

한국인 성인의 High Sensitive C-reactive Protein 농도와 경동맥 내중막두께

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 내분비내과¹

김대중¹ · 최성희 · 김세화 · 정상수¹ · 안철우 · 차봉수 · 송영득¹
임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

High Sensitive C-reactive Protein and Carotid Intima Media Thickness in Korean Population

Dae Jung Kim¹, Seung Hee Choi, Se Hwa Kim, Sang Su Chung¹, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha,
Young Duk Song¹, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Endocrinology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital¹, Korea*

- Abstract -

Background: A chronic inflammatory response is an important component in the development and progression of atherosclerosis. Since the development of the high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) assay, the association between subtle increases in the hs-CRP concentration and the development of atherosclerosis, has recently been reported. In this study, the relationship between hs-CRP, conventional cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness (IMT), were investigated, and whether hs-CRP concentrations analyzed to see if it could be used as an independent risk factor, of early subclinical atherosclerosis in apparently healthy subjects.

Methods: This report was conducted as part of the Korean Metabolic Syndrome Study. Of 1,230 individuals having undergone a routine check-up, 849 were selected, based on their medical history of cardiovascular diseases. The hs-CRP was measured by an ELISA method, using human anti-CRP (CRP II Latex X2, Denka Seiken, Japan).

Results: The distribution of the hs-CRP concentration was positively skewed, and the hs-CRP levels ranged from 0.10 to 43.7 mg/L (mean 2.06, median 0.77 mg/L). There were significant positive correlations between the hs-CRP and age, BMI,

접수일자: 2002년 8월 21일, 통과일자: 2003년 2월 20일, 책임저자: 허갑범, 연세대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 국민건강보험공단 일산병원의 임상연구비 및 (주) 한국릴리의 연구비의 지원으로 이루어졌음.

waist, BP, insulin resistance (HOMA-IR) and the TC/HDL-C ratio. From a multiple regression analysis, independent relationships between the hs-CRP and obesity, hypertension, age (≥ 60 years), current smoking, male and insulin resistance were found. There were positive correlations between the carotid IMT and age, BMI, waist circumference, SBP, DBP, TC, TG, LDL-C, fasting blood glucose, HOMA-IR and hs-CRP, and a negative correlation between the carotid IMT and the HDL-C. From the multiple regression analysis, independent relationships between the carotid IMT and age, SBP, TC/HDLc, HOMA-IR, waist circumference, and DBP also persisted. After adjusting for the conventional risk factors in the multiple regression, there was no longer a significant relationship between the hs-CRP and the carotid IMT.

Conclusion: There were strong correlations between the hs-CRP and the conventional cardiovascular risk factors, especially with that of obesity. Also, a highly significant association was also found between the hs-CRP and the carotid IMT. However, the hs-CRP, per se, is not a major independent risk factor of early subclinical atherosclerosis in Koreans (*J Kor Diabetes Asso* 27:49~62, 2003).

Key Words: High sensitive C-reactive protein, Intima media thickness, Atherosclerosis, Inflammation

서 론

죽상동맥경화증은 동맥의 내막과 중막 사이에 콜레스테롤, 지방을 함유한 세포 등이 침착되어 동맥벽이 두터워지고 내강이 좁아지는 진행성 병변이다. 1990년대 말부터 ‘죽상동맥경화는 일종의 염증성 질환 (inflammatory disease)’이라는 견해가 정설로 자리잡고 있다. 여러 연구들에서 염증반응은 죽상동맥경화의 발생 (development) 과 진행 (progression)에 있어 매우 중요함이 밝혀지고 있다^{1~2)}.

C-reactive protein (CRP)는 전신적 염증의 매우 예민한 표지자로서 신체내의 염증을 잘 반영해주는 지표로 사용되고 있다. CRP의 증가가 심혈관계질환과 관련되어 있다는 가정은 1940년대부터 있어 왔으나, 최근 CRP 항체의 개발과 함께 high-sensitive assay가 개발되면서 high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) 측정을 통해 기존의 정상범위에 해당하는 CRP 농도에서 의미 있는 증가를 찾아낼 수 있게 되었다³⁾.

hs-CRP 농도는 협심증⁴⁾, 노인⁵⁾, 심혈관질환의 위험 인자가 있는 사람들⁶⁾ 뿐 아니라 심혈관질환이 없는 건

강한 성인 남성에서도⁷⁾ 심근경색의 위험을 예측할 수 있다. 또한 hs-CRP 농도는 Total cholesterol 농도와 total cholesterol/HDL-cholesterol 비에 관계없이 심혈관계 위험을 예측할 수 있는 지표이며⁸⁾, hs-CRP 농도가 고전적인 심혈관계 위험인자들에 비해 향후 심혈관질환을 예측하는 능력이 더 강력함이 밝혀져 있다^{9~10)}.

한편 고해상도 초음파로 측정된 경동맥의 내중막두께는 조기 죽상동맥경화증의 지표로 사용되고 있다¹¹⁾. 노인을 대상으로 한 연구에서 경동맥 내중막두께와 심혈관계질환이 상관관계가 있음이 밝혀졌다^{12~13)}.

hs-CRP와 경동맥 내중막두께와의 상관관계는 최근 활발히 연구되고 있다. 제1형 당뇨병 환자에서 CRP 농도와 경동맥 내중막두께가 상관관계가 있음이 보고되었¹⁴⁾, 이상지혈증 환자에서 CRP 농도가 경동맥 죽상경화반 (plaque)의 예측인자임이 보고되었다¹⁵⁾. 또한 심혈관계질환이 없는 성인을 대상으로 한 지역사회 연구¹⁶⁾에서 CRP가 고전적인 심혈관계 위험인자 및 경동맥 내중막두께와 상관관계가 있음이 보고된 바 있다. 국내에서는 심혈관계질환이 없는 성인에서 hs-CRP 농도가 심혈관계 위험인자와 상관관계가 있음이 보고되

었지만¹⁷⁾, hs-CRP와 경동맥 내중막두께와의 상관관계를 평가한 연구는 아직 없는 실정이다.

본 연구는 심혈관계질환이 없는 성인을 대상으로 첫째 hs-CRP 농도와 고전적인 심혈관계 위험인자 및 경동맥 내중막두께와의 상관관계를 평가하고, 둘째 hs-CRP 농도가 조기 죽상동맥경화증의 독립적인 위험인자인지를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 한국인 성인에서 심혈관계질환의 위험인자로서 대사증후군의 역할을 평가하고자 2001년 시작한 한국인 대사증후군 연구(Korean Metabolic Syndrome Study)의 일환으로 이루어졌다¹⁸⁾. 한국건강관리협회에서 건강검진을 받은 30~79세의 남녀 1,230명을 무작위로 선발하여 시행하였다.

전체 1,230명 중 hs-CRP와 경동맥 내중막두께를 측정된 914명 중 협심증, 심근경색, 뇌졸중, 말초혈관질환 등 심혈관계질환의 기왕력이 있는 65명을 제외하고 총 849명의 자료를 분석대상으로 하였다.

2. 연구방법

모든 수검자는 표준화된 설문지와 교육된 전문간호사의 면담을 통해 과거병력, 현병력 등을 작성하였다.

혈당, 혈청 인슐린, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방을 측정하기 위해 저녁 10시부터 금식한 후 다음날 아침 9시 전후에 채혈하였다. 혈당은 glucose oxidase method (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, 내당능은 미국 당뇨병협회(ADA)의 새로운 기준에 따라 평가하였다. 즉, 기준에 당뇨병을 진단받았거나 공복시 혈당이 ≥ 7.0 mmol/L일 경우를 당뇨병으로 정의하였고, 6.1~6.9 mmol/L 를 공복 혈당 장애, <6.1 mmol/L 를 정상으로 판정하였다. 고혈압은 기준에 고혈압을 진단받았거나 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 판정하였다. 혈청 인슐린은 4%의 interassay coefficient of variation (CV)를 갖는 방사면역측정법(Linco Research Inc., Missouri,

USA)을 이용하였고, 이 방법은 proinsulin과 교차반응을 나타내지 않는다. 인슐린저항성은 다음의 공식을 이용한 the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 이용하여 계산되었고¹⁹⁾, 인슐린 치료를 받은 환자는 제외하였다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$$

혈청 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 효소비색법(enzymatic colorimetric method)을 이용한 자동분석기(Au5200, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 산출하였다²⁰⁾.

혈압은 수검자가 5분 이상 안정한 후 측정하였고, 최소 1분 이상 간격을 두고 두 차례 측정하여 평가하였다. 체질량지수는 가벼운 옷을 착용하고 신을 벗은 후 신장과 체중을 측정하고, 체중(kg)을 신장(m^2)의 제곱으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 수검자가 서 있는 상태에서 동일인이 줄자를 이용하여 가장 낮은 늑골과 장골 능선의 사이에서 측정하였다.

3. 경동맥초음파 및 내중막두께 측정

경동맥초음파에 의한 내중막두께 및 죽상경화반의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(SSA-270A, Toshiba, Tokyo, Japan)의 7.5MHZ 선상 탐촉자(axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 동일 검사자에 의해 시행되었다. 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥 분지점 근위부의 원벽(far wall)에서 내막중막두께가 최고인 지점을 찾아서 경동맥 내막중막두께를 측정하였으며, 좌우측 내중막두께의 평균값을 평균 내중막두께(mean IMT)로, 좌우측 내중막두께 중 큰 값을 최대 내중막두께(max IMT)로 하였다. 내중막두께의 측정은 원벽의 내막에 해당되는 첫 번째 반향적선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향적선 사이의 거리를 캘리퍼의 일종인 Digimatic (Mitutoyo CD-15B, Japan)을 이용하여 측정하였다.

Table 1. Clinical Characteristics of 849 Subjects

Variables	Men	Women	p
n	446	403	
Age (years)	51.1±10.6	52.3±9.2	0.079
Body mass index (kg/m ²)	24.4±2.7	24.8±3.3	0.040
Waist circumference (cm)	86.0±7.3	81.9±8.3	<0.001
Waist-Hip ratio	0.88±0.04	0.84±0.05	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	130.3±17.6	130.7±19.5	0.768
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.4±11.8	79.9±12.7	0.554
Total cholesterol (mmol/L)	5.15±0.83	5.32±0.92	0.007
Triglycerides (mmol/L)	2.13±1.46	1.56±1.01	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	1.13±0.26	1.32±0.34	<0.001
LDL cholesterol (mmol/L)	3.14±0.77	3.30±0.82	0.005
Total-C/HDL-C	4.73±1.13	4.24±1.16	<0.001
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.69±1.46	5.33±1.35	<0.001
Fasting blood insulin (pmol/L)	65.0±37.0	66.9±40.0	0.466
HOMA-IR	2.76±1.80	2.68±1.78	0.471
Diabetes (%)*	13.0	6.9	<0.001
Hypertension (%)*	41.0	43.7	0.445
Smoking (%)*	46.6	4.7	<0.001
Menopause (%)	-	63.3	
hs-CRP (mg/L) [†]	2.27±5.29	1.82±3.53	0.026
median (range)	0.80(0.10-43.7)	0.70(0.10-40.0)	
Mean IMT (mm)	0.69±0.16	0.68±0.16	0.380
Max IMT (mm)	0.74±0.21	0.73±0.20	0.273

Data are means±SD or median (range). Student's t test was performed. * χ^2 test.

[†]Mann-Whitney U test. HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; IMT, intima-media thickness.

4. high sensitive C-reactive protein 측정

hs-CRP는 혈청을 -80 ℃에 냉동보관하였다가 동시에 검사를 진행하였다. 항사람 CRP (anti-human CRP) 항체(CRP II Latex X2, Denka Seiken, Tokyo, Japan)를 흡착시킨 라텍스 입자와 검체를 반응시키면 검체중의 CRP와 라텍스 입자에 흡착된 항체가 항원항체 반응을 일으켜 라텍스 입자가 응집하게 된다. 라텍스 응집의 변화를 기초로 Hitachi 747

analyzer (Japan)를 이용하여 CRP의 농도를 측정하였다. 측정범위는 0.01~320 mg/L이며, 검사법의 변이계수(C.V.)는 2.9~7.6%이었고, 네펠로측정계(nephelometer)와의 상관성은 결정계수(r^2)가 0.97로 높은 일치도를 보였다.

5. 통계분석

연구대상을 남녀로 구분하여 임상적 특성을 비교하기 위해 Student's t test를 시행하였으며, 당뇨병, 고혈

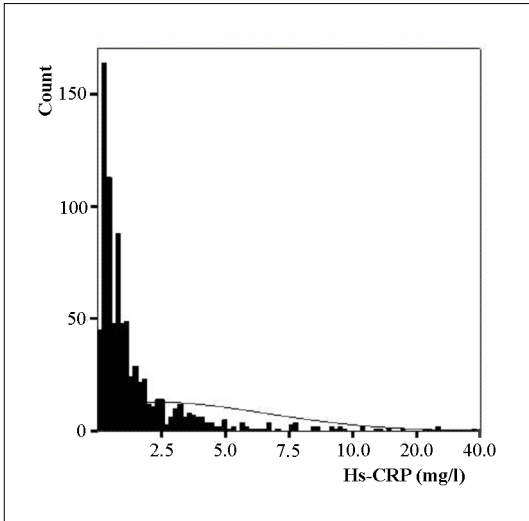


Fig. 1. Distribution of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in study subjects

압, 흡연력 등은 χ^2 test를 시행하였다. hs-CRP는 정규분포를 하지 않았기 때문에 Mann-Whitney U test로 비교하였다. hs-CRP quartiles에 따른 심혈관계 위험인자의 비교분석은 Kruskal-Wallis test로 시행하였으며, 당뇨병, 고혈압, 흡연력, 폐경유무 등은 χ^2 test를 시행하였다. hs-CRP와 심혈관계 위험인자간 상관관계는 hs-CRP를 로그치환한 후 단계선택법 (stepwise method)을 이용한 다변량선회귀분석을 시행하였다. hs-CRP와 경동맥 내중막두께의 상관관계는 hs-CRP는 로그치환한 후 Spearman 상관분석을 시행하였다. 경동맥 내중막두께와 hs-CRP, 그리고 심혈관계 위험인자와의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson 상관분석을 시행하였으며, 단계선택법을 이용한 다변량선회귀분석을 시행하였다.

통계분석은 SPSS for windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1. 연구대상의 임상적 특성 및 high sensitive C-reactive protein의 분포

본 연구대상인 849명의 임상적 특성(Table 1)과

같다. 여자에서 체질량지수가 크게 나타났으나 허리둘레나 허리-엉덩이둘레비는 작았다. 남녀간 고혈압의 병력이나 수축기 및 이완기혈압의 차이는 없었다. 남자에서 당뇨병의 유병률이 높았으며 공복혈당이 높게 나타났다. 남녀간 공복 인슐린 농도나 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR은 차이가 없었다. 남녀간 지질치의 비교를 보면 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤은 여자에서 높았고, 중성지방은 남자에서 높게 나타났다. 경동맥 내중막두께는 남녀간에 차이가 없었다.

hs-CRP는 오른쪽으로 skew된 분포를 보이며, 평균이 2.06, 중앙값이 0.77 mg/L이었고, 남자에서 여자보다 다소 높게 나타났다(Fig. 1). 최소값은 0.10 mg/L이었고 최고값은 43.7 mg/L이었다. 90%가 4.0 mg/L 미만, 95%가 7.6 mg/L 미만으로 나타났으며, 15 mg/L 이상인 경우는 전체의 2%이었다. 연령대에 따라서 hs-CRP의 평균값(중앙값)이 30대 1.59 (0.65), 40대 1.66 (0.60), 50대 2.06 (0.80), 60대 2.83 (1.10), 70대 2.28 (1.30) mg/L로 나타났으며 연령이 증가함에 따라 hs-CRP가 증가하는 것으로 나타났다($p < 0.001$).

2. High sensitive C-reactive protein과 심혈관계 위험인자와의 상관성

hs-CRP를 남녀 각각 4등분하여 4군으로 나누고 각 군 간에 심혈관계 위험인자와의 상관성을 분석하였다.

남자군에서는 hs-CRP가 증가할수록 나이가 많았고, 비만도, 혈압, 인슐린 농도 및 인슐린저항성이 더 높은 것으로 나타났다. 한편 지질대사에서는 hs-CRP가 증가할수록 총콜레스테롤, 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 경향이었으나 통계적 유의성은 없었으며, 반면 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비는 의미있는 증가조건을 보였다. 당뇨병의 유병률이나 공복혈당, 흡연율은 각 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

여자군에서 hs-CRP가 증가할수록 나이가 많았고 비만한 것으로 나타났으며, 남자군에 비해 통계적 유의성이 더 높았다. hs-CRP와 고혈압과의 상관성은 남자군과 유사했으며, 폐경의 비율이 hs-CRP와 상관관계를 보였다. 인슐린저항성이 hs-CRP 증가와 상관관계가 있었다. 지질대사에서는 총콜레스테롤, 중성지방,

Table 2. Relationship between Conventional Cardiovascular Risk Factors and High Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP) Levels in 446 Male Subjects

Variables	Quartile of hs-CRP (range, mg/l)				P
	0.10~0.40	0.50~0.80	0.90~1.80	1.90~43.7	
n	127	108	98	113	
Age (years)	49.9±9.5	49.4±10.4	51.9±11.4	53.2±10.8	0.032
BMI (kg/m ²)	23.7±2.4	24.5±2.2	24.7±2.7	24.9±3.2	0.002
Waist (cm)	84.0±7.1	86.1±6.6	86.7±6.3	87.7±8.4	0.001
WHR	0.87±0.05	0.88±0.04	0.89±0.03	0.89±0.04	0.012
SBP (mmHg)	126.8±16.4	130.0±17.2	134.1±17.1	131.2±19.0	0.008
DBP (mmHg)	78.2±12.6	80.5±11.0	82.5±12.0	81.1±11.3	0.009
Total-C (mmol/L)	5.01±0.81	5.20±0.86	5.23±0.79	5.20±0.87	0.296
TG (mmol/L)	1.92±1.23	2.07±1.41	2.25±1.31	2.31±1.81	0.137
HDL-C (mmol/L)	1.15±0.27	1.17±0.25	1.13±0.26	1.10±0.26	0.148
LDL-C (mmol/L)	3.08±0.78	3.14±0.79	3.18±0.76	3.18±0.74	0.706
TC/HDL-C	4.53±1.00	4.63±1.15	4.83±1.07	4.96±1.25	0.011
FBS (mmol/L)	5.63±1.40	5.46±1.00	5.71±1.47	5.97±1.82	0.314
FBI (pmol/L)	58.9±34.9	62.8±32.0	63.9±33.8	74.7±44.0	0.004
HOMA-IR	2.50±1.75	2.56±1.40	2.71±1.61	3.30±2.21	0.001
Diabetes (%)*	13.4	7.4	15.3	15.9	0.326
Hypertension (%)*	32.3	39.8	50.0	44.2	0.050
Smoking (%)*	44.9	42.6	51.0	48.7	0.612

Data are means ±SD. Kruskal-Wallis test was performed. * χ^2 test. BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Total-C, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FBS, fasting blood sugar; FBI, fasting blood insulin.

총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비가 남자군에 비해 좀더 뚜렷한 상관성을 보였다 (Table 3).

hs-CRP와 심혈관계 위험인자간의 상관관계를 다중 회귀분석을 통해 분석해 본 결과 비만, 고혈압, 고령 (60세이상), 흡연력(현재흡연자), 남성, 인슐린저항성의 순으로 상관성이 높은 것으로 나타났으며, 이상지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증과는 상관성이 적은 것으로 나타났다 (Table 4).

3. 경동맥 내중막두께와 high sensitive C-reactive protein 및 심혈관계 위험인자와의 상관성

경동맥 내중막두께는 mean IMT와 max IMT로 나

누어 심혈관계 위험인자와 단변량 상관분석 및 다중회귀분석을 시행하였다 (Table 5).

단변량 상관분석에서는 나이, 비만도, 수축기 및 이완기 혈압, 지질대사치, 혈당, HOMA-IR 등이 모두 경동맥 내중막두께와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 흡연력은 내중막두께와 상관관계를 보이지 않았다. hs-CRP는 mean IMT와 max IMT 모두 상관성을 보이는 것으로 나타났으며, 남녀로 나누어 비교하였을 때도 hs-CRP와 max IMT 간에 높은 상관관계를 보였다 (Fig. 2).

다중회귀분석을 시행했을 때는 mean IMT와 상관관계를 보인 변수는 나이, 수축기혈압, HOMA-IR,

Table 3. Relationship between Conventional Cardiovascular Risk Factors and High Sensitive C-reactive Protein hs-CRP) Levels in 403 Female Subjects

Variables	Quartile of hs-CRP (range, mg/L)				p
	0.10~0.30	0.40~0.70	0.80~1.70	1.80~40.0	
n	120	89	92	102	
Age (years)	49.4±9.0	51.7±8.6	54.7±9.0	54.0±9.4	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.2±3.0	25.0±2.9	25.4±2.7	26.2±3.6	<0.001
Waist (cm)	78.0±8.2	81.7±7.7	83.3±7.1	85.7±8.1	<0.001
WHR	0.82±0.06	0.84±0.05	0.85±0.05	0.86±0.05	<0.001
SBP (mmHg)	125.7±19.4	131.5±17.4	133.4±19.7	133.4±20.4	0.007
DBP (mmHg)	77.7±12.4	80.5±11.8	81.0±13.0	81.1±13.5	0.158
Total-C (mmol/L)	5.12±0.85	5.32±0.94	5.45±0.95	5.43±0.90	0.015
TG (mmol/L)	1.38±0.77	1.46±0.72	1.68±1.20	1.77±1.22	0.030
HDL-C (mmol/L)	1.33±0.35	1.34±0.36	1.35±0.30	1.27±0.32	0.226
LDL-C (mmol/L)	3.16±0.70	3.29±0.84	3.38±0.84	3.39±0.91	0.179
TC/HDL-C	4.09±1.13	4.15±1.08	4.21±1.04	4.54±1.31	0.040
FBS (mmol/L)	5.19±1.31	5.54±2.10	5.33±0.96	5.31±0.71	0.033
FBI (pmol/L)	58.9±34.9	62.8±32.0	63.9±33.8	74.7±44.0	0.004
HOMA-IR	2.49±1.90	2.65±1.63	2.73±1.47	2.87±2.01	0.047
Diabetes (%)*	3.3	10.1	8.7	6.9	0.366
Hypertension (%)*	31.7	39.3	52.2	53.9	0.002
Smoking (%)*	5.8	4.5	1.1	6.9	0.253
Menopause (%)*	51.3	59.8	71.7	72.5	0.002

Data are means±SD. Kruskal-Wallis test was performed. * χ^2 test. BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Total-C, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FBS, fasting blood sugar; FBI, fasting blood insulin.

TC/HDLc, 허리둘레 등이었으며, max IMT와 상관관계를 보인 변수는 나이, 수축기혈압, TC/HDLc, HOMA-IR, 허리둘레, 이완기혈압 등이었다.

고찰

본 연구는 심혈관계 질환이 없는 한국인 성인을 대상으로 고전적인 심혈관계 위험인자와 전신적 염증의 지표인 hs-CRP 및 조기죽상동맥경화증의 지표인 경동맥 내중막두께의 상관관계를 평가한 최초의 대규모 연

구이다.

한국인 성인에서 hs-CRP는 고전적인 심혈관계 위험인자중 비만, 고혈압, 나이(고령), 흡연력, 성별(남성)과는 높은 상관관계를 보였으나 고콜레스테롤혈증 및 이상지혈증, 당뇨병과는 상관관계가 없거나 약한 것으로 나타났다. Fröhlich 등이 독일 성인 1,703명을 대상으로 한 연구에 의하면 hs-CRP는 나이, 체질량지수, 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 요산과 양의 상관관계가 있으며, HDL 콜레스테롤과 음의 상관관계가 있음을 보고하였다. 또한 대사증후군의 요소의 개수

Table 4. Multiple Regression Analysis for the Relationship between High Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP) and Cardiovascular Risk Factors

Variables	β	95% CI for β		p
		lower bound	upper bound	
Obesity (1=yes)	1.173	0.112	0.254	<0.001
Hypertension (1=yes)	1.129	0.065	0.209	<0.001
Age (1 \geq 60 years)	0.115	0.059	0.221	0.001
Smoking (1=current smoker)	0.089	0.017	0.195	0.020
Sex (1=men)	0.074	-0.002	0.156	0.055
Insulin resistance (1=yes)	-	-	-	0.064
Dyslipidemia (1=yes)	-	-	-	0.259
Diabetes (1=yes)	-	-	-	0.416
Hypercholesterolemia (1=yes)	-	-	-	0.613
R ²	0.081	-	-	0.001

A stepwise multivariate regression analysis was performed. hs-CRP was logarithmic transformed. β standardized regression coefficients. CI; confidence interval. Obesity; body mass index \geq 25.0 kg/m² and/or waist circumference \geq 90 cm in men, 80 cm in women. Hypertension; systolic blood pressure \geq 140 mmHg and/or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg. Insulin resistance; highest quartile of HOMA-IR. Diabetes; fasting blood glucose \geq 126 mg/dL. Hypercholesterolemia; total cholesterol \geq 240 mg/dL. Dyslipidemia; triglycerides \geq 150 mg/dL and/or HDL cholesterol < 40 mg/dL.

에 따라 hs-CRP의 증가소견을 관찰하였다²¹⁾. Sitzer 등도 독일 지역사회 주민을 대상으로 한 연구에서 hs-CRP의 증가와 나이, 여성, 흡연력, 체질량지수, 혈압, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 당화혈색소, 혈청 fibrinogen과 양의 상관관계가 있으며, HDL 콜레스테롤과 음의 상관관계가 있다고 보고하였다¹⁶⁾.

본 연구에서는 지질대사치가 hs-CRP와 상관관계가 약했던 점이 특징적인데, 특히 남성에서 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 등이 hs-CRP와 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 반면 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤비는 남녀 모두에서 hs-CRP와 양의 상관관계를 보여 기존의 지질대사치보다 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤비가 전신적 염증 및 죽상동맥경화증을 예측하는데 좀더 좋은 지표로 생각할 수 있다. 이는 경동맥 내중막두께와 심혈관계 위험인자와의 상관분석에서도 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤비만이 의미있는 인자로 나타난 점은 일치하는 결

과이다. 또한 이는 김 등¹⁷⁾의 연구결과와도 일치하여 한국인에서 지질대사이상, 특히 LDL 콜레스테롤치 자체는 전신 염증반응에 미치는 영향이 적을 수 있음을 추정할 수 있으며 추후 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서 CRP의 상승과 가장 독립적인 상관관계가 높은 지표가 비만으로 나타났다. 미국의 3차 국민건강영양조사 (NHANES III) 자료에 근거한 16,573명을 대상으로 한 연구에서도 체질량지수 25 kg/m² 미만인 군에 비해 체질량지수 30~35 kg/m²인 군은 CRP가 높을 상대위험도가 3.19배, 체질량지수 40 kg/m² 이상인 군은 9.30배라고 하였고²²⁾, Fröhlich 연구에서는 대사증후군의 요소중 CRP와 가장 강력한 상관관계를 보인 지표가 체질량지수라고 하였다²¹⁾. 그 밖에도 심혈관계 질환이 없는 사람을 대상으로 한 Oxford and Collaborators Health Check Study²³⁾, 협심증 환자를 대상으로 한 European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris

Table 5. Multiple Linear Regression Analysis for the Relationship between Carotid Intima Media Thickness (IMT), High Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP) and Cardiovascular Risk Factors

variables	Mean IMT				Max IMT			
	univariate*		multivariate †		univariate*		multivariate †	
	r	p	β	p	r	p	β	p
Age	0.477	<0.001	0.398	<0.001	0.454	<0.001	0.375	<0.001
Sex ‡	-	0.380	-	-	-	0.273	-	-
BMI	0.174	<0.001	-	-	0.162	<0.001	-	-
Waist	0.268	<0.001	0.088	0.010	0.258	<0.001	0.086	0.013
SBP	0.343	<0.001	0.174	<0.001	0.331	<0.001	0.264	<0.001
DBP	0.254	<0.001	-	-	0.240	<0.001	-0.110	0.049
Total-C	0.137	<0.001	-	-	0.127	<0.001	-	-
TG	0.077	0.015	-	-	0.076	0.015	-	-
HDL-C	-0.051	0.075	-	-	-0.068	0.028	-	-
LDL-C	0.130	<0.001	-	-	0.127	<0.001	-	-
TC/HDLc	0.140	<0.001	0.086	0.006	0.150	<0.001	0.094	0.003
FBS	0.144	<0.001	-	-	0.123	<0.001	-	-
FBI	0.150	<0.001	-	-	0.142	<0.001	-	-
HOMA-IR	0.195	<0.001	0.107	0.001	0.181	<0.001	0.093	0.004
Smoking ‡	-	0.229	-	-	-	0.274	-	-
Log hs-CRP	0.158	<0.001	-	-	0.156	<0.001	-	-
R ²	-	-	0.305	-	-	-	0.285	-

* Pearson's univariate correlation analysis. † stepwise multivariate regression analysis. ‡ Student's t test. Sex: men=1, women=0; smoking: current smoker=1, ex-smoker/non-smoker=0. r: Pearson's correlation coefficients; β standardized regression coefficients. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Total-C, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FBS, fasting blood sugar; FBI, fasting blood insulin.

Study⁴⁾, 노인을 대상으로 한 Cardiovascular Health Study⁵⁾ 등에서도 CRP와 비만과의 상관성이 입증되었다.

비만과 CRP와의 관련성은 TNF-α로 설명할 수 있다. 비만한 경우 지방조직에서 TNF-α²⁴⁾ 생성이 증가하고, 증가된 TNF-α는 간에서 CRP의 합성을 증가시키고²⁵⁾ 인슐린저항성을 유발한다²⁶⁾. 본 연구에서도 비만과 CRP가 상관관계가 있었고 또한 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR과 CRP외도 상관관계를 보였다(r=0.163). 또한 HOMA-IR과 경동맥 내중막두께와도 상관관계를

보여 비만과 죽상동맥경화증 사이에 CRP의 증가와 인슐린저항성이 관련됨을 설명할 수 있다.

본 연구결과 비만지표중 복부비만이 더 중요한 것으로 보인다. hs-CRP와 허리둘레(r=0.270)와의 상관관계가 체질량지수(r=0.249)에 비해 더 높았다. 또한 경동맥 내중막두께와 심혈관계 위험인자 간의 다중회귀분석상 허리둘레는 상관관계를 보이나 체질량지수는 상관관계를 보이지 않은 점은 전신비만에 비해 복부(내장)비만이 상대적으로 죽상동맥경화증에 더 중요

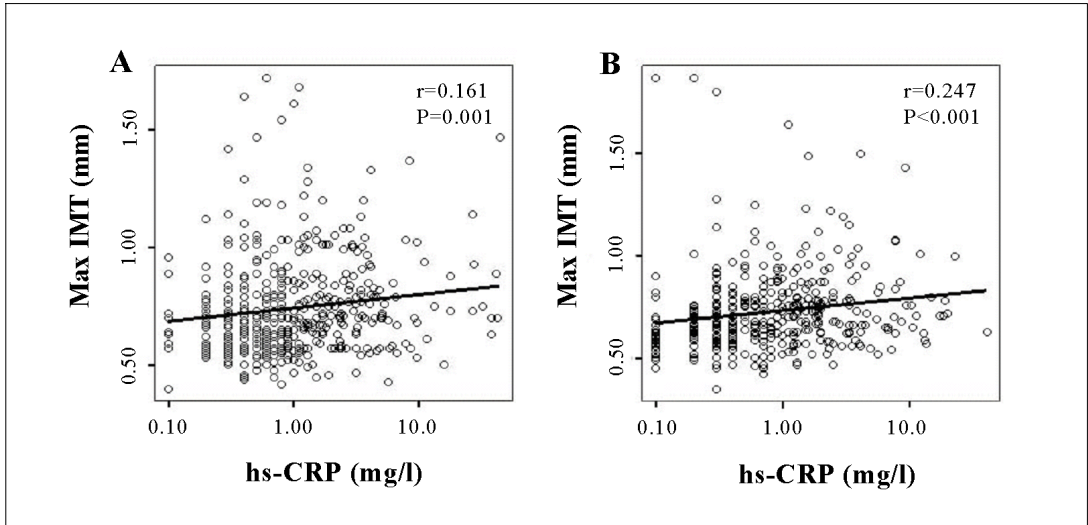


Fig. 2. Relationship between high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and max Intima-media thickness (IMT) in male(A) and female(B) subjects. r; Spearman's univariate correlation coefficients

함을 반증하는 증거이며, 남 등이 제2형 당뇨병 환자에서 체질량지수로 평가한 전신비만과 관계없이 복부 비만을 가진 경우 죽상동맥경화증 정도와 위험요소가 의미있게 증가되어 있다는 연구결과와 일치한다²⁷⁾.

본 연구에서 심혈관계 질환이 없는 성인의 hs-CRP의 평균값은 2.06, 중앙값은 0.77 mg/L이었다. NHANES III 연구²²⁾에서 20세 이상 성인의 평균 hs-CRP는 4.14 mg/L로 보고하였고, Sitzer 등의 연구에서는 hs-CRP의 중앙값이 1.135 mg/L라고 보고하였다¹⁶⁾. 반면 일본인을 대상으로 한 연구¹⁰⁾에서는 hs-CRP의 중앙값이 0.7 mg/l로 우리나라와 유사한 결과를 보여 인종적 차이가 있을 것으로 생각된다. Chambers 등²⁸⁾이 영국에서 인도계 아시아인이 유럽 백인에 비해 관상동맥질환으로 인한 사망률이 높은 근거를 복부비만과 인슐린저항성의 차이에 따른 CRP의 차이로 설명한 점을 볼 때 인종에 따른 CRP의 차이를 설명할 수 있다.

본 연구에서 조기 죽상동맥경화증의 지표인 경동맥 내중막두께는 고전적인 심혈관계 위험인자인 나이, 고혈압, 인슐린저항성, 지질대사이상, 비만과 높은 상관관계를 보였으나 흡연력과는 상관관계를 보이지 않았으며, hs-CRP는 다른 위험인자를 보정한 후에는 경동맥 내중막두께의 독립적인 위험인자가 아님이 밝혀졌

다. 심혈관계 위험인자와 경동맥 내중막두께와의 상관관계는 과거 본 연구팀이 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구²⁹⁾에서 경동맥 내중막두께는 남성, 흡연력, 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 증가되어 있었고 수축기혈압, LDL 콜레스테롤 및 최근 12개월간의 평균 중성지방과 당화혈색소와 상관관계를 보인 것과 유사한 결과였다.

Hak 등은 건강한 중년 여성을 대상으로 한 연구에서 비만과 CRP 사이에 높은 상관관계를 보이거나 CRP와 경동맥 내중막두께의 상관성은 흡연력이 있는 경우에 국한한다고 보고하였다³⁰⁾. 또한 Folsom 등도 CRP와 경동맥 내중막두께의 상관성은 약하며 ($r=0.06$ (남자), 0.08 (여자), 다른 심혈관계 위험인자를 보정한 후에는 상관관계가 없다고 하였다³¹⁾. Sitzer 등¹⁶⁾의 연구에서도 CRP와 경동맥내중막두께의 상관성이 고전적인 심혈관계 위험인자, 특히 체질량지수를 보정한 후 통계적 유의성이 약해짐을 보고하였다. 이상을 종합해 볼 때 CRP의 증가 자체가 조기 죽상동맥경화증의 일차적 원인은 아니며, 심혈관계 위험인자(특히 비만)들이 죽상동맥경화증을 유발하는데 만성적인 염증이 관여하며, 만성적인 염증의 지표로 CRP가 증가된다 (epiphenomenon)는 설명을 할 수 있다.

반면 실험적 연구를 중심으로 CRP 자체가 죽상동맥경화증에 기여할 수 있다는 보고도 있다. 예로 CRP는 죽상경화반에서 변형된 LDL과 선택적으로 반응하며 활성화된 보체와 함께 존재하는 것이 밝혀졌다³²⁾. 즉 CRP가 변형된 LDL와 같은 리간드에 반응하면 보체계를 활성화시켜서 염증반응을 유발하고 죽상동맥경화증에 기여한다는 가설이다. Yamasaki 등에 의하면 제1형 당뇨병 환자와 비당뇨인 모두에서 hs-CRP는 경동맥 내중막두께와 독립적인 상관관계를 보인 것으로 나타났다¹⁴⁾. 따라서 CRP와 죽상동맥경화증과의 관계는 병인론과 관련하여 더 많은 연구가 필요하다.

죽상동맥경화증의 위험인자로는 흔히 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등이 알려져 있다. 하지만 이러한 고전적인 위험인자만으로는 죽상동맥경화증 발생원인의 절반 이상은 설명할 수 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 hs-CRP가 비만 및 인슐린 저항성과 상관관계가 있으며, 경동맥 내중막두께가 고전적인 심혈관계 위험인자인 나이, 비만, 고혈압, 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤비와 관계없이 인슐린저항성과 독립적인 상관관계를 보인 점은 과거의 연구결과와 일치한다^{33~35)}.

본 연구의 한계점은 먼저 대상군이 한국인을 대표할 수 있는지의 문제이다. 건강검진 수검자가 지역사회를 대표할 수 없는 한계를 극복하기 위해 일정기간 동안의 수검자를 특정 선정 기준 없이 연구에 포함하려 했지만 대표성은 부족할 것으로 생각된다.

또한 일부 당뇨병, 고지혈증, 고혈압 환자가 연구대상에 포함되어 있으나 hs-CRP 농도에 영향을 줄 수 있는 경구혈당강화제나 인슐린, 아스피린, statin 제제, 베타차단제와 같은 고혈압 약제, 여성호르몬 투여 여부 등을 평가하지 못 하였다. 건강검진 수검자의 설문 을 통해 약제의 종류를 정확히 알 수 없는 점 때문에 제외하였으나, 연구결과에서 hs-CRP와 혈청지질치나 혈당이 상관관계가 없거나 약하게 나와서 타 연구와 상이한 결과를 보였을 수 있다.

이상의 결과로 한국인 성인에서 hs-CRP는 고전적인 심혈관계 위험인자중 비만, 고혈압, 나이(고령), 흡연력, 성별(남성)과는 높은 상관관계를 보였으나 고콜레스테롤혈증 및 이상지혈증, 당뇨병과는 상관관계가

없거나 약한 것으로 나타났다. 또한 조기 죽상동맥경화증의 지표인 경동맥 내중막두께는 고전적인 심혈관계 위험인자인 나이, 고혈압, 인슐린저항성, 지질대사 이상, 비만과 높은 상관관계를 보였으나 흡연력과는 상관관계를 보이지 않았으며, hs-CRP는 다른 위험인자를 보정한 후에는 경동맥 내중막두께의 독립적인 위험인자가 아님이 밝혀졌다. 향후 hs-CRP와 경동맥 내중막두께가 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 지표인가를 밝히는 전향적 연구를 진행할 계획이다.

요 약

연구배경: 죽상동맥경화증은 일종의 염증성 질환으로, 염증반응은 죽상동맥경화증의 발생 (development) 과 진행 (progression)에 있어 매우 중요하다. 최근 CRP 항체와 high-sensitive assay가 개발되면서 hs-CRP와 죽상동맥경화증과의 상관관계에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 연구는 심혈관계질환이 없는 성인을 대상으로 첫째 hs-CRP 농도와 고전적인 심혈관계 위험인자 및 경동맥 내중막두께와의 상관관계를 평가하고, 둘째 hs-CRP 농도가 조기 죽상동맥경화증의 독립적인 위험인자인지를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 본 연구는 한국인 성인에서 심혈관계질환의 위험인자로서 대사증후군의 역할을 평가하고자 시작한 한국인 대사증후군 연구(Korean Metabolic Syndrome Study)의 일환으로 이루어졌다. 건강검진을 받은 30~79세의 남녀 1,230명중 hs-CRP와 경동맥 내중막두께를 측정한 914명을 선택하였고, 이 중 심혈관계질환의 기왕력이 있는 65명을 제외하고 총 849명을 대상으로 하였다. 고해상도 B-mode 초음파기를 이용하여 경동맥 내중막두께를 측정하였고, hs-CRP는 CRP II Latex X2 (Denka Seiken, Tokyo, Japan)를 이용한 라텍스 응집법으로 측정하였다.

결과: 1. hs-CRP는 오른쪽으로 skew된 분포를 보이며, 평균값이 2.06 (중앙값 0.77) mg/L이었고, 95%가 7.6 mg/L 미만으로 나타났다.

2. hs-CRP를 4등분하여 심혈관계 위험인자와의 상관성을 분석한 결과 hs-CRP가 증가할수록 나이가 많았고, 비만도, 혈압, 인슐린 저항성이 더 높은 것으로

나타났다. 한편 지질대사에서는 hs-CRP가 증가할수록 총콜레스테롤, 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 경향이었으나 통계적 유의성은 없었으며, 반면 총콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비는 의미있는 증가소견을 보였다. 당뇨병의 유병률이나 공복혈당, 흡연율은 각 군 간에 차이가 없었다. 여자군에서 폐경의 비율이 hs-CRP와 상관관계를 보였다. hs-CRP와 심혈관계 위험인자간의 다중회귀분석 결과 비만, 고혈압, 고령(60세 이상), 흡연력(현재흡연자), 남성, 인슐린저항성의 순으로 상관성이 높은 것으로 나타났으며, 이상지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증과는 상관성이 적은 것으로 나타났다.

3. 경동맥 내중막두께와 심혈관계 위험인자와 단변량 상관분석에서는 나이, 비만도, 수축기 및 이완기 혈압, 지질대사치, 혈당, HOMA-IR, hs-CRP 등이 경동맥 내중막두께와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 반면 흡연력은 내중막두께와 상관관계를 보이지 않았다. 다중회귀분석 결과 mean IMT와 상관관계를 보인 변수는 나이, 수축기혈압, HOMA-IR, TC/HDLc, 허리둘레 등이었으며, max IMT와 상관관계를 보인 변수는 나이, 수축기혈압, TC/HDLc, HOMA-IR, 허리둘레, 이완기혈압 등이었다. hs-CRP는 내중막두께와 독립적인 상관관계는 보이지 않았다.

결론: 이상의 결과로 한국인 성인에서 hs-CRP는 고전적인 심혈관계 위험인자, 특히 비만과 높은 상관관계를 보였다. 또한 hs-CRP는 다른 심혈관계 위험인자를 보정한 후에는 경동맥 내중막두께의 독립적인 위험인자가 아님이 밝혀졌다.

참 고 문 헌

- Ross R: *Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-26, 1999*
- Alexander RW: *Inflammation and coronary artery disease. N Engl J Med 331:468-69, 1994*
- Rifai N, Ridker PM: *High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem 47:403-11, 2001*
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group: *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 349:462-66, 1997*
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH: *Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:2167-76, 1997*
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN: *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 144:537-47, 1996*
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 336:973-79, 1997*
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 97: 2007-11, 1998*
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 342:836-43, 2000*
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M: *C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. Circulation 104:63-67, 2001*

11. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74:1399-1406, 1986*
12. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 128:262-69, 1998*
13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: *Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaboration Research Group. N Engl J Med 340:14-22, 1999*
14. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M: *Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 25:1432-38, 2002*
15. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, Chapman MJ, Turpin G: *Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:1962-68, 2001*
16. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H: *C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. J Cardiovasc Risk 9:97-103, 2002*
17. 김형진, 배상운, 김대중, 김수경, 김세화, 이유미, 정상수, 안철우, 차봉수, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 제2형 당뇨병 환자 및 당뇨병과 심혈관질환이 없는 성인을 대상으로 조사한 심혈관질환의 위험인자와 혈청 high sensitivity C-reactive protein 사이의 관련성 비교 대한내과 학회지 63:36-45, 2002
18. 이시훈, 강은석, 이광은, 김하동, 최성희, 김대중, 안철우, 차봉수, 임승길, 이현철, 허갑범: 대사증후군의 위험예측인자로서 인슐린저항성. 대한내과학 회지 63:54-60, 2002
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-19, 1985*
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18:499-502, 1972*
21. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W: *Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. Diabetes Care 23:1835-39, 2000*
22. Ford ES: *Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 22:1971-77, 1999*
23. Danesh J, Muir J, Wong Y-K, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB: *Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins: a population-based study. Eur Heart J 20:954-59, 1999*
24. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 95:2409-15, 1995*
25. Warren RS, Starnes HF Jr, Gabilove JL, Oettgen HF, Brennan MF: *The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. Arch Surg 122:1396-1400, 1987*
26. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: *Adipose expression of tumor necrosis factor-*

- alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science* 259:87-91, 1993
27. 남재현, 박석원, 안철우, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 2형 당뇨병 환자에서 복부(대사성)비만에 따른 죽상경화증의 정도 및 위험요소 당뇨병 25:20-34, 2001
 28. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS: *C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. Circulation* 104:145-50, 2001
 29. 고영국, 박석원, 김대중, 안철우, 남수연, 남재현, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 인슐린비의존형 당뇨병에서 고해상도 B-mode 초음파로 측정된 경동맥 내중막두께와 죽상동맥경화증 위험인자들과의 관계. 당뇨병 23:234-42, 1999
 30. Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, Hofman A, Witteman JCM: *Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1986-91, 1999
 31. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djousse L, Eckfeldt JH: *The Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiol* 88:112-17, 2001
 32. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M: *Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2348-54, 1999
 33. 차봉수, 송영득, 백인경, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 관상동맥경화증 환자에서의 고인슐린혈증. 당뇨병 20:291-302, 1996
 34. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. 대한내과학회지 49:819-28, 1995
 35. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD: *The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes* 45(Suppl. 3):S59-S61, 1996