra-assay 2.1~4.5%, inter-assay 4.7~12.2%였다. 총 콜레스테롤 농도와 혈청 중성지방 농도는 enzymatic calorimetric test로 측정하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤 농도는 selective inhibition 방법으로 측정하였으며, 저밀도지단백 콜레스테롤 농도는 homogenous enzymatic calorimetric test로 측정하였다. Apolipoprotein B(Apo B)의 농도와 apolipoprotein AI의 농도는 Rate nephelometry 방법(Beckman)을 이용하여 정량 측정하였다. high sensitivity CRP는 면역비탁법(Nephelometry, Behring Nephelometer II, Dade Behring Marburg GmbH, Germany)으로 측정하여 최하 0.2 mg/L까지 검출하였으며, 0.2 mg/L미만은 0.1 mg/L로 간주하였다.

대사 증후군의 정의

최근 2001년 발표된 NCEP-ATP III 진단 기준에서²⁾ 복부 비만 항목은 아시아-태평양 지역의 기준 허리

둘레를¹⁸⁾ 대입하여 복부 비만을 정의하였다. 대사 증후군의 진단 기준은 다음과 같다. 1) 복부 비만(남자에서 허리 둘레 ≥ 90 cm, 여자에서 허리 둘레 ≥ 80 cm) 2) 고중성지방혈증(≥ 150 mg/dL) 3) 저고밀도지단백 콜레스테롤혈증(남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL) 4) 혈압($\geq 130/85$ mmHg) 5) 공복 고혈당(≥ 110 mg/dL) 등 이상 5개 항목 중에서 3개 항목 이상을 만족할 때 대사 증후군으로 진단하였다. 또한 공복 혈당 농도 ≥ 126 mg/dL인 경우와 당뇨병 약물을 복용하고 있는 경우에 당뇨병이 있는 것으로 판정하였다.

통계 분석

통계 분석은 윈도우즈용 SPSS program(ver. 8.0, 10.0)을 이용하였다. 통계 결과는 평균 \pm 표준편차 또는 95% 신뢰 구간으로 표시하였다. 혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자와의 연관성을 분석하기 위하여 대상자를 혈청 요산 농도에 따라 사등분하여 4군으로 분류하였다. 각 군의 값의 비교는 one-way ANOVA test를 이용하였고, 교차비는 χ^2 -test를 이용하여 검정하였으며, 비교 위험도는 multiple logistic regression analysis를 이용하여 분석하였다. p값이 0.05

Table 1. Characteristics of the study population (n=53, 477)

Characteristics	Male (n=34,169)		Female (n=19,308)		Total	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (Y)	40.3	8.5	41.4	10.2	40.7	9.1
Systolic blood pressure (mmHg)	117.4	14.2	113.3	17.7	116.0	15.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.7	10.7	71.8	11.2	75.0	11.1
Body mass index (kg/m ²)	24.2	2.8	22.5	3.0	23.6	3.0
Heart rate (beats/min)	66.0	9.3	68.2	9.4	66.8	9.4
Fasting serum glucose (mg/dL)	94.1	19.1	89.4	16.9	92.4	18.5
Total cholesterol (mg/dL)	206.1	35.6	198.3	36.1	203.3	36.0
LDLc (mg/dL)	121.2	29.9	113.7	29.9	118.5	30.1
HDLc (mg/dL)	52.4	12.0	61.7	14.6	55.7	13.8
Triglycerides (mg/dL)	160.2	106.1	113.0	77.7	143.1	99.4
apolipoprotein AI (mg/dL)	117.7	21.3	120.9	22.5	119.0	21.9
Apolipoprotein B (mg/dL)	103.8	25.9	93.9	26.7	99.6	26.7
Uric acid (mg/dL)	6.0	1.20	4.1	0.86	5.3	1.42
Insulin (fasting) (μ IU/mL)	7.9	3.09	7.6	2.80	7.8	2.99
HOMA index*	1.8	0.88	1.7	0.77	1.8	0.84
Waist (cm)	83.7	7.21	73.2	8.0	79.9	9.1
Waist/hip ratio	0.88	0.05	0.77	0.06	0.84	0.07
Hypertension (%)	20.6		13.6		18.2	
DM (%)	4.2		2.6		3.6	

*: homeostasis model assessment (HOMA) index calculated as: fasting serum insulin (μ IU/mL) \times fasting serum glucose (mmol/L)/22.5. LDLc: serum low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: serum high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), DM: diabetes mellitus

미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상군의 혈청 요산 농도와 임상적 특징과의 상관관계

총 대상군 53,477명은 남자 34,169명, 여자 19,308명으로 남녀의 성비는 1.77 : 1이었고, 평균 연령은 40.7 (± 9.1)세였다. 공복시 혈청 요산 농도를 백분위에 의거하여 4군(Quartile 1 : 4.2 mg/dL 미만, Quartile 2 : 4.2~5.29 mg/dL, Quartile 3 : 5.3~6.29 mg/dL, Quartile 4 : 6.29 mg/dL 초과)으로 분류하였고, 대상자 수는 각각 12,338명, 13,564명, 13,540명, 13,943명이었다.

고혈압군은 총 9,462명으로 유병율은 18.2%(남자 7,034명, 20.6%, 여자 2,428명, 13.6%)였고, 평균 수축기 및 이완기 혈압은 각각 116.0(± 15.6) mmHg, 75.0(± 11.1) mmHg이었다. 공복 혈당 농도, 혈청 중성지방 농도, 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤 농도, 혈청 저밀도지단백 콜레스테롤 농도, Apolipoprotein B(Apo B), apolipoprotein AI의 농도는 각각 92.4(± 18.5) mg/dL, 143.1(± 99.4) mg/dL, 55.7(± 13.8) mg/dL, 118.5(± 30.1) mg/dL, 99.6(± 26.7) mg/dL, 119.0(± 21.9) mg/dL 이었고, 체질량지수 및 허리/엉덩이 둘레비, HOMA index는 각각 23.6(± 3.0) kg/m², 0.84(± 0.07) cm, 1.8 (± 0.84)이었다(Table 1).

Table 2. Prevalence of hypertension by uric acid levels

Uric acid (quartile)	Isolated systolic hypertension		Isolated diastolic hypertension		Hypertension	
	Prevalence (%)*	95% CI	Prevalence (%)*	95% CI	Prevalence (%)*	95% CI
I (<4.2)	8.7	(8.2– 9.2)	9.6	(9.1–10.2)	12.2	(11.7–12.9)
II (4.2–5.29)	10.4	(9.9–11.0)	13.7	(13.2–14.3)	16.4	(15.7–17.0)
III (5.3–6.29)	10.7	(10.2–11.2)	17.2	(16.6–17.9)	19.5	(18.8–20.2)
IV (>6.29)	12.2	(11.6–12.7)	21.7	(21.0–22.4)	23.6	(22.9–24.4)

χ^2 for linear trend. *: $p < 0.001$. CI: confidence interval

Table 3. Univariate correlation, age, blood pressure, metabolic and anthropometric variables

	Uric acid	SBP	DBP	Insulin	HOMA	BMI	Waist	Hip	WHR	
Age	−0.067 [†]	0.336 [†]	0.252 [†]	−0.009*	0.67 [†]	0.143 [†]	0.229 [†]	0.023 [†]	0.292 [†]	
Uric acid		0.142 [†]	0.208 [†]	0.159 [†]	0.157 [†]	0.354 [†]	0.490 [†]	0.177 [†]	0.521 [†]	
SBP			0.828 [†]	0.158 [†]	0.208 [†]	0.297 [†]	0.299 [†]	0.203 [†]	0.261 [†]	
DBP				0.157 [†]	0.202 [†]	0.315 [†]	0.314 [†]	0.216 [†]	0.270 [†]	
Insulin					0.894 [†]	0.420 [†]	0.353 [†]	0.355 [†]	0.231 [†]	
HOMA						0.430 [†]	0.391 [†]	0.323 [†]	0.303 [†]	
BMI							0.827 [†]	0.803 [†]	0.560 [†]	
Waist								0.671 [†]	0.898 [†]	
Hip									0.225 [†]	
WHR										
	Uric acid	FBG	TG	HDLc	LDLc	HSCRP	BMI	Waist	SBP	DBP
Uric acid	1.000 [†]	0.060 [†]	0.283 [†]	−0.285 [†]	0.167 [†]	0.101 [†]	0.354 [†]	0.490 [†]	0.142 [†]	0.208 [†]
FBG		1.000 [†]	0.247 [†]	−0.130 [†]	0.086 [†]	0.120 [†]	0.200 [†]	0.248 [†]	0.197 [†]	0.179 [†]
TG			1.000 [†]	−0.343 [†]	0.018 [†]	0.053 [†]	0.334 [†]	0.362 [†]	0.194 [†]	0.208 [†]
HDLc				1.000 [†]	−0.010 [†]	−0.107 [†]	−0.320 [†]	−0.412 [†]	−0.071 [†]	−0.093 [†]
LDLc					1.000 [†]	0.028 [†]	0.252 [†]	0.245 [†]	0.123 [†]	0.122 [†]
HSCRP						1.000 [†]	0.149 [†]	0.161 [†]	0.091 [†]	0.076 [†]
BMI							1.000 [†]	0.827 [†]	0.297 [†]	0.315 [†]
Waist								1.000 [†]	0.299 [†]	0.314 [†]
SBP									1.000 [†]	0.828 [†]
DBP										1.000 [†]

SBP: systolic blood pressure (mmHg), DBP: diastolic blood pressure (mmHg), Insulin: fasting serum insulin (pmol/L), BMI: body mass index (kg/m²), WHR: waist to hip ratio, HOMA index calculated as: fasting serum insulin (μ IU/mL) \times fasting serum glucose (mmol/L) / 22.5, FBG: fasting serum glucose (mg/dL), TG: serum triglyceride (mg/dL), HSCRP: high sensitivity CRP, HOMA: homeostasis model assessment, LDLc: serum low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: serum high density lipoprotein cholesterol (mg/dL). *: $p < 0.05$, [†]: $p < 0.01$

혈청 요산 농도와 고혈압의 유병율

혈청 요산 농도에 따라 대상자를 사등분하여 4군으로 나누어 가장 낮은 군부터 높은 군까지 비교한 결과, 혈청 요산 농도가 높은 군일수록 수축기 및 이완기 고혈압의 유병율이 모두 증가함을 관찰할 수 있었다(Table 2).

혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자의 상관관계

혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자와의 상관관계를 단변량 변수로 분석하였을 때, 수축기 및 이완기 혈압, 공복시 혈청 인슐린 농도, HOMA, 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레, 허리/엉덩이 둘레비, 혈청 공복 혈당 농도, 혈청 중성지방 농도, 혈청 저밀도지단백 콜레스테롤 농도, high sensitivity CRP 등은 혈청 요산 농도와 양의 상관관계를, 나이, 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤 농도는 음의 상관관계를 보였다(Table 3).

혈청 요산 농도와 고혈압과의 독립적인 연관성

수축기 및 이완기 혈압을 독립변수로 하여 다변량 회귀분석을 하였을 때 혈압의 증가에 따라 혈청 요산 농도가 증가하였고(Table 4), 혈청 요산 농도 증가에 따른 고혈압 유병율의 증가를 분석하기 위해 수축기 및 이완기 혈압과 혈청 요산 농도에 성별, 나이, HOMA, 체질량지수, 허리 둘레 등을 보정하여 다변량 회귀 분석한 결과 나이, HOMA, 체질량지수, 허리 둘레가 증가할수록 고혈압의 유병율이 증가하였고, 여자일수록 고혈압의 유병율이 감소함을 관찰할 수 있었다. 혈청 요산 농도의 경우 첫 번째 구간과 비교하여 두 번째 구간은 Odd ratio 1.128(95% 신뢰구간; 0.998~1.276)로 혈청 요산 농도가 높은 군에서 고혈압의 빈도가 증가하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았고($p=0.054$), 세 번째, 네 번째 구간은 Odd ratio 각각 1.192(95% 신뢰구간; 1.038~1.368 $p=0.013$), 1.408(95% 신뢰구간; 1.221~1.623 $p<0.001$)로 통계적으로 유의하게 혈청 요산 농도가 높은 군에서 고혈압의 유병율이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다(Table 5). 한편 혈청 요산 농도를 4군으로 나누지 않고 연속변수로 하여 다변량 회귀 분석을 하였을 때에도 통계적으로 유의한 같은 결과를 얻을 수 있었다(자료는 제시하지 않았음 $p<0.001$).

Table 4. Stepwise multivariate regression analyses with systolic and diastolic blood pressure as dependent variables

Variable	Standardized coefficients (B)	t	p
Model 1. dependent variables: SBP (mmHg)			
Age	0.292	47.013	<0.001
Waist	0.120	8.192	<0.001
BMI	0.110	9.098	<0.001
HOMA	0.083	12.495	<0.001
Sex	-0.056	-5.996	<0.001
Uric acid	0.047	5.842	<0.001
Model 2. dependent variables: DBP (mmHg)			
Age	0.223	35.065	<0.001
Waist	0.151	10.101	<0.001
BMI	0.100	8.099	<0.001
HOMA	0.076	11.242	<0.001
Sex	-0.062	-6.437	<0.001
Uric acid	0.050	6.129	<0.001

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BMI: body mass index, HOMA: homeostasis model assessment

Table 5. Multivariate logistic regression analyses with Hypertension as dependent variables

Variable	Odds	95% CI	p
Sex	0.715	(0.630-0.812)	<0.001
Age	1.074	(1.070-1.079)	<0.001
HOMA	1.193	(1.144-1.244)	<0.001
BMI	1.101	(1.075-1.129)	<0.001
Waist	1.032	(1.022-1.042)	<0.001
Uric acid			
I	1		
II	1.128	(0.998-1.276)	0.054
III	1.192	(1.038-1.368)	0.013
IV	1.408	(1.221-1.623)	<0.001

BMI: body mass index, HOMA: homeostasis model assessment, CI: confidence interval

혈청 요산 농도와 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자의 연관성

혈압에 영향을 줄 수 있는 나이를 보정한 후에도 혈청 요산 농도가 높은 군일수록 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈당 농도, 총 콜레스테롤 농도, 혈청 저밀도지단백 콜레스테롤 농도, 혈청 중성지방 농도, 혈청 Apolipoprotein B, HOMA, 공복시 혈청 인슐린 농도, 허리 둘레 등이 혈청 요산 농도와 양의 상관관계를 보였고, 맥박수, 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤 농도, 혈청 apolipoprotein AI 등은 음의 상관관계를 보였다(Table 6). 한편

Table 6. Analysis of covariance: age-adjusted blood pressure and metabolic variables by quartiles of uric acid

	Uric acid (mean±SD)				p
	I (<4.2)	II (4.2–5.29)	III (5.3–6.29)	IV (>6.29)	
SBP (mmHg)	112.7 (±16.3)	115.3 (±16.3)	116.9 (±14.7)	118.6 (±14.6)	<0.001
DBP (mmHg)	71.6 (±10.8)	73.9 (±11.0)	76.0 (±10.7)	77.8 (±11.0)	<0.001
Heart rate (beats/min)	67.7 (±9.4)	67.0 (±9.4)	66.0 (±9.4)	66.6 (±9.4)	<0.001
FBG (mg/dL)	90.6 (±21.9)	92.4 (±20.4)	92.8 (±16.8)	93.6 (±14.1)	<0.001
TC (mg/dL)	194.7 (±34.7)	200.1 (±35.4)	204.9 (±35.1)	212.4 (±36.3)	<0.001
LDLc (mg/dL)	111.2 (±28.4)	116.4 (±29.7)	120.7 (±29.6)	124.7 (±30.9)	<0.001
HDLc (mg/dL)	61.7 (±14.7)	57.5 (±14.1)	53.2 (±12.4)	51.2 (±11.5)	<0.001
TG (mg/dL)	108.4 (±76.2)	129.1 (±88.3)	150.6 (±97.0)	180.3 (±115.3)	<0.001
Apo AI (mg/dL)	121.0 (±22.6)	119.5 (±22.0)	117.5 (±21.5)	117.8 (±20.9)	<0.001
Apo B (mg/dL)	90.0 (±25.2)	97.7 (±25.6)	103.3 (±25.7)	108.9 (±26.8)	<0.001
HOMA	1.63 (±0.79)	1.71 (±0.85)	1.77 (±0.81)	1.96 (±0.90)	<0.001
Insulin (μIU/mL)	7.3 (±2.6)	7.5 (±2.9)	7.7 (±2.9)	8.5 (±3.3)	<0.001
Waist	73.29 (±8.3)	77.88 (±8.6)	82.64 (±7.4)	85.24 (±7.1)	<0.001

SBP: systolic blood pressure (mmHg), DBP: diastolic blood pressure (mmHg), FBG: fasting serum glucose (mg/dL), TC: serum total cholesterol (mg/dL), TG: serum triglyceride (mg/dL), Apo AI: serum apolipoprotein AI (mg/dL), Apo B: apolipoprotein B (mg/dL), Insulin: fasting serum insulin (μIU/mL), LDLc: serum low density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HDLc: serum high density lipoprotein cholesterol (mg/dL), HOMA: homeostasis model assessment

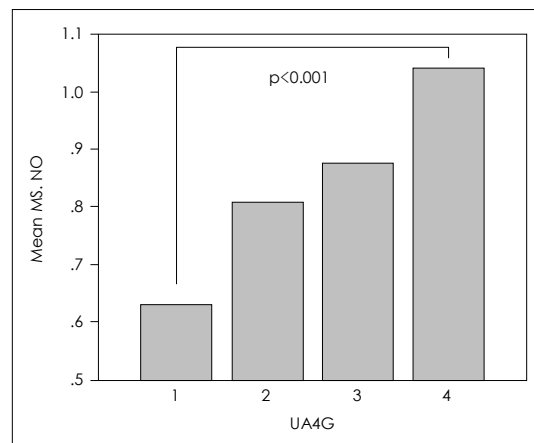


Fig. 1. The sum of metabolic syndrome variables by uric acid. UA4G: serum uric acid level quartiles group, Mean MS, NO: mean of the number of the metabolic syndrome variables.

대상자를 혈청 요산 농도에 따라 4군으로 나누었을 때 혈청 요산 농도가 증가함에 따라 NCEP-ATP III의 대사 증후군 정의에 해당하는 항목을 만족시키는 갯수의 평균 수치가 증가하였다(Fig. 1).

고 찰

본 연구에서는 국내 일반 성인 건강 검진 수진자를

대상으로 혈청 요산 농도에 따른 고혈압, 인슐린 저항성 및 2001년 새로이 발표된 대사 증후군 발생 위험 인자와의 관련성을 확인해 보았다. 본 연구 결과에 의하면 혈청 요산 농도에 따라 대상군을 4군으로 분류하였을 때, 비록 정상 범위의 혈청 요산 농도라 할지라도 혈청 요산 농도가 높은 군일수록, 혈압 및 혈청 요산 농도에 영향을 미칠 수 있는 요소들을 배제하고도, 고혈압의 유병율이 많았으며, 남녀를 구분하여 분석하였을 때에도 같은 결과를 얻을 수 있었다(자료는 제시하지 않았음, $p<0.001$). 또한 혈청 요산 농도는 심혈관 질환의 지표인 Apolipoprotein B의 농도와¹⁹⁾ 통계적으로 유의한 관련성이 있었고, HOMA 등 인슐린 저항성 지표 및 복부 비만 등 대사 증후군 위험 인자들과도 통계적으로 유의한 상관관계를 보였으며, 최근에 고혈압의 독립적 위험 인자로 보고 된 바 있는 high sensitivity CRP와²⁰⁾ 같은 염증 관련 인자와도 양의 상관관계를 보였다. 한편 공복 혈당 <110 mg/dL인 정상 혈당군을 따로 분리하여 분석하여도 공복 혈당이 증가할수록 혈청 요산 농도가 증가하였다(자료는 제시하지 않았음, $p<0.001$).

혈청 요산은 신장 간질에 작용하여 혈압을 높이고, 심장, 뇌혈관 손상을 유발하며, 신장 질환이 있는 환자에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화로 혈청 요산 농도의 증가와 심혈관 질환이 유발되는데, Wa-

ring 등²¹⁾은 정상인의 상박에 요산을 주사하였을 때 아세틸콜린에 의한 혈관 확장의 장애 및 혈관내피세포에서의 산화질소 배출 장애가 발생하여 요산 자체가 직접 혈관에 독성을 일으킨다고 보고한 바 있다.

과거 고혈압과 관련해서 혈청 요산 농도가 처음 측정치 보다 3 mg/dL 증가할 때 대상자의 87%에서 경증 고혈압이 발생하였다고 보고 된 바 있으며,¹²⁾ 이외에도 혈청 요산 농도와 고혈압 발생의 관련성에 대해서는 많은 단면적 및 전향적 연구가 있었는데,⁸⁻¹¹⁾ 국내에서도 김 등이 본태성 고혈압증에 있어서 WHO 분류 기준 class III 군에서 class I 또는 class I 과 II를 한군으로 한 군보다 혈중 요산 평균치가 증가한다고 보고하였다.²²⁾

심혈관 질환과 관련해서는 당뇨병 및 고혈압 환자에서 allopurinol을 투여하면 xanthine oxidase의 활성 억제로 혈관내피세포 의존성 혈관이완이 호전되는데,²³⁾ 이것은 혈청 요산이 동맥 경화증의 진행과 관련된 생화학적 현상의 직접적인 표지자임을 시사하며, Johnson,²⁴⁾ Tabayashi 등²⁵⁾은 관상동맥 우회술을 시행 받은 환자에서, Cappola 등²⁶⁾은 이완성 심근병증 환자에서 allopurinol을 투여했을 때, 심혈관 합병증을 줄일 수 있다고 보고하는 등 혈청 요산 농도는 심혈관 질환과 밀접한 관련이 있다.

당뇨병, 인슐린 저항성과 관련해서 Modan 등²⁷⁾이 1987년 이스라엘 일반 인구를 대상으로 한 대규모 역학 조사에서 고인슐린혈증이 혈청 요산 농도 증가와 관련성이 있었고, 체질량지수, 내당능 장애 정도, 혈압, 혈청 중성지방 농도 등을 보정한 후에도 의미가 있었으며, 동양인에 대한 연구로는 우리와 신체 조건이 비슷한 일본에서 3,681명의 일본 성인 남자를 대상으로 조사한 결과 혈청 요산 농도의 증가가 제 2형 당뇨병의 위험성을 증가시킨다고 보고하였다.²⁸⁾ 염증 반응 또한 혈청 요산과 비슷한 기전으로 고혈압을 유발하게 되는데, 본 연구 결과에 의하면 최근 고혈압의 독립적인 예측 인자로 보고 된 바 있는 high sensitivity CRP의 경우 혈청 요산 농도와 양의 상관관계를 보였으며, 또한 성별에 따라 혈청 요산 농도의 차이를 보였는데, 여자보다 남자의 혈청 요산 농도가 높았다. 여성에서 에스트로겐 등 스테로이드 호르몬의 영향으로 생각되며, 이는 과거의 보고와 유사한 결과이다.²⁹⁾

2001년 NCEP-ATP III가 발표된 후 대사 증후군에 대한 관심이 높아지면서 Costa,¹⁾ Schmidt 등³⁰⁾은 대사

증후군 발생 위험 인자와 혈청 요산 농도가 양의 상관관계가 있음을 보고한 바 있다. 하지만 이들 연구는 NCEP-ATP III에서 대사 증후군을 정의하기 위한 5가지 항목을 모두 포함하지 못하고 있으며, 연구 대상자의 수가 상대적으로 적은 문제점이 있었다. 그러나, 본 연구의 경우 대상자의 수가 총 53,477명으로 상대적으로 많아 일반 성인의 모집단 분포와 훨씬 유사하고, 질병이 있는 환자가 아닌 일반 성인을 대상으로 하였으며, 아직 많은 연구 결과가 보고 되지 않은 동양인을 대상으로 하였고, NCEP-ATP III의 대사 증후군 발생 위험 인자 5가지 항목을 모두 포함한 장점이 있다.

혈청 요산 농도에 따라 대상자를 4군으로 나눈으로써 정상 범위의 혈청 요산 농도를 보이는 구간, 즉 첫 번째부터 세번째 구간에서 혈청 요산 농도의 증가와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자와의 독립적인 관련성이 있음을 알 수 있었고, 결과에서 보듯이 정상 범위의 혈청 요산 농도를 보이는 구간에서도 대사 증후군 정의에 해당하는 항목을 만족시키는 갯수의 평균 수치가 증가하였으므로(Fig. 1), 정상 혈청 요산 농도 군에서도 주의 깊은 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단면적 연구이기 때문에 혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성, 대사 증후군 위험 인자와의 인과 관계를 알 수 없었다는 점, 둘째 임의로 선택한 것이 아닌 건강 검진 수진자라는 대상자의 제한성으로 인해 선택 편견이 있을 수 있다는 점, 셋째 설문지를 통하여 조사하였기 때문에 이노제 등 약물의 사용, 음주, 흡연, 생활습관 등 혈청 요산 농도의 증가 또는 감소에 영향을 미치는 요소들을 완전히 배제하지 못하였다는 점 등이다.

결론적으로 국내 일반 성인에서 혈청 요산 농도의 증가는 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 위험 인자들과 독립적인 상관관계가 있으며, 정상 범위의 혈청 요산 농도라고 할지라도 혈청 요산 농도의 증가와 비례하여 대사 증후군의 위험성이 증가함을 알 수 있다. 하지만 이들의 인과 관계를 알기 위해서는 향후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

혈청 요산은 간에서 분해 되어 소변으로 배출되는 물

질로 많은 다른 연구에서 고요산혈증의 심혈관 질환, 당뇨병 등과의 관련성에 대해 보고하였다. 그러나, 국내에서는 이와 관련된 보고는 부족한 실정으로, 특히 2001년 새로이 정의된 대사 증후군 발생 위험 인자와의 관련성에 대해서는 현재까지 보고 된 바 없다. 이에 저자들은 국내 성인 건강 검진 수진자를 대상으로 하여 혈청 요산 농도와 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 발생 위험 인자들과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

방 법 :

2002년 1월부터 2002년 12월까지 본원에서 건강검진을 받은 성인 남자 34,169명, 성인 여자 19,308명 등 총 53,477명을 대상으로 혈청 요산 농도를 백분위에 의거하여 4군으로 분류한 후 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 발생 위험 인자와의 관련성을 판정하였다.

결 과 :

혈청 요산 농도에 따라 대상자를 4군으로 나누어 다른 요인을 배제하고 검정하였을 때, 첫번째 구간과 비교하여 세번째, 네 번째 구간은 통계적으로 유의하게 혈청 요산 농도가 높은 군에서 고혈압의 유병률이 증가하였고 (Odd ratio 1.192(95% 신뢰구간 ; 1.038~1.368 $p=0.013$), 1.408(95% 신뢰구간 ; 1.221~1.623 $p<0.001$)), 인슐린 저항성의 지표인 HOMA의 경우도 Odd ratio 1.193(95% 신뢰구간 ; 1.144~1.244 $p<0.001$)으로 혈청 요산 농도와 연관성을 보였다. 한편, 혈청 요산 농도의 경우 복부 비만, 혈청 중성지방 농도, 혈압, 공복 혈당 농도 등 대사 증후군 위험 인자와 양의 상관관계를 보였고, 정상 혈청 요산 농도를 보이는 구간이라 할지라도 혈청 요산 농도가 증가함에 따라 대사 증후군 정의에 해당하는 항목을 만족시키는 갯수의 평균 수치가 증가함을 관찰할 수 있었다.

결 론 :

본 연구의 결과에 의하면 혈청 요산 농도는 고혈압, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 발생 위험 인자들과 통계적으로 유의한 독립적인 상관관계가 있었으며, 또한 정상 범위의 혈청 요산 농도라 할지라도 혈청 요산 농도의 증가에 비례하여 대사 증후군의 위험성이 증가하였다. 그러나 이들의 인과 관계를 알기 위해서는 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 요산 ; 고혈압 ; 인슐린 저항성 ; 대사증후군.

REFERENCES

- Costa A, Iguale I, Bedini J, Quinto L, Conget I. Uric acid concentration in subjects at risk of type 2 diabetes mellitus: relationship to components of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2002;51:372-5.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Yun JW, Kang JM, Lee WY, Kim SW. Plasma uric acid concentrations represent the degree of metabolic control and diabetic complications in type 2 diabetes. *Korean J Med* 2003; 64:78-84.
- Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism* 1996;45:1557-61.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
- Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:126-30.
- Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Ann Intern Med* 1973;132:401-10.
- Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972;84: 171-82.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017-27.
- Jossa F, Farinara E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, Mancini M, Trevisan M. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* 1994;8: 677-81.
- Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, Dall'Aglia E, Bonora E, Delsignore R, Passeri M, Reaven GM. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med* 1993;234:25-30.
- Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-9.
- Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricaemia: relationship to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:92-6.
- Curb JD, Ford C, Hawkins CM, Smith EO, Zimbaldi N, Carter B, Cooper C. A coordinating center in a clinical trial: the hypertension detection and followup program. *Control Clin Trials* 1983;4:171-86.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher

- DF, Turner RC. Homeostatic model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- 17) WHO West Pacific Region. *The Asia-Pacific perspective: refining obesity and its treatment*. IOTF: 2000.
 - 18) Himmelmann A, Kjeldsen SE, Hedner T. *Recent hypertension guidelines: JNC-7 and ESH/ESC*. *Blood Press* 2003;12:196-7.
 - 19) Hwang ST, Sung KC, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Jeon WK, Lee SJ. Insulin resistance and apolipoprotein B as a metabolic syndrome risk factor in normal glucose tolerance. *Korean J Med* 2004;66:156-66.
 - 20) Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, Park JR, Kim SW. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:429-33.
 - 21) Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:511.
 - 22) Kim YH, Suh YD, Son SP, Shim YW, Shin YW, Shin YK. Observation of the serum uric acid in essential hypertension. *Korean J Intern Med* 1985;28:56-63.
 - 23) Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:1762-7.
 - 24) Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, Saedi SF. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991;121:20-4.
 - 25) Tabayashi K, Suzuki Y, Nagamine S, Ito Y, Sekino Y, Mohri H. A clinical trial of allopurinol (Zyloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:713-8.
 - 26) Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, Marban E, Hare JM. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407-11.
 - 27) Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713-8.
 - 28) Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
 - 29) Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999;354:650.
 - 30) Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996;45:699-706.