

전남, 광주지역의 건강검진센터에서의 고요산혈증의 빈도와 임상적 의의

홍수진 · 김윤성 · 김현숙

조선대학교 의과대학 내과학교실

Prevalence and Clinical Features of Hyperuricemia in Gwangju and Jeonnam Territories

Su-Jin Hong, Yun Sung Kim, Hyun-Sook Kim

Department of Internal Medicine, The Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

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

Methods. We enrolled 2309 participants who underwent health examinations at Chosun University Hospital from January 2008 to June 2010. All participants were free from gout, diabetes, hypertension, rheumatoid arthritis, dyslipidemia, cerebral infarction, cardiovascular disease, cancer, asthma, and autoimmune disease. Hyperuricemia was defined as ≥ 7 mg/dL in males and ≥ 6 mg/dL in females. Metabolic syndrome was defined using the International Diabetes Federation (IDF) criteria, which were revised in 2005. Clinical profiles were investigated, including age, waist circumference (WC), body-mass index (BMI), fasting glucose, HbA1c, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), blood pressure (BP), high-sensitivity-C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine, fibrinogen, total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (r-GT), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/

ALT), alcohol consumption, smoking and exercise.

Results. The overall prevalence of hyperuricemia was 9.8% among our study. The condition was more common in males than in females (15.0% vs 4.1%). Uric acid concentration was correlated with WC, BMI, BP, triglycerides, total cholesterol, hs-CRP, and r-GT ($p < 0.05$). Additionally, among males, uric acid concentration was correlated with WC. The prevalence of metabolic syndrome increased when uric acid concentration increased. Males with hyperuricemia had 2.3-fold higher risk of metabolic syndrome (odds ratio (OR)=2.33). Female with hyperuricemia had 2.8-fold higher risk of metabolic syndrome (OR=2.78) as compared to those without hyperuricemia.

Conclusion. The overall incidence of hyperuricemia was 9.8%. The prevalence of metabolic syndrome increased along with increases in uric acid concentration. Hyperuricemia may be positive predictive factor for metabolic syndrome and also may be risk factor in cardiovascular morbidity.

Key Words. Hyperuricemia, Metabolic syndrome

<Received : March 9, 2012, Revised (1st: June 1, 2012, 2nd: June 15, 2012), Accepted : June 15, 2012>

Corresponding to : Hyun-Sook Kim, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, 588, Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea. E-mail : healthyra@chosun.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

혈청 요산은 퓨린 대사의 최종 산물로서 이는 직접보행을 하는 인간에게는 필수적이거나 과다 생성 혹은 신장에서의 배설이 불충분하면 고요산혈증이 생긴다 (1). 통풍은 관절의 활막액과 다른 조직에 요산 일나트륨 결정(monosodium urate crystal)이 축적되어 발생하는 질환으로 세포외액의 요산 수치가 포화 역치를 지속적으로 초과하여 결정이 형성됨으로써 발생한다. 고요산혈증이 있는 경우 10%에서 통풍이 발생한다는 연구가 있으며, 일부에서는 통풍 환자의 80~90%까지도 고요산혈증을 보고했다 (2). 고요산혈증의 유병률은 개발도상국 및 선진국 모두에서 경제 성장에 따라 지난 수십 년 간 증가하고 있으며, 단순히 통풍의 위험인자일 뿐 아니라 대사증후군과 밀접한 관계가 있다는 연구 결과들이 나오고 있다 (3). 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 있었다 (4,5). 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)뿐만 아니라 정상 범위부터 정상 상위 범위(5.2~5.5 mg/dL 이상 또는 310~330 μ mol/L 이상)까지의 환자들에서도 관찰된다 (6-8).

대사증후군은 인슐린 저항성과 비만 등에 의해서 여러 심혈관계 위험인자들이 한 사람에서 군집되어 나타나는 상태이며, 임상적으로는 제2형 당뇨병과 동맥경화성 심혈관계 질환의 위험이 높은 사람을 평가하는데 도움을 준다 (5). 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, 이들은 모두 잘 알려진 심혈관 질환의 위험인자이다 (9). 나이, 성별, 크리아티닌 청소율, 알코올과 이뇨제 사용과 같은 몇 가지 혼란 변수를 고려해야 할지라도 혈청 요산은 대사증후군의 여러 요소와 관련하여 밀접한 관계를 보여왔다 (10-12). 고요산혈증의 빈도나 위험성은 인종이나 지역에 따라 차이를 보이는 것이 일반적이므로 특정 지역에서의 빈도 및 임상적 의의를 알아보는 것이 중요하다.

본 연구에서는 지역사회 건강검진센터에서 고요산혈증의 빈도 및 고요산혈증과 대사증후군, 심혈관 질환의 위험인자 등의 임상적 의의에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

2008년 1월부터 2010년 6월까지 조선대학교병원 건강검진센터를 방문한 수진자 244,775명 중 중복 검진 수진자 15,726명을 제외하였다. 이 중에서 통풍, 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 뇌경색, 심혈관계 질환, 그리고 악성 종양 등

의 만성 질환 및 감염증, 천식, 류마티스관절염, 그리고 자가면역 질환을 진단 받은 과거력이 없고, 현재 만성 질환으로 약물을 복용하고 있지 않는, 20세에서 70세 사이의 성인 2,297명(남성 1,204명, 여성 1,093명)을 대상으로 하였다. 모든 대상자의 기록은 병원 생명윤리심의위원회의 승인 하에 의무기록, 전자의무기록 및 건강검진시스템 분석을 통하여 본 연구를 시행하였다.

연구방법

신체계측 및 혈압 측정: 대상자들의 체중, 신장, 허리둘레(waist circumference) 및 수축기(systolic blood pressure)와 이완기 혈압(diastolic blood pressure)를 측정하였다. 체중은 직접 자제로 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, 허리둘레는 줄자로 직립자세에서 늑골의 최하부와 장골능의 최상부와의 중간부위를 측정하였다. 수축기 혈압은 Korotkoff phase I을, 이완기 혈압은 Korotkoff phase 5를 기준으로 10분 이상 안정 상태를 유지한 후 앉은 자세에서 수은혈압계로 측정하였으며, 우측 및 좌측 상완을 2회 측정하여 두 값의 평균값으로 구하였다.

혈액검사: 모든 대상자는 10시간 이상 금식하였으며, 혈액은 정맥혈을 추출하여 보존제가 첨가되지 않은 용기에 담아서 검사하였다. 공복혈당(fasting blood sugar), 당화혈색소(HbA1c), 중성지방(triglyceride), 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백질 콜레스테롤(HDL-Cholesterol), 저밀도지질단백질 콜레스테롤(LDL-Cholesterol), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), 호모시스테인(homocysteine), 피브리노겐(fibrinogen), gamma-glutamyl transferase (r-GT), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), 총 빌리루빈(total bilirubin)을 측정하였다. 공복혈당은 hexokinase법으로 biochemical autoanalyzer (TBA-80FR NEO2, Toshiba, Japan)를 사용하였고, 당화혈색소는 high performance liquid chromatography법으로 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 (Axsym immunoassay analyzer, Abbott, USA)에서 측정하였다. 피브리노겐은 비탁법에 의하여 nephelometric centrifugal analyzer (ACL TOP 500, Bio-MediScience, Korea)로, r-GT는 gamma-glutamyl-carboxy-nitroanilide법으로, AST/ALT는 UV washout P5P 법으로, 총 빌리루빈은 효소법으로, 요산은 uricase법으로, 모두 bio-

chemical autoanalyzer (TBA-80FR NEO2, Toshiba, Japan)를 사용하여 측정하였다.

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

대사증후군의 정의: 대사증후군은 2005년 발표된 세계 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation, IDF)의 진단기준에 의하여 정의하였다 (4,7). 허리둘레는 2000년 세계보건기구-서태평양지역(World Health Organization-West Pacific Region, WHO-WPR)에서 제시한 기준을 적용하였다. 그리하여 허리둘레가 남성 90 cm 이상, 여성 80 cm 이상이면서 다음 중 두 가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- (1) 중성지방 ≥ 150 mg/dL
- (2) 고밀도지질단백질 콜레스테롤 < 40 mg/dL (남성), < 50 mg/dL (여성)
- (3) 수축기 혈압 ≥ 130 mmHg 또는 이완기 혈압 ≥ 85 mmHg
- (4) 공복혈당 ≥ 100 mg/dL

변수 설정: 고요산혈증과의 유의성을 분석하고자 한 변수

는 나이, 허리둘레, 신체질량지수(body mass index), 공복혈당, 당화혈색소, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백질 콜레스테롤, 신체질량지수, 혈압, hs-CRP, 호모시스테인, 피브리노겐, 총 빌리루빈, r-GT, AST/ALT, 음주, 흡연 및 운동 여부이다. 음주는 현재 주 2회 이상, 회당 70 g 복용, 흡연은 3개월 이상 금연 중인 이전 흡연자(ex-smoker)를 제외한 현재 20갑년 이상 흡연자, 운동 여부는 주3회, 회당 30분 이상 운동으로 정의하였다.

통계분석: 통계분석은 SAS (Statistical Analysis System 9.1) 프로그램을 이용하였고, 먼저 모든 변수에 대해 기술통계량 및 빈도분석을 시행하였다. 측정 변수와 두 군(고요산혈증군과 정상요산혈증군)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 여부와 관계로 파악하기 위해 교차분석과 Fisher의 정확검정

Table 1. Baseline demographic characteristics of all participants (n=2,297)

	Total (N=2,297) (mean \pm SD)	Males (N=1,204) (mean \pm SD)	Females (N=1,093) (mean \pm SD)
Uric acid (mg/dL)	5 \pm 1.4	5.7 \pm 1.3	4.1 \pm 1.0
Age (years)	50.4 \pm 12.6	49.8 \pm 12.6	51.2 \pm 12.5
Weight (kg)	65.2 \pm 11.5	71.5 \pm 10.4	58.2 \pm 8.2
Height (cm)	164.5 \pm 9.1	171 \pm 6.3	157.4 \pm 5.9
BMI (kg/m ²)	24 \pm 3.1	24.4 \pm 2.9	23.5 \pm 3.3
WC (cm)	88.3 \pm 8.2	89.7 \pm 7.5	86.9 \pm 8.7
Glucose (g/dL)	94.4 \pm 27.9	98.0 \pm 32.8	90.6 \pm 20.5
HbA1c (%)	5.9 \pm 1.0	6.0 \pm 1.1	5.8 \pm 0.9
Triglyceride (mg/dL)	135.3 \pm 115.3	155.4 \pm 133.5	113.2 \pm 86.5
Total cholesterol (mg/dL)	187.9 \pm 35.9	187.0 \pm 36.1	188.9 \pm 35.8
HDL-C (mg/dL)	52.6 \pm 13.3	49.4 \pm 12.5	56.2 \pm 13.3
LDL-C (mg/dL)	116.9 \pm 32.2	116.5 \pm 32.2	117.4 \pm 32.3
SBP (mmHg)	124.6 \pm 14.6	126.1 \pm 13	123 \pm 16.1
DBP (mmHg)	74.8 \pm 10.8	76 \pm 10.6	73.4 \pm 10.9
hs-CRP (g/dL)	0.2 \pm 0.7	0.2 \pm 0.6	0.1 \pm 0.8
Homocysteine (umol/L)	10.4 \pm 3.4	11.8 \pm 3.7	8.8 \pm 2.3
Fibrinogen (mg/dL)	308.9 \pm 65.0	308.5 \pm 66.8	309.5 \pm 63.0
r-GT (U/L)	51.8 \pm 63.7	69.5 \pm 77.5	32.2 \pm 34.2
Smoking			
Yes (n, %) ≥ 20 packs	262 (11.4)	134 (11.1)	128 (11.7)
No (n, %)	2,035 (88.6)	1,070 (88.9)	965 (88.3)
Alcohol			
Yes (n, %) $\geq 70 \times 2$ g/week	473 (20.6)	248 (20.6)	225 (20.6)
No (n, %)	1,824 (79.4)	956 (79.4)	868 (79.4)
Exercise			
Yes (n, %) $\geq 30 \times 3$ min/week	457 (19.9)	234 (19.4)	223 (20.4)
No (n, %)	1,840 (80.1)	970 (80.6)	870 (79.6)

BMI: body mass index, WC: waist circumference, Glucose: fasting blood sugar, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 2. The association of hyperuricemia and other characteristics features according to the gender of the participants

	Males (N=1,204)			Females (N=1,093)		
	Hyperuricemia 180 (n, %)	Nonhyperuricemia 1,024 (n, %)	p-value	Hyperuricemia 45 (n, %)	Nonhyperuricemia 1,048 (n, %)	p-value
Age (years)						
< 45	75 (17.3)	358 (82.7)	0.0850	11 (3.4)	314 (96.6)	0.4225
45 ~ 59	71 (15.0)	401 (85.0)		18 (3.8)	452 (96.2)	
≥ 60	34 (11.4)	265 (88.6)		16 (5.4)	282 (94.6)	
WC (cm)						
M < 90; F < 80	60 (10.1)	532 (89.9)	< .0001*	4 (1.9)	204 (98.1)	0.0822
M ≥ 90; F ≥ 80	120 (19.6)	492 (80.4)		41 (4.6)	844 (95.4)	
BMI (kg/m ²)						
< 25	74 (10.7)	621 (89.4)	< .0001*	25 (3.2)	748 (96.8)	0.0224*
≥ 25	106 (20.8)	403 (79.2)		20 (6.3)	300 (93.8)	
Alcohol						
Yes (n, %)	33 (13.3)	215 (86.7)	0.4153	10 (4.4)	215 (95.6)	0.7815
No (n, %)	147 (15.4)	809 (84.6)		35 (4.0)	833 (96.0)	
Blood pressure (mmHg)						
< 130/85	134 (13.5)	856 (86.5)	0.0031*	34 (3.7)	892 (96.3)	0.0810
≥ 130/85	46 (21.5)	168 (78.5)		11 (6.6)	156 (93.4)	
Glucose (g/dL)						
< 100	131 (14.8)	755 (85.2)	0.7892	31 (3.4)	875 (96.6)	0.0109*
≥ 100	49 (15.4)	269 (84.6)		14 (7.5)	173 (92.5)	
HbA1c (%)						
≤ 6	143 (15.5)	780 (84.5)	0.3384	33 (3.8)	836 (96.2)	0.2948
> 6	37 (13.2)	244 (86.8)		12 (5.4)	212 (94.6)	
Triglyceride (mg/dL)						
< 150	74 (10.0)	667 (90.0)	< .0001*	20 (2.3)	836 (97.7)	< .0001*
≥ 150	106 (22.9)	357 (77.1)		25 (10.6)	212 (89.5)	
Total cholesterol (mg/dL)						
< 220	140 (13.9)	866 (86.1)	0.0234*	27 (3.1)	859 (97.0)	0.0002*
≥ 220	40 (20.2)	158 (79.8)		18 (8.7)	189 (91.3)	
HDL-C (mg/dL)						
M ≥ 40; F ≥ 50	133 (14.3)	799 (85.7)	0.2208	27 (3.8)	683 (96.2)	0.4764
M < 40; F < 50	47 (17.3)	225 (82.7)		18 (4.7)	365 (95.3)	
LDL-C (mg/dL)						
< 130	113 (14.0)	696 (86.0)	0.1713	20 (2.7)	714 (97.3)	0.0009*
≥ 130	67 (17.0)	328 (83.0)		25 (7.0)	334 (93.0)	
hs-CRP (g/dL)						
≤ 0.1	103 (12.3)	734 (87.7)	0.0001*	29 (3.4)	834 (96.6)	0.0147*
> 0.1	77 (21.0)	290 (79.0)		16 (7.0)	214 (93.0)	
Homocysteine (umol/L)						
M ≤ 11; F ≤ 10	58 (10.4)	500 (89.6)	< .0001*	23 (2.7)	822 (97.3)	< .0001*
M > 11; F > 10	122 (18.9)	524 (81.1)		22 (8.9)	226 (91.1)	
Fibrinogen (mg/dL)						
≤ 400	160 (14.4)	949 (85.6)	0.0822*	44 (4.3)	972 (95.7)	0.3640*
> 400	20 (21.1)	75 (79.0)		1 (1.3)	76 (98.7)	
r-GT (U/L)						
≤ 73	98 (11.2)	779 (88.8)	< .0001*	39 (3.7)	1,011 (96.3)	0.0009*
> 73	82 (25.1)	245 (74.9)		6 (14.0)	37 (86.1)	
Smoking						
Yes (n, %) ≥ 20 packs	20 (14.9)	114 (85.1)	0.9932	6 (4.7)	122 (95.3)	0.7296
No (n, %)	160 (15.0)	910 (85.1)		39 (4.0)	926 (96.0)	
Exercise						
Yes (n, %) ≥ 30×3 min/week	29 (12.4)	205 (87.6)	0.2217	12 (5.4)	211 (94.6)	0.2869
No (n, %)	151 (15.6)	819 (84.4)		33 (3.8)	837 (96.2)	

BMI: body mass index, WC: waist circumference, Glucose: fasting blood sugar, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, NS: nonspecific. *p-value < 0.05

Table 3. Multiple logistic regression models to determine the risk of these characteristic factors of hyperuricemia according to gender

	Males (N=1,204)		Females (N=1,093)	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (years)				
45 ~ 59	0.818 (0.551 ~ 1.216)	0.3205	0.551 (0.227 ~ 1.336)	0.1874
≥ 60	0.721 (0.443 ~ 1.174)	0.1887	0.533 (0.205 ~ 1.386)	0.1967
WC (cm)				
M ≥ 90; F ≥ 80	1.589 (1.049 ~ 2.407)	0.0029*	0.2463 (0.747 ~ 8.119)	0.1385
BMI (kg/m ²)				
≥ 25	1.253 (0.833 ~ 1.884)	0.2793	1.268 (0.611 ~ 2.634)	0.5237
Blood pressure (mmHg)				
≥ 130/85	1.348 (0.898 ~ 2.022)	0.1496	1.388 (0.622 ~ 3.097)	0.4234
Glucose (g/dL)				
≥ 100	0.966 (0.620 ~ 1.506)	0.8787	2.524 (1.077 ~ 5.916)	0.0331*
HbA1c (%)				
> 6	0.578 (0.354 ~ 0.942)	0.0279*	0.556 (0.228 ~ 1.358)	0.1977
Triglyceride (mg/dL)				
≥ 150	2.068 (1.433 ~ 2.983)	0.0001*	4.657 (2.199 ~ 9.861)	<.0001*
HDL-C (mg/dL)				
M < 40; F < 50	0.839 (0.556 ~ 1.266)	0.4030	0.666 (0.311 ~ 1.428)	0.2965
LDL-C (mg/dL)				
≥ 130	0.994 (0.687 ~ 1.439)	0.9752	2.038 (1.015 ~ 4.093)	0.0453*
hs-CRP (g/dL)				
> 0.1	1.615 (1.105 ~ 2.361)	0.0133*	2.038 (0.974 ~ 4.260)	0.0586
Homocysteine (umol/L)				
M > 11; F > 10	1.989 (1.394 ~ 2.839)	0.0002*	3.203 (1.616 ~ 6.347)	0.0009*
Fibrinogen (mg/dL)				
> 400	1.349 (0.730 ~ 2.493)	0.3388	0.092 (0.010 ~ 0.828)	0.0333*
r-GT (U/L)				
> 73	1.910 (1.293 ~ 2.823)	0.0012*	1.175 (0.336 ~ 4.109)	0.8008
Smoking yes (n, %)				
≥ 20 packs	1.231 (0.675 ~ 2.243)	0.4978	1.782 (0.582 ~ 5.460)	0.3118
Alcohol yes (n, %)				
≥ 70×2 g/week	0.999 (0.605 ~ 1.649)	0.9971	0.805 (0.311 ~ 2.086)	0.6552
The best fitting model				
WC (cm)				
M ≥ 90; F ≥ 80	1.589 (1.049 ~ 2.407)	0.0029*		
Glucose (g/dL)				
≥ 100			2.524 (1.077 ~ 5.916)	0.0331*
HbA1c (%)				
> 6	0.578 (0.354 ~ 0.942)	0.0279*		
Triglyceride (mg/dL)				
≥ 150	2.068 (1.433 ~ 2.983)	0.0001*	4.657 (2.199 ~ 9.861)	<.0001*
LDL-C (mg/dL)				
≥ 130			2.038 (1.015 ~ 4.093)	0.0453*
hs-CRP (g/dL)				
> 0.1	1.615 (1.105 ~ 2.361)	0.0133*		
Homocysteine (umol/L)				
M > 11; F > 10	1.989 (1.394 ~ 2.839)	0.0002*	3.203 (1.616 ~ 6.347)	0.0009*
Fibrinogen (mg/dL)				
> 400			0.092 (0.010 ~ 0.828)	0.0333*
r-GT (U/L)				
> 73	1.910 (1.293 ~ 2.823)	0.0012*		

WC: waist circumference, BMI: body mass index, Glucose: fasting blood sugar, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. *p-value < 0.05

(Fishser's exact test)을 시행하였다. 요산과 염증인자 간의 관계를 파악하기 위해 Spearman의 상관분석을 실시하였으 며, 유의 수준은 0.05 (p-value < 0.05)로 하였다.

결 과

대상 환자의 일반적 임상 특성

전체 대상자 남성 1,204명, 여성 1,093명, 총 2,297명의 평

군 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 Table 1과 같다.

성별에 따른 고요산혈증의 임상적 의의

전체 대상자 2,297명 중 고요산혈증의 유병률은 9.8% (225/2,297명)이고, 남성에서 15.0% (180/1,204명), 여성에서 4.1% (45/1,093명)이었으며, 성별에 따라 남성에서는 허리둘레($p < 0.0001$), 신체질량지수($p < 0.0001$), 혈압($p = 0.0041$), 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 신체질량지수($p = 0.0232$), 공복혈당($p = 0.0104$), 중성지방($p < 0.0001$), 총 콜레스테롤($p = 0.0003$), hs-CRP ($p = 0.0124$), 호모시스테인($p \leq 0.0001$), r-GT ($p = 0.0009$)가 양군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2).

고요산혈증과 각 변수들 간의 비교위험도를 살펴보면, 성별에 관계없이 전체적으로는 허리둘레 남성 ≥ 90 cm,

여성 ≥ 80 cm, 당화혈색소 $> 6\%$, 중성지방 ≥ 150 mg/dL, hs-CRP > 0.1 g/dL, 호모시스테인 남성 > 11 μ mol/L, 여성 > 10 μ mol/L, r-GT > 73 U/L인 군에서 각각의 항목이 미만인 군에 비하여 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다. 성별간 차이로는 남성에서는 허리둘레, 당화혈색소, 중성지방, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT, 여성에서는 허리둘레, 공복혈당, 중성지방, 저밀도지질단백질 콜레스테롤, 피브리노겐이 각각의 수치가 기준치 이상인 군과 비교하여 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다. Stepwise 변수 선택 방법을 이용하여 종속변수를 잘 설명해 주는 유의한 변수만 추출하여 the best fitting model로 기술하였다(Table 3).

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(Table 4). 요산 수치가 증가할수록 남성과 여성 모두에서 대사증후군의 빈도가 더 높았다($p < 0.0001$). 그리고 고요산혈증이 있는 남성에서 대사증후군의 발생이 고요산혈증이 없는 남성에 비하여 2.33배 더 높았으며, 고요산혈증이 있는 여성에서는 2.78배 더 높은 결과를 보여주었다(Table 5).

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

Table 4. The association between metabolic syndrome and varying levels of uric acid according to gender

	Metabolic syndrome (N=440) (n, %)	Non-metabolic syndrome (N=1,857) (n, %)	Total (n)	p-value
Total				
<6	318 (18.1)	1,440 (81.9)	1,758	0.0001*
6~6.9	62 (18.0)	284 (82)	346	
7~7.9	39 (30)	91 (70)	130	
8~8.9	11 (26.8)	30 (73.2)	41	
≥ 9	10 (45.5)	12 (54.5)	22	
Males				
<6	106 (14.9)	604 (85.1)	710	0.0002*
6~6.9	52 (16.6)	262 (83.4)	314	
7~7.9	31 (25.8)	89 (74.2)	120	
8~8.9	11 (27.5)	29 (72.5)	40	
≥ 9	9 (45)	11 (55)	20	
Females				
<5	167 (18.2)	749 (81.8)	916	<.0001*
5~5.9	45 (37.1)	87 (65.9)	132	
6~6.9	10 (31.3)	22 (68.7)	32	
≥ 7	9 (69.2)	4 (30.8)	13	

*p-value < 0.05

Table 5. Risk of development of metabolic syndrome in hyperuricemic patients according to gender

	Metabolic syndrome (N=440) (n, %)	Non-metabolic syndrome (N=1,857) (n, %)	OR (95% CI)
Males			
<7	158 (15.43)	866 (84.57)	2.33 (1.546~3.231)
≥ 7	51 (28.33)	129 (71.67)	
Females			
<6	212 (20.23)	836 (79.77)	2.78 (1.470~5.258)
≥ 6	19 (42.22)	26 (57.78)	

Table 6. Correlation analysis between uric acid and inflammatory markers, gamma-glutamyl transferase

	Males (N=1,204)		Females (N=1,093)	
	Spearman correlation coefficient	p-value	Spearman correlation coefficient	p-value
hs-CRP (g/dL)	0.09	0.0013*	0.23	<0.0001*
Homocysteine (μ mol/L)	0.13	<0.0001*	0.15	<0.0001*
Fibrinogen (mg/dL)	-0.01	0.63	0.1	0.0013*
r-GT (U/L)	0.21	<0.0001*	0.19	<0.0001*

*p-value < 0.05

고 찰

혈청 요산은 퓨린 대사의 최종 산물로서 영양류에서는 요산분해효소(uricase)가 없으므로 신장을 통해 배설되며, 신장에서의 배설이 불충분하거나 약물이나 질환과 관련하여 생성 과다 상태가 되면 고요산혈증이 생긴다 (1). 통풍의 유병률은 나라마다 시대마다 다양하여 나이지리아 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 (13). 통풍의 가장 중요한 위험인자인 고요산혈증은 지난 수 십년 간의 연구를 통하여 심혈관계 질환 및 대사증후군과 밀접한 관련성이 있다는 것이 밝혀졌다. 고요산혈증과 통풍의 높은 유병률은 음주, 과체중 또는 비만, 고혈압, 비정상 중성지방과 관계가 있다 (14-17). 본 연구에서 광주, 전남의 지역사회에서 고요산혈증의 유병률은 9.8%로 중국 25.3%, 방콕 24.4%에 비해 낮은 결과를 보여주었으며, 2002년 김 등이 서울 지역에서 시행한 연구에서 9.3%의 유병률을 보여준 것과 유사하였다 (13,18,19).

혈청 요산 수치와 관련된 다른 인자들로는 비만, 이뇨제 사용 여부, 고혈압, 당뇨, 혈청 콜레스테롤, 크레아티닌 등이 알려져 왔는데 (8-10), 1995년 유가 시행한 한국인 건강검진 내원자들의 혈청 요산치와 관련 요인들에 관한 연구에서 고요산혈증에 기여하는 인자들로 남성에서는 혈청 크레아티닌 수치, 혈청 칼슘 수치, 신체질량지수, 고혈압, 혈청 중성지방, r-GT, 연령 순으로 나타났으며, 여성에서는 혈청 크레아티닌 수치, 칼슘 수치, r-GT, 신체질량지수 순으로 관련이 있음을 보고하였다 (20). 2004년 김 등이 서울 지역에서 시행한 연구에서는 고요산혈증과 관련된 인자들로 남성에서는 연령, 신체질량지수, 알코올 섭취 정도, 수축기 혈압, 혈청 중성지방, 크레아티닌치, alkaline phosphatase치였으며, 여성에서는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이는 변수는 없었다 (13). 본 연구에서 고요산혈증과 관련된 인자들로는 남성에서는 허리둘레, 체질량지수, 혈압, 중성지방, 혈청 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT 이었으며, 여성에서는 신체질량지수, 공복혈당, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT로 나타났다. 그리고 남성에서 당화혈색소, 중성지방, hs-CRP, 호모시스테인, r-GTP, 신체질량지수가 정상 범위 이상일 때, 여성에서 중성지방, 호모시스테인이 정상 범위 이상일 때 고요산혈증이 발생할 위험도가 높았다. 2004년 김 등이 6,461명의 건강검진센터를 내원한 내원자를 대상으로 시행한 연구와 비교하여 대상자는 2,309명으로 비록 그 규모는 적으나 지역에서 성별에 따라 고요산혈증과 관련성이 있는 인자들의 분석 및 관련 인자들의 종류가 더 다양하다는 점에서 그 의의가 크다.

통풍과 심혈관계 질환의 유병률은 혈청 요산 수치가 증

가할수록 상승한다. 아울러 고요산혈증은 심혈관 질환의 위험 인자인 고혈압, 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군, 신기능부전과 관련이 있으며, 고혈압, 비만, 당뇨, 신장 질환의 발병을 예측한다 (21,22). 고요산혈증은 다른 심혈관 질환의 위험인자와는 별개로 고혈압을 일으키는 독립적인 위험 인자이며, 대사증후군에서 혈청 요산 수치가 상승되어 있다 (22). 2007년 진 등이 서울지역 대학병원에 내원한 환자를 대상으로 한 연구에서 고혈압의 발생군이 고요산군에서 높았고, 전체 대상자 중 대사증후군의 구성 요소 수가 증가할수록 고요산군의 빈도가 증가하였다 (23).

본 연구는 고혈압, 당뇨, 신장 질환이 진단된 적이 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 인자로 잘 알려진 r-GT는 gamma glutamyl peptide의 gamma glutamyl기를 다른 아미노산 또는 펩티드로 전이시키는 효소로 대사증후군과 연관성이 제시된 바 있으며 (24-26), 산화적 스트레스가 증가할수록 r-GT 수치가 증가하고 (26-28), Framingham Heart Study에 따르면 r-GT 증가가 대사증후군의 시작과 심혈관 질환의 발생을 예측하게 한다 (29). 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 급성기반응물질(acute phase reactant)로서 염증 상태에 대한 신체의 화학 반응으로 간에서 생성되는 인자로서 기저의 염증 과정과 동맥경화된 혈관과 직접적으로 상호작용 하여 보체를 활성화시키고 염증 및 혈액 응고를 조장하는 역할을 한다 (30). 호모시스테인은 필수아미노산인 메치오닌(methionine)의 대사 중 형성된 sulfur-containing 아미노산으로 내피세포 기능장애와 내피세포의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하고, 혈관 수축과 저밀도지질단백질 콜레스테롤의 modification, 대식세포-foam cell 형성, 산화 스트레스(oxidative stress), 전-염증 반응(pre-inflammatory response)을 조장하며, 전응고상태(prothrombotic state)를 유도하여 동맥경화와 혈액 응고를 촉진한다. 피브리노겐은 염증에 대한 반응으로 상승하는 급성 반응기 물질로서 혈액 응고 과

정, 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 (29-32). 이처럼 심혈관 질환 발생의 위험 인자이며 예후의 예측 인자인 염증 인자들이 고요산혈증과 상관관계가 있다는 것은 고요산혈증 및 혈청 요산 수치가 증가할수록 심혈관 질환의 발생 및 대사 증후군을 포함한 나쁜 예후를 예측할 수 있다. 그러므로 고요산혈증이 있으면서 대사증후군의 위험요소가 있는 경우 적극적인 치료의 가능성을 염두에 둘 수 있겠다 (33).

본 연구는 지역사회 단일 건강검진센터 수진자를 대상으로 하여 표본 선택의 한계가 있고, 고요산혈증과 관련된 인자로 혈청 크레아티닌 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 있다. 추후 한국인의 통풍 임상양상을 분석하는 공통 변수를 고려하여 대규모 전향적 연구가 추가로 필요 하겠다.

결 론

고요산혈증의 빈도나 위험성은 인종이나 지역에 따라 차이를 보이는 것이 일반적이므로 특정 지역에서의 빈도 및 임상적 의의를 알아보는 것이 중요하다. 본 연구에서 전남, 광주지역의 고요산혈증의 유병률은 9.8%이고, 남성에서 15.0%, 여성에서 4.1%이었다. 고요산혈증과 관련된 인자로는 남성에서는 허리둘레, 신체질량지수, 혈압, 중성지방, 총 콜레스테롤, hs-CRP, 호모시스테인, r-GT 이었으며, 여성에서는 신체질량지수, 공복 혈당, 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 측정 염증 인자 및 r-GT 모두 비례하여 증가하였다. 추후 한국인의 통풍 임상양상을 분석하는 공통 변수를 고려하여 대규모 전향적 연구가 필요 하겠다.

감사의 글

이 논문은 2012학년도 조선대학교 연구비의 지원을 받아 연구되었습니다.

참고문헌

- Smith EU, Díaz-Torné C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:811-27.
- 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. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
- Puig JG, Martínez MA, Mora M, Fraile JM, Montoya F, Torres RJ. Serum urate, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors. A population-based study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:620-3.
- Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621-6.
- Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:187-91.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
- Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-6.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, 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.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, Huisman M, Jacobs J, van der Graaf Y, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007;34:1882-7.
- Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:230-4.
- Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.
- 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.
- 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. *J Rheumatol* 2008;35:1859-64.
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1:S2.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-9.
- Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. *Current Opinions in Rheumatology* 2006;18:193-8.
- 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;33:1346-50.
- Uaratanawong S, Suraamornkul S, Angkeaw S, Uaratanawong R. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol* 2011;30:887-93.

20. Yoo B. Serum uric acid levels in Korean adult population and their correlates. *J Korean Rheum Assoc* 1995;2:60-8.
21. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-7.
22. Oh J, Won HY, Kang SM. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2009;360:539-40.
23. Chin HJ, Na KY, Kim Y, Chae DW, Kim S. The impact of uric acid and metabolic syndrome on the incidence of hypertension in a Korean population. *Korean J Med* 2007;73:58-66.
24. Nilssen O, Førde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990;132:318-26.
25. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995;142:699-708.
26. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7.
27. Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE. Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem* 2001;276:3798-804.
28. Carlisle ML, King MR, Karp DR. Gamma-glutamyl transpeptidase activity alters the T cell response to oxidative stress and Fas-induced apoptosis. *Int Immunol* 2003;15:17-27.
29. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
30. Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, Jialal I. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:110-8.
31. Welsh P, Woodward M, Rumley A, Lowe G. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. *Br J Haematol* 2008;141:852-61.
32. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. 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* 2000;343:1139-47.
33. Rho YH, Woo JH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Association between serum uric acid and the Adult Treatment Panel III-defined metabolic syndrome: results from a single hospital database. *Metabolism* 2008;57:71-6.