



ORIGINAL ARTICLE

The Interaction of High Sensitivity C-Reactive Protein and Uric Acid on Obesity in Koreans: Based on the Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VII, 2016~2018)

Sang Shin Pyo

Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Goesan, Korea

대한민국에서 비만에 대한 고감도 C-반응성 단백질과 요산의 상호 작용: 제7기 국민건강영양조사를 이용해서(KNHANES VII, 2016~2018)

표상신

증원대학교 임상병리학과

ARTICLE INFO

Received November 10, 2021
Revised 1st November 25, 2021
Revised 2nd December 3, 2021
Accepted December 3, 2021

Key words

High sensitivity C-reactive protein
Interaction effect
Obesity
Uric acid

ABSTRACT

We used data from the 7th Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2016~2018) to investigate an association between high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and uric acid in the obese. Obesity was defined as a body mass index (BMI) of 25 kg/m² or more, severe obesity as a BMI of 30 kg/m² or more, and morbid obesity as a BMI of 35 kg/m² or more. In the complex samples multiple logistic regression, despite adjustment by adding major risk factors, the odds ratio (OR) for obesity was higher in the group with high levels of both, hsCRP and uric acid than the reference group at all stages (obesity, OR 1.89, $P < 0.001$ vs. severe obesity, OR 5.04, $P < 0.001$ vs. morbid obesity, OR 8.20, $P < 0.001$). The association between hsCRP and uric acid in obese patients increased from 1.89 to 8.20 as the obesity level increased, suggesting that participants with increased BMI were significantly affected by hsCRP and uric acid. Moreover, the interaction between hsCRP and uric acid was statistically significant even in the model corrected for major confounding factors (P for interaction=0.009).

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

서론

비만(obesity)은 일차성으로 과도한 영양 섭취와 에너지 불균형 탓인 체지방의 축적으로 발생한다. 또한, 이차성으로 선천

성 질환, 유전, 신경 내분비계 질환, 정신 질환, 약물 등으로도 비만이 유발될 수 있다. 해부학적으로 지방은 상체 지방, 하체 지방, 복부 지방으로 구분할 수 있으며, 그중에서 복부 지방은 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 고콜레스테롤, 고혈압, 대사증후군, 심혈관질환 및 수면 무호흡증과 같은 질병을 유발한다[1]. 우리나라 성인의 비만 유병률은 2010년 29.7%에서 2018년 35.7%로 꾸준히 증가하고 있다[2]. 우리나라뿐만 아니라 세계적으로 비만의 유병률은 점점 높아지고 있으며, 이로 따라 비만 치료에 많은 의료비 및 사회경제적 부담이 되는 상황이다[3].

Corresponding author: Sang Shin Pyo
Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, 85 Munmu-ro,
Goesan 28024, Korea
E-mail: pyoss@jwu.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-0178>



고감도 C반응성 단백(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)은 염증이나 심근경색이 있을 때 간에서 생산이 증가하는 급성기 반응 단백질이다. 복부 지방 세포에서 hsCRP의 생성 및 조절에 관여하기 때문에 심한 비만일수록 혈중 hsCRP는 상대적으로 높아진다[4]. hsCRP는 비만과 같은 저등급 전신성 염증(low-grade systemic inflammation)의 민감한 표지자로 알려졌다[5]. 또한, hsCRP는 인슐린 저항성, 죽상동맥경화증, 고혈압, 대사증후군, 심혈관 질환과 관련이 있다고 보고되었다[6].

요산(uric acid)은 뉴클레오타이드(nucleotide)의 구성 성분 중 하나인 아데닌(adenine)과 구아닌(guanine)의 최종대사 산물이다[7]. 음식과 같은 외인성 뉴클레오타이드로부터 형성될 수도 있지만, 대부분은 체내 세포의 분해가 되면서 생성된 내인성 뉴클레오타이드에서 유래한다. 요산에 대한 신장의 제거율이 감소하여 요산이 충분히 배설되지 못하거나 신장의 제거율보다 요산이 많이 생성되면 혈액에서 고요산혈증(hyperuricemia)이 형성될 수 있다. 고요산혈증은 통풍, 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압, 대사증후군과 관련성이 있다고 알려졌다[8]. 특히 요산은 비만을 조기 발견할 수 있는 강력한 도구로 알려졌다[9, 10].

비만에 대한 hsCRP와 요산의 각각의 관련성에 관한 연구가 보고되었으나[4, 9, 10], 복합표본 역학 연구에서 비만을 주제로 하여 hsCRP와 요산의 상호 작용 연구는 없는 것으로 보인다. 그러므로 비만에 대한 강력한 혼란 변수를 보정하여 hsCRP와 요산의 상호 작용을 분석하고자 한다. 따라서 hsCRP와 요산의 데이터가 동시에 존재하는 제7기 국민건강영양조사(the seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES VII) 자료를 이용하여 비만에 대한 hsCRP와 요산의 관련성과 상호 작용 분석하였다.

의 성인 대상자는 15,935명이었다(Figure 1) [11].

생명윤리법 제2조 제1호 및 동법시행규칙 제2조 제2항 제1호에 따라 국가가 직접 공공복리를 위해 수행하는 연구에 해당하여 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB) 심의 받지 않고 수행할 수 있기 때문에 질병관리청은 2016, 2017년도에 연구윤리심의위원회 심의받지 않았다. 그러나 2018년부터 인체 유래물 수집, 원시자료 제3자 제공 등을 고려 연구윤리심의 재개하였다(2018-01-03-P-A). 이와는 별도로 본 연구는 중원대학교 연구윤리심의위원회의 심의면제 승인을 받은 후 수행되었다(IRB approval number: 1044297-HR-202109-010-01).

2. hsCRP와 요산 그리고 비만 변수의 정의

폐경 전 여성은 5.8 mg/dL 이상을 고 레벨의 요산 수치로 분류하였고, 남성과 폐경 후 여성은 7.1 mg/dL 이상을 고 레벨의 요산 수치로 분류하였으며, 나머지 범위는 저 레벨로 분류하였다 [12]. 또한 미국심장협회(American Heart Association, AHA)와 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 분류한 기준을 따라 hsCRP가 1.0 mg/L 미만을 저 레벨, 1.0~3.0 mg/L일 때 중간 레벨, 3.0 mg/L 이상일 때 고 레벨로 정의하였다[13].

대한비만학회(Korean Society for the Study of Obesity, KSSO)에서 정의한 비만의 컷오프 값(cut-off value)을 참고로 하여 본 연구에서는 비만(obesity)을 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상으로, 심한 비만(severe obesity)을 BMI 30 kg/m² 이상으로, 병적인 비만(morbid obesity)을 BMI 35 kg/m² 이상으로 정의하였다[14].

재료 및 방법

1. 연구대상

7기 국민건강영양조사는 인구주택 총조사 자료와 공동주택 공시가격을 기본 추출틀로 사용하였고, 총 576조사구의 13,248 가구(연간 192조사구, 4,416가구)의 거주자를 대상으로 시도, 동읍면, 주택 유형을 내재적 층화 기준으로 추출틀을 층화하였다. 국민건강영양조사는 질병관리청에서 제공하는 가중치를 계산하여 적용하면 복합표본설계의 추출편향이 보정되어 대한민국을 대표할 수 있는 표본으로 간주할 수 있다. 7기 국민건강영양조사에서 3년간의 전체 대상자는 24,269명이었다. 이들 대상자 중에서 건강설문조사, 검진조사 데이터가 모든 있는 17,395 명을 복합표본 부모집단으로 최종 선정하였다. 이 중 20세 이상

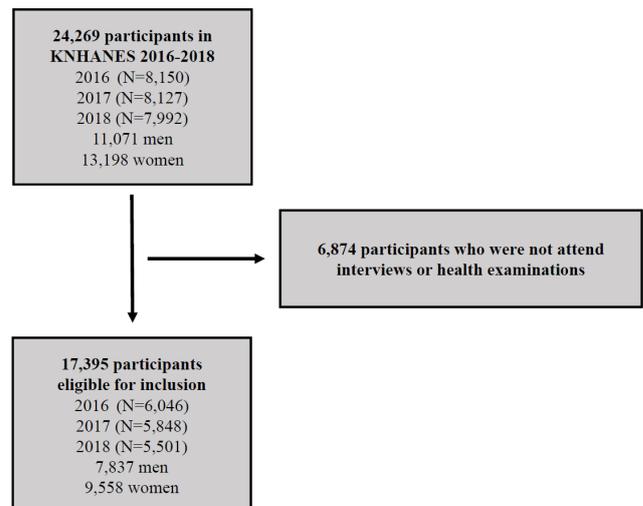


Figure 1. Flow diagram of the present study.

3. 조사 방법

국민건강영양조사의 건강설문조사와 검진조사는 이동검진 센터에서 실시하였다. 건강설문조사의 교육 및 경제활동, 이환, 의료 이용 항목, 영양조사의 전체 항목은 면접 방법으로 조사하였으며, 건강설문조사 항목 중 흡연, 음주 등 건강행태 영역은 자기기입식으로 조사하였다. 검진조사는 직접 계측, 관찰, 검체 분석 등의 방법으로 수행하였다.

4. 혈압 측정

미국심장협회는 혈압 측정의 팔 높이가 심장 높이보다 높거나 낮을 때 정수압의 영향으로 측정치에 체계적 오차를 발생시킬 수 있다. 따라서 수집한 혈압 측정치를 심장 높이에 해당하는 평균 팔 높이(남자 83 cm, 여자 81 cm)를 기준으로 심장 높이보다 높거나 낮을 때 1 cm당 0.7 mmHg를 가감하여 보정하였다. 혈압 측정치와 보정치는 대한고혈압학회 및 관련 학계 전문가로 구성된 조정자문위원회의 검토하였고, 혈압 측정 조사원 인증제를 도입하여 혈압 측정의 표준화를 하였다.

5. 혈액 검사

지질 검사 항목 중 HDL 콜레스테롤은 미국 질병통제센터에서 운영 중인 지질 표준화 프로그램(lipid standardization program, LSP)에 참여하여 측정소급성을 평가하고 있다. 해당 평가 결과에 근거하여 임상검사기관의 측정값을 참값에 맞추기 위해 전환식을 도출하고 있다.

6. 기타 변수

교육 수준은 초졸 이하(elementary school or lower), 중졸(middle school), 고졸(high school), 대졸 이상(college or higher)으로 분류하였다. 음주 빈도는 음주안함(non-drinking), 월 1회 미만(<1 times/month), 월 1회 정도(≥ 1 times/month), 주 1회 정도(≥ 1 times/week), 거의 매일(Daily)로 분류하였다. 흡연은 매일 피우는 경우를 현재 매일 흡연(current smoker, everyday)으로, 매일 피우는 경우가 아닌 최근 1달간 흡연하는 날이 있을 경우를 현재 가끔 흡연(current smoker, sometimes)으로, 과거에는 피웠으나 현재 피우지 않는 경우를 과거 흡연(former smoker)으로, 전혀 피운 적이 없는 경우를 비흡연(non-smoker)로 분류하였다. 스트레스 인지 정도는 거의 느끼지 않는다(low stress awareness), 조금 느끼는 편이다(below average stress awareness), 많이 느끼는 편이다(above average stress awareness) 대단히 많이 느낀다(high stress

awareness)으로 분류하였다.

국제신체활동설문지(International Physical Activity Questionnaire, IPAQ)를 기준으로 신체활동을 조사한 국민건강영양조사의 자료를 이용하여 1주일간의 신체 활동량을 점수화하였다[15]. 신진대사 해당치(metabolic equivalent of task, MET)는 특정 신체 활동을 수행하는 동안 필요한 에너지나 몸에서 필요한 산소의 양을 의미한다[16].

국립 콜레스테롤 교육 프로그램 성인 치료 패널 III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) 기준[17]에 따라 증가된 공복 혈당(elevated fasting glucose), 고혈압(hypertension), 증가된 중성지방(elevated triglyceride), 감소된 HDL-콜레스테롤(reduced HDL cholesterol)을 정의하였다. 단 복부 비만(abdominal obesity)은 인종에 따른 허리둘레 값의 기준이 다르므로 대한비만학회(KSSO)에서 정한 기준으로 정의하였다[2].

7. 자료 분석

본 연구는 SPSS/WIN 24.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA)와 GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)를 이용하였다. 국민건강영양조사는 2단계 층화집락표본설계(two-stage stratified cluster sampling)로 인한 추정치의 표준오차가 편향이 없기 위해서 2016년에서 2018년 사이의 기수간 통합 가중치와 건강 설문과 검진 사이의 연관성 분석 가중치를 산출하여 분석하였다[11]. 복합표본에 따른 가중치를 고려하여 복합표본 교차분석(complex samples chi-square)과 복합표본 다중 로지스틱 회귀분석(complex samples multiple logistic regression) 그리고 복합표본 일반선형분석(complex samples general linear model)을 시행하여 분석하였다. 이때 복합표본 자료 특성상 분산 추정치의 편향이 발생할 수 있으므로 모든 분석에서 결측 자료는 유효한 값으로 처리하였다. 또한, 복합표본 다중 로지스틱 회귀분석과 복합표본 일반선형분석 시에 나이(age), 성별(sex), 교육(education), 가구 소득(household income), 음주 상태(drinking status), 흡연 상태(smoking status), 스트레스 인식(stress awareness), 평균 수면 시간(average sleep time), 신체 활동(physical activity), 증가된 공복 혈당(elevated fasting glucose), 고혈압(hypertension), 증가된 중성지방(elevated triglyceride), 감소된 HDL-C (reduced HDL cholesterol), 복부 비만(abdominal obesity)을 보정하여 분석하였다. 독립변수와 조절변수에 독립변수와 조절변수를 곱한 상호작용항 변수를 투입하여 상호작용을 분석하였다.

Table 1. General characteristics of participants according to the hsCRP and uric acid levels (N=17,395)

Variable	Low hsCRP ^a		Moderate hsCRP ^a		High hsCRP ^a		P-value
	Low uric acid ^b (N=11,396)	High uric acid ^b (N=1,172)	Low uric acid ^b (N=2,893)	High uric acid ^b (N=514)	Low uric acid ^b (N=1,179)	High uric acid ^b (N=241)	
BMI (kg/m ²)	23.0±0.04	24.6±0.11	25.2±0.08	27.3±0.21	25.1±0.15	28.4±0.35	<0.001 ^c
hsCRP (mg/L)	0.45±0.01	0.53±0.01	1.64±0.01	1.71±0.03	6.21±0.13	5.65±0.22	<0.001 ^c
Uric acid (mg/dL)	4.8±0.01	7.6±0.03	5.1±0.03	7.8±0.05	5.0±0.04	7.7±0.07	<0.001 ^c
Obesity (BMI≥25 kg/m ²)	3,050 (26.8)	528 (45.1)	1,424 (49.2)	337 (65.6)	540 (45.8)	163 (67.6)	<0.001 ^d
Severe obesity (BMI≥30 kg/m ²)	262 (2.3)	84 (7.2)	267 (9.2)	108 (21.0)	139 (11.8)	74 (30.7)	<0.001 ^d
Morbid obesity (BMI≥35 kg/m ²)	21 (0.2)	8 (0.7)	39 (1.3)	19 (3.7)	26 (2.2)	18 (7.5)	<0.001 ^d
Age, years	44.1±0.3	38.1±0.6	49.0±0.4	39.9±0.8	49.1±0.6	40.0±1.3	<0.001 ^c
Sex, male (%)	4,538 (39.8)	896 (76.5)	1,311 (45.3)	388 (75.5)	541 (45.9)	163 (67.6)	<0.001 ^d
Education, N (%)							<0.001 ^d
Elementary school or lower	2,458 (21.6)	197 (16.8)	755 (26.1)	87 (16.9)	348 (29.5)	43 (17.8)	
Middle school	1,433 (12.6)	170 (14.5)	355 (12.3)	54 (10.5)	134 (11.4)	39 (16.2)	
High school	3,480 (30.5)	348 (29.7)	879 (30.4)	173 (33.7)	327 (27.7)	74 (30.7)	
College or higher	4,025 (35.3)	457 (39.0)	904 (31.2)	200 (38.9)	370 (31.4)	85 (35.3)	
Household income (10,000 KRW/month)	469.3±7.2	489.9±12.5	428.7±9.7	459.2±17.3	408.9±12.1	436.1±26.3	<0.001 ^c
Drinking status, N (%)							<0.001 ^d
Non drinking	6,869 (60.3)	493 (42.1)	1,753 (60.6)	218 (42.4)	721 (61.2)	116 (48.1)	
<1 times/month	1,605 (14.1)	173 (14.8)	386 (13.3)	67 (13.0)	138 (11.7)	30 (12.4)	
≥1 times/month	1,233 (10.8)	148 (12.6)	284 (9.8)	81 (15.8)	111 (9.4)	34 (14.1)	
≥1 times/week	1,223 (10.7)	240 (20.5)	314 (10.9)	99 (19.3)	153 (13.0)	43 (17.8)	
Daily	466 (4.1)	118 (10.1)	156 (5.4)	49 (9.5)	56 (4.7)	18 (7.5)	<0.001 ^d
Smoking status, N (%)							<0.001 ^d
Non smoker	7,654 (67.2)	539 (46.0)	1,719 (59.4)	224 (43.6)	698 (59.2)	105 (43.6)	
Former smoker	2,076 (18.2)	316 (27.0)	616 (21.3)	154 (30.0)	256 (21.7)	69 (28.6)	
Current smoker (sometimes)	251 (2.2)	56 (4.8)	69 (2.4)	13 (2.5)	35 (3.0)	6 (2.5)	
Current smoker (everyday)	1,415 (12.4)	261 (22.3)	489 (16.9)	123 (23.9)	190 (16.1)	61 (25.3)	
Stress awareness, N (%)							0.015 ^d
Low	1,897 (16.6)	171 (14.6)	524 (18.1)	92 (17.9)	228 (19.3)	42 (17.4)	
Below average	6,465 (56.7)	709 (60.5)	1,601 (55.3)	274 (53.3)	606 (51.4)	129 (53.5)	
Above average	2,518 (22.1)	238 (20.3)	634 (21.9)	131 (25.5)	287 (24.3)	58 (24.1)	
High	516 (4.5)	54 (4.6)	134 (4.6)	17 (3.3)	58 (4.9)	12 (5.0)	
Average sleep time (hour/day)	5.30±0.01	5.40±0.03	5.21±0.02	5.32±0.04	5.24±0.04	5.37±0.07	<0.001 ^c
Physical activity (MET minutes/week)	1,258.0±23.8	1,422.6±67.9	1,239.6±45.1	1,197.1±76.0	1,297.5±90.0	1,432.5±167.5	0.196 ^c
Elevated fasting glucose ^e , N (%)							<0.001 ^d
No	7,803 (68.5)	769 (65.6)	1,588 (54.9)	265 (51.6)	648 (55.0)	124 (51.5)	
Yes	3,593 (31.5)	403 (34.4)	1,305 (45.1)	249 (48.4)	531 (45.0)	117 (48.5)	
Hypertension ^f , N (%)							<0.001 ^d
No	7,448 (65.4)	677 (57.8)	1,470 (50.8)	234 (45.5)	600 (50.9)	105 (43.6)	
Yes	3,948 (34.6)	495 (42.2)	1,423 (49.2)	280 (54.5)	579 (49.1)	136 (56.4)	

Table 1. Continued

Variable	Low hsCRP ^a		Moderate hsCRP ^a		High hsCRP ^a		P-value
	Low uric acid ^b (N=11,396)	High uric acid ^b (N=1,172)	Low uric acid ^b (N=2,893)	High uric acid ^b (N=514)	Low uric acid ^b (N=1,179)	High uric acid ^b (N=241)	
Elevated triglyceride ^c , N (%)							<0.001 ^d
No	7,837 (68.8)	632 (53.9)	1,616 (55.9)	206 (40.1)	719 (61.0)	117 (48.5)	
Yes	3,559 (31.2)	540 (46.1)	1,277 (44.1)	308 (59.9)	460 (39.0)	124 (51.5)	
Reduced HDL cholesterol ^h , N (%)							<0.001 ^d
No	8,176 (71.7)	785 (67.0)	1,674 (57.9)	280 (54.5)	640 (54.3)	115 (47.7)	
Yes	3,220 (28.3)	387 (33.0)	1,219 (42.1)	234 (45.5)	539 (45.7)	126 (52.3)	
Abdominal obesity ⁱ , N (%)							<0.001 ^d
No	8,956 (78.6)	774 (66.0)	1,636 (56.6)	219 (42.6)	694 (58.9)	78 (32.4)	
Yes	2,440 (21.4)	398 (34.0)	1,257 (43.4)	295 (57.4)	485 (41.1)	163 (67.6)	

Values are presented as weighted mean±weighted standard error or weighted percent.

^aLow hsCRP was defined when 1.00 mg/L or less, moderate hsCRP was defined when 1.00~3.00 mg/L was present, and high hsCRP was defined when 3.00 mg/L or more was present.

^bFor premenopausal women, the low uric acid is 0.9~5.7 mg/dL and the high uric acid is 5.8~13.6 mg/dL. For men and postmenopausal women, the low uric acid is 0.9~7.0 mg/dL and the high uric acid is 7.1~13.6 mg/dL.

^cCalculated by complex samples general linear model.

^dCalculated by complex samples chi-square test.

^eElevated fasting glucose was defined as a glucose level of at least 100 mg/dL or when a subject was receiving oral hypoglycemic agents or insulin therapy.

^fHypertension was given when systolic blood pressure was 130 mmHg higher or diastolic blood pressure was 85 mmHg or higher or when a study participant was receiving antihypertensive medication.

^gElevated triglyceride was defined as a concentration of 150 mg/dL or greater or when a study participant was receiving treatment for dyslipidemia.

^hReduced HDL cholesterol was defined as level <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women.

ⁱAbdominal obesity was defined as a waist circumference greater than 90 cm in men and 85 cm in women.

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; MET, metabolic equivalent of task; hsCRP, high sensitivity c-reactive protein; OR, odds ratio.

결 과

1. hsCRP와 요산의 수치에 따른 참가자의 일반적인 특성

hsCRP와 요산 조합에 따른 6개의 그룹에 따른 BMI, hsCRP, 요산, 나이, 가구 소득, 평균 수면 시간은 유의한 차이가 있었지만($P < 0.001$), 신체 활동은 유의한 차이가 없었다($P = 0.196$, Table 1). 나이, 성별을 보정한 복합표본 일반선형분석에서 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹의 BMI는 저농도의 hsCRP와 저농도의 요산이 동시에 있는 그룹보다 5.3 km/m^2 높은 결과를 보였고($P < 0.001$, Figure 2), 또한 중간농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹보다 1.2 km/m^2 높은 결과를 보였다($P < 0.001$).

hsCRP와 요산 조합에 따른 6개의 그룹에 따라 비만 단계, 성별, 교육, 음주 상태, 흡연 상태, 증가된 공복 혈당, 고혈압, 증가된 중성지방, 증가된 HDL 콜레스테롤, 복부 비만의 비율은 통계적으로 유의한 차이가 있었고($P < 0.001$, Table 1), 스트레스

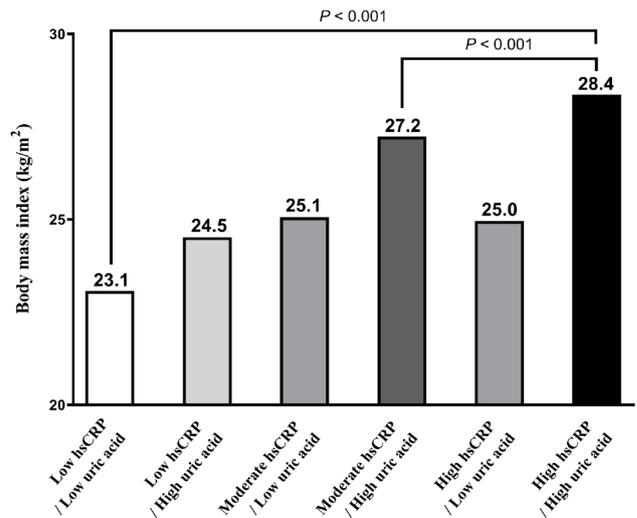
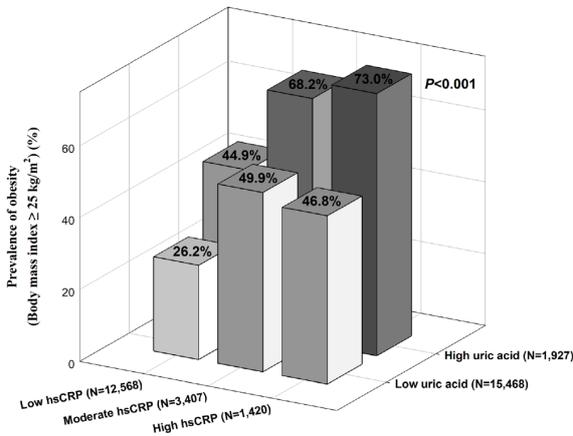
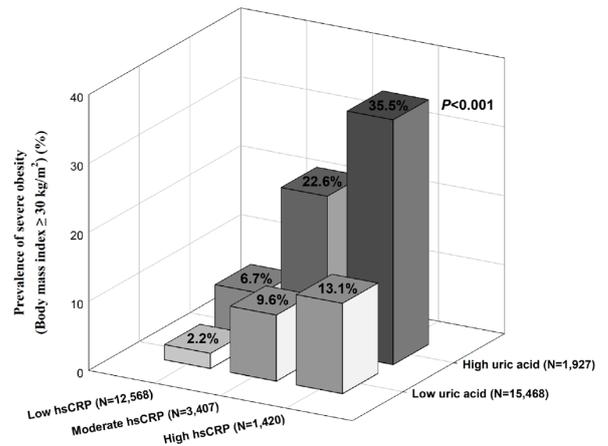


Figure 2. The adjusted mean of BMI among the concurrent status of 6 groups marginally stratified by hsCRP, uric acid. Calculated by complex samples general linear model was applied, with adjusting for age, sex. Bonferroni correction factor=0.05/6=0.008.

(A)



(B)



(C)

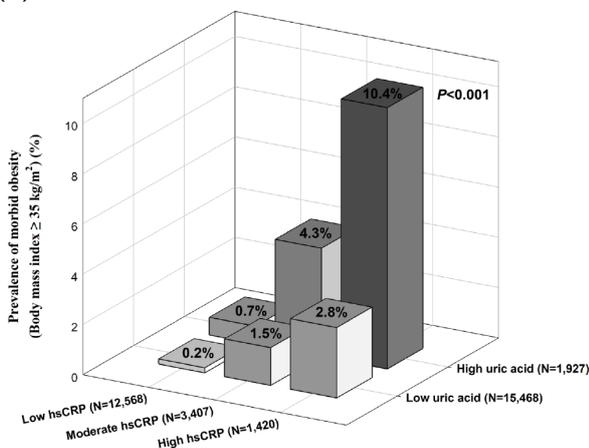


Figure 3. Comparisons of (A) the obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), (B) severe obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) and (C) morbid obesity (BMI ≥ 35 kg/m²). Calculated by complex samples chi-square test.

인식은 다른 범주형 변수보다 낮은 검정 통계량을 보였지만 통계적으로 유의하였다($P=0.015$).

고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹에서 비만(BMI ≥ 25 kg/m²)의 유병률은 73.0%이었고($P<0.001$, Figure 3), 심한 비만(BMI ≥ 30 kg/m²)의 유병률은 35.5%이었고($P<0.001$), 병적인 비만(BMI ≥ 35 kg/m²)의 유병률은 10.4%이었다($P<0.001$).

2. 비만에 대한 hsCRP와 요산의 농도 조합에 따른

오즈비(odds ratio) 분석

나이, 성별을 보정한 후 분석한 복합표본 로지스틱 회귀분석에서 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹이 기준 그룹인 저농도의 hsCRP와 저농도의 요산이 동시에 있는 그룹보다 비만(BMI ≥ 25 kg/m²)에 대한 오즈비가 7.53배 높았다(95% 신뢰구간, 5.37~10.54, $P<0.001$). 더욱이 주요한 교란 요인인 나이, 성별, 교육, 가구 소득, 음주 상태, 흡연 상태, 스트레스 인식, 평균 수면 시간, 신체 활동, 증가된 공복 혈당, 고혈압, 증가된 중성지방, 증가된 HDL 콜레스테롤, 복부 비만을 보정한 모델(model 2)에서도 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹이 기준 그룹보다 비만의 오즈비가 1.89배(95% 신뢰구간, 1.15~3.10, $P<0.001$)로 통계적으로 유의하였다(Table 2).

심한 비만(BMI ≥ 30 kg/m²)의 오즈비는 주요한 교란 요인을 보정한 모델(model 2)에서 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 있는 그룹이 기준 그룹보다 5.04배(95% 신뢰구간, 3.32~7.65, $P<0.001$) 높았으며, 흥미롭게도, 병적인 비만(BMI ≥ 35 kg/m²)에서의 오즈비는 8.20배(95% 신뢰구간, 3.74~17.98, $P<0.001$)로 비만의 단계가 높아질수록 점점 높아졌다(비만, OR 1.89, $P<0.001$ vs. 심한 비만, OR 5.04, $P<0.001$ vs. 병적인 비만, OR 8.20, $P<0.001$, Table 2).

3. BMI에 대한 hsCRP와 요산의 농도 조합에 따른 상호 작용 분석

복합표본 일반선형분석에서 연속형 변수인 BMI를 종속 변수로 하여 나이, 성별을 보정한 후 hsCRP와 요산 사이의 상호 작용은 통계적으로 유의하였다(P for interaction <0.001 , Table 3). 더욱이 주요한 교란 요인을 보정한 모델(model 2)에서도 hsCRP와 요산 사이의 상호 작용은 통계적으로 유의하였다(P for interaction=0.009, Figure 4). 이때 낮은 hsCRP에서는 요산이 높고 낮음에 따라 BMI에 차이가 25.5(95% 신뢰구간, 25.3~25.7)와 25.0(95% 신뢰구간, 24.8~25.1)으로 크지 않으나, 높은 hsCRP에서는 요산이 높고 낮음에 따라 BMI에 차이가 27.3(95% 신뢰구간, 26.7~27.9)과 25.9(95% 신뢰구간, 25.6~26.1)로 크게 나타났다.

Table 2. Adjusted odd ratios for the risk of obesity according to combination of hsCRP and uric acid

	hsCRP ^a	Uric acid ^b	Obesity (BMI ≥ 25 kg/m ² , N=6,042)		Severe obesity (BMI ≥ 30 kg/m ² , N=934)		Morbid obesity (BMI ≥ 35 kg/m ² , N=131)	
			OR	P-value	OR	P-value	OR	P-value
Adjusted model 1 ^c	Low (N=12,568)	Low (N=11,396)	1.00 (reference)	<0.001	1.00 (reference)	<0.001	1.00 (reference)	<0.001
		High (N=1,172)	2.17 (1.88~2.89)		3.22 (2.40~4.32)		3.91 (1.45~10.55)	
	Moderate (N=3,407)	Low (N=2,893)	2.61 (2.35~2.89)		5.16 (4.21~6.32)		11.17 (5.90~21.16)	
		High (N=514)	5.69 (4.51~7.18)		13.41 (9.96~18.05)		27.00 (13.37~54.48)	
	High (N=1,420)	Low (N=1,179)	2.32 (1.99~2.70)		7.34 (5.71~9.43)		20.92 (10.41~42.03)	
		High (N=241)	7.53 (5.37~10.54)		25.09 (17.79~35.38)		68.90 (32.30~147.00)	
Adjusted model 2 ^d	Low (N=12,568)	Low (N=11,396)	1.00 (reference)	<0.001	1.00 (reference)	<0.001	1.00 (reference)	<0.001
		High (N=1,172)	1.55 (1.27~1.89)		1.63 (1.17~2.27)		1.59 (0.61~4.13)	
	Moderate (N=3,407)	Low (N=2,893)	1.71 (1.48~1.98)		2.10 (1.67~2.65)		3.03 (1.58~5.82)	
		High (N=514)	2.16 (1.64~2.85)		3.35 (2.40~4.67)		4.70 (2.37~9.34)	
	High (N=1,420)	Low (N=1,179)	1.59 (1.31~1.94)		3.41 (2.56~4.54)		5.63 (2.63~12.06)	
		High (N=241)	1.89 (1.15~3.10)		5.04 (3.32~7.65)		8.20 (3.74~17.98)	

^aLow hsCRP was defined when 1.00 mg/L or less, moderate hsCRP was defined when 1.00~3.00 mg/L was present, and high hsCRP was defined when 3.00 mg/L or more was present.

^bFor premenopausal women, the low uric acid is 0.9~5.7 mg/dL and the high uric acid is 5.8~13.6 mg/dL. For men and postmenopausal women, the low uric acid is 0.9~7.0 mg/dL and the high uric acid is 7.1~13.6 mg/dL.

^cCalculated by complex samples multiple logistic regression was applied, with adjusting for age, sex.

^dCalculated by complex samples multiple logistic regression was applied, with adjusting for age, sex, education, household income, drinking status, smoking status, stress awareness, average sleep time, physical activity, elevated fasting glucose, hypertension, elevated triglyceride, reduced HDL cholesterol, abdominal obesity.

Abbreviations: See Table 1.

Table 3. Adjusted mean in BMI for association between hsCRP and uric acid

		Low hsCRP ^a (N=12,568)	Moderate hsCRP ^a (N=3,407)	High hsCRP ^a (N=1,420)	P-value	P for interaction
Adjusted model 1 ^c	High uric acid ^b (N=15,468)	24.6 (24.4~24.8)	27.2 (26.8~27.7)	28.3 (27.6~29.0)	<0.001	<0.001
	Low uric acid ^b (N=1,927)	23.0 (23.0~23.1)	25.0 (24.8~25.1)	25.0 (24.6~25.2)		
Adjusted model 2 ^d	High uric acid ^b (N=15,468)	25.5 (25.3~25.7)	26.7 (26.4~27.0)	27.3 (26.7~27.9)	<0.001	0.009
	Low uric acid ^b (N=1,927)	25.0 (24.8~25.1)	25.8 (25.6~26.0)	25.9 (25.6~26.1)		

^aLow hsCRP was defined when 1.00 mg/L or less, moderate hsCRP was defined when 1.00~3.00 mg/L was present, and high hsCRP was defined when 3.00 mg/L or more was present.

^bFor premenopausal women, the low uric acid is 0.9~5.7 mg/dL and the high uric acid is 5.8~13.6 mg/dL. For men and postmenopausal women, the low uric acid is 0.9~7.0 mg/dL and the high uric acid is 7.1~13.6 mg/dL.

^cCalculated by complex samples general linear model was applied, with adjusting for age, sex.

^dCalculated by complex samples general linear model was applied, with adjusting for age, sex, education, household income, drinking status, smoking status, stress awareness, average sleep time, physical activity, elevated fasting glucose, hypertension, elevated triglyceride, reduced HDL cholesterol, abdominal obesity.

Abbreviations: See Table 1.

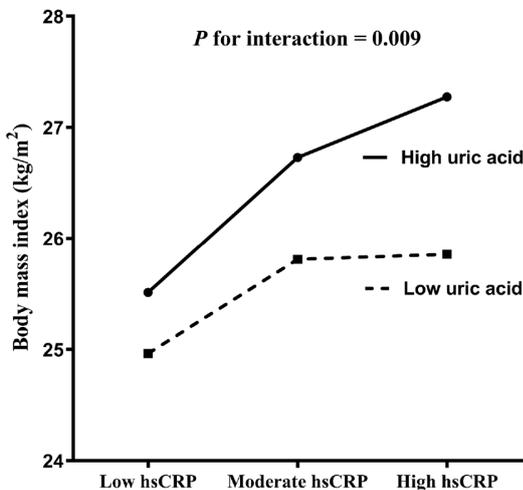


Figure 4. Interaction effect of the hsCRP and uric acid in complex samples general linear model. Adjusted for age, sex, education, household income, drinking status, smoking status, stress awareness, average sleep time, physical activity, elevated fasting glucose, hypertension, elevated triglyceride, reduced HDL cholesterol, abdominal obesity.

고찰

비만에 대한 고농도 hsCRP의 관련성 또는 고농도 요산의 관련성을 분석한 각각의 연구들은 많이 보고되었으나, 복합표본 역학 연구에서 비만을 주제로 하여 hsCRP와 요산의 상호 작용 연구는 없는 것으로 보인다. 또한, 복부 비만을 보정하여 비만에 대한 hsCRP와 요산의 상호 작용 연구라는 점에서 의미가 크다고 생각한다. 본 연구에서 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 존재하는 그룹은 다른 비교 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 BMI가 높았으며, 또한 비만에서 병적인 비만으로 단계가 높아질수록 다른 그룹에 비해 상대적으로 유병률이 높아졌다. 나이, 성별, 교

육, 가구 소득, 음주 상태, 흡연 상태, 스트레스 인식, 평균 수면 시간, 신체 활동, 증가된 공복 혈당, 고혈압, 증가된 중성지방, 증가된 HDL 콜레스테롤, 복부 비만과 같은 주요한 교란 요인을 보정하였음에도 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 존재하는 그룹은 기준 그룹보다 비만의 오즈비가 증가하였다. 특히 분석 대상이 비만(BMI≥25 kg/m²)에서의 오즈비는 1.89이었고, 심한 비만(BMI≥30 kg/m²)에서의 오즈비는 5.04이었고, 병적인 비만(BMI≥35 kg/m²)의 오즈비는 8.20이었다. 이는 BMI가 증가된 사람일수록 hsCRP와 요산의 관련성이 크다는 것을 암시한다.

일본의 96,863명의 단면적 연구(cross-sectional study)에서 요산은 복부 비만과 밀접한 관련이 있다고 보고되었다[18]. 한 연구에 따르면 과당으로 말미암은 요산 생성은 과도한 칼로리 섭취와 무관하게 지방 축적을 자극하여 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 유발한다[19]. 이는 요산이 과도한 칼로리 섭취와 무관하게 비만과 밀접한 관련이 있음을 암시한다. 중국의 9년 종단 데이터 분석(longitudinal data analysis)에서 성별과 관계없이 고농도 요산은 비만의 원인일 수 있다는 결과를 잘 보여주고 있다[20]. 특히 요산은 비만 초기에 주로 고농도로 발견되므로 비만을 조기 발견할 수 있는 강력한 도구로 알려졌다[9, 10]. 과도한 식이 습관과 좌식 생활 탓에 시간이 지남에 따라 지방세포(adipocyte)가 증가하면 부분적으로 지방세포로 인한 세포자멸사(apoptosis)가 발생하며, 이때 세포자멸사가 발생한 부위에서 조직이 재형성되기 때문에 지방 조직에서 B세포와 T세포가 증가하고 조절 T세포가 손실되면서 염증성 사이토카인과 hsCRP를 증가시킨다[21]. 지방세포의 증가는 지방 조직의 혈류 감소와 저산소 혈증을 유발하고, 이에 따라 지방 조직에 대식세포가 침윤되어 저등급 전신성 염증 유발하고 hsCRP의 농도를 증가하게 한다[22]. 한 동물 실험 연구에서 마우스의 지방

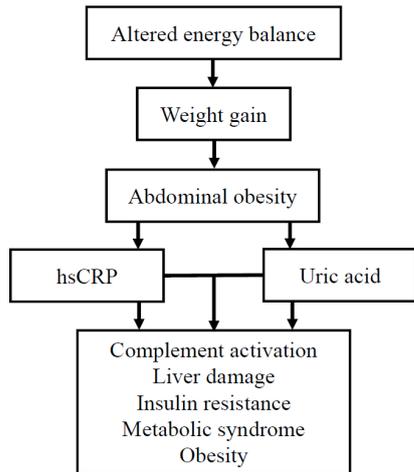


Figure 5. Interaction of hsCRP and uric acid in activating inflammatory processes leading to increased risk of obesity.

세포는 퓨린(purine)의 이화 작용이 향상하게 시켜 요산 합성을 증가시킨다고 보고되었다[23]. 이는 지방세포가 hsCRP의 증가를 유도하는 것뿐만 아니라 요산의 증가를 유도한다는 것을 암시하며 이것은 본 연구의 결과를 지지한다. 대사증후군은 비만과 밀접한 관련이 있는 복합적인 요인들이다. 비만의 위험 요인으로는 불균형한 식사, 신체활동, 수면량, 스트레스 등 건강하지 않은 생활 습관이 꼽히고 있다[2]. 특히 복부 비만의 효과를 보정하면서 hsCRP와 요산이 비만에 미치는 관련성과 상호작용을 평가하는 것이 중요하다. 또한, 복부비만은 당뇨, 고혈압, 고지혈증과의 서로 연결되는 많은 관련성이 있으므로 대사증후군의 각 요소를 보정 요소로 적용하여야 한다[24].

본 연구에서 복합표본 일반선형분석에서 연속형 변수인 BMI를 종속변수로 하여 나이, 성별을 보정한 후 hsCRP와 요산 사이의 상호 작용은 통계적으로 유의하였다(P for interaction < 0.001). 더욱이 주요한 교란 요인을 보정한 모델에서도 BMI에 대한 hsCRP와 요산 사이의 상호 작용은 통계적으로 유의하였다(P for interaction = 0.009), 이는 아마도 hsCRP와 요산이 동시에 존재할 때 비만에 대한 잠재적인 상승적 영향(synergistic effect)이 있음을 암시한다. Keenan T 등[25]에 의하면 요산과 hsCRP가 동시에 존재할 때 초기 심혈관 질환의 발생에 독립적으로 관련되었다고 결론지었다. hsCRP와 요산의 상승적 영향을 볼 수 있는 또 다른 연구에서 hsCRP와 요산의 상호의존적 관계는 초기 간손상과 관련될 수 있다고 보고하였다[26]. 일본의 한 단면적 연구에서 연구자들은 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 존재하면 대사증후군과 인슐린 저항성의 위험도를 높이는 상승적 효과가 있음을 관찰하였다[27]. 이와 같은 연구 결과들을 고려해 볼 때 아마도 hsCRP와 요산의 상호 작용은

비만과 같은 질병뿐만 아니라 관련된 다양한 질환에서도 관련될 수 있음을 시사한다. Alberts A 등[28]의 연구에서 고농도 요산은 관절에서 요산일나트륨(monosodium urate) 형태로 결정화되어 통풍을 유발시키는데, 이때 hsCRP가 요산일나트륨 결정의 표면에 결합하는 상호 작용으로 보체를 활성화한다고 보았다. 또한, 비만수술로 알려진 베리아트릭 수술(bariatric surgery) 후 많은 환자에서 hsCRP와 요산 수치가 동시에 떨어진다고 보고하고 있다[29, 30]. 종합적으로 고려할 때 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시 존재하는 것은 비만뿐만 아니라 보체 활성화 같은 염증 과정, 간손상, 인슐린 저항성, 그리고 대사증후군을 유발하는데 잠재적인 상호 작용이 아마도 존재할 수 있음을 알 수 있다(Figure 5). 그러므로 보건 또는 예방 의학 분야에서 hsCRP와 요산의 혈액 결과가 동시에 관리되어야 한다. 앞으로 비만에 대한 hsCRP와 요산의 상호 작용을 확인하기 위해 대규모 전향적인 코호트 연구(large prospective cohort study)에서 다시 분석되어야 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 국민건강영양조사를 바탕으로 한 단면적 조사연구로서 인과 관계를 설명하기 어렵다. 그러므로 이 논문은 비만에 대한 hsCRP와 요산의 관계성을 이해하는 데 초점을 두고 있다. 특히 병적인 비만(BMI ≥ 35 kg/m²)이 전체에서 차지하는 비율이 가중치를 고려하여도 1.5%밖에 되지 않으므로 앞으로 전향적 코호트 연구에서 확인되어야 할 것이다. 둘째, 국민건강영양조사에 식품과 관련된 변수를 고려하지 않았다. 그것을 보완하기 위해 증가된 공복 혈당, 증가된 중성지방, 증가된 HDL 콜레스테롤을 정의하여 식품에 대한 관련성을 보완하려 노력하였다. 앞으로 비만에 대한 hsCRP와 요산의 상호 작용을 주제로 하는 식품 연구가 필요할 것으로 판단된다. 셋째, 비만과 복부비만의 관련성에 대한 명확한 분자적인 고려를 하지 못하였다. 복부비만에서 유래하는 아디포카인(adipokine)과 hsCRP 그리고 요산의 상호 작용에 대한 연구가 필요하겠다. 본 연구에서는 복부 지방조직의 크기가 클수록 아디포카인은 많이 방출되기 때문에 간접적으로 허리둘레를 통해 아디포카인을 보정하도록 하였다. 넷째, 비만을 평가할 때 BMI로만 평가하였기 때문에 체중에 따른 근육량이 보정되지 못하였다. 또한, 근육량에 따른 요산 수치가 관련성이 있으므로 근육량에 대한 보정이 앞으로 연구에서 고려되어야 한다. 다섯째, 비만에 대한 유전적 돌연변이, 후성유전적 변화, 다양한 생활 습관 요인에 대한 데이터는 국민건강영양조사에는 없으므로 앞으로 다른 연구에서 분석되어 확인되어야 한다.

요약

제7기 국민건강영양조사 자료(2016~2018)를 이용해서 고감도 C반응성 단백(hsCRP)과 요산의 비만에 대한 위험도와 상호 작용이 있는지 알아보려고 하였다. 비만은 체질량지수(BMI)가 25 kg/m² 이상으로, 중증 비만은 BMI가 30 kg/m² 이상으로, 병적 비만은 BMI가 35 kg/m² 이상으로 정의하였다. 복합표본 다중 로지스틱 회귀분석에서 주요한 위험인자를 추가하여 보정하였음에도 불구하고 고농도의 hsCRP와 고농도의 요산이 동시에 존재하는 그룹은 기준 그룹보다 비만의 오즈비(odds ratio, OR)가 모든 단계에서 높았다(비만, OR 1.89, *P*<0.001 vs. 심한 비만, OR 5.04, *P*<0.001 vs. 병적인 비만, OR 8.20, *P*<0.001). 비만의 단계가 높아질수록 비만에 대한 hsCRP와 요산의 오즈비가 1.89에서 8.20으로 높아졌다. 이는 BMI가 증가된 참가자일수록 hsCRP와 요산의 관련성이 크다는 것을 암시한다. 더욱이, 복합표본 일반선형분석에서 주요한 교란 요인을 보정한 후 비만에 대한 hsCRP와 요산 사이의 상호 작용이 분석되었다(*P* for interaction=0.009).

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Pyo SS, Professor.

REFERENCES

- Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen Michael D, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metabolism*. 2013;17:644-656. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008>
- Kim BY, Kang SM, Kang JH, Kang SY, Kim KK, Kim KB, et al. 2020 Korean society for the study of obesity guidelines for the management of obesity in Korea. *JOMES*. 2021;30:81-92. <https://doi.org/10.7570/jomes21022>
- Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and obesity: Prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep*. 2015;4:363-370. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with c-reactive protein. *Circulation*. 2002;106:2908-2912. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000041046.32962.86>
- Dayal D, Jain H, Attri SV, Bharti B, Bhalla AK. Relationship of high sensitivity c-reactive protein levels to anthropometric and other metabolic parameters in indian children with simple overweight and obesity. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:PC05-PC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8191.4685>
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Agnoletti D, Cicero AFG, Borghi C. The impact of uric acid and hyperuricemia on cardiovascular and renal systems. *Cardiol Clin*. 2021;39:365-376. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.009>
- Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin*. 2015;31:3-7. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1087979>
- Oyama C, Takahashi T, Oyamada M, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, et al. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209:257-262. <https://doi.org/10.1620/tjem.209.257>
- Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: a study on bangladeshi adults. *PLoS One*. 2018;13:e0206850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206850>
- Oh K, Kim Y, Kweon S, Kim S, Yun S, Park S, et al. Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 20th anniversary: accomplishments and future directions. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021025. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021025>
- Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (xor) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit*. 2016;22:2501-2512. <https://doi.org/10.12659/msm.899852>
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:499-511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>
- Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. 2018 Korean society for the study of obesity guideline for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28:40-45. <https://doi.org/10.7570/jomes.2019.28.1.40>
- Chun MY. Validity and reliability of Korean version of international physical activity questionnaire short form in the elderly. *Korean J Fam Med*. 2012;33:144-151. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2012.33.3.144>
- Garrett SL, Pina-Thomas DM, Peterson KA, Benton MJ. Tracking physical activity in baccalaureate nursing students in the united states prior to graduation: a longitudinal study. *Nurse Educ Today*. 2019;80:28-33. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2019.05.038>
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2:231-237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, Nagahama S, Watanabe A, Yoshida R, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20:2. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0481-1>
- Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013;62:3307-3315. <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- Zeng J, Lawrence WR, Yang J, Tian J, Li C, Lian W, et al. Association between serum uric acid and obesity in Chinese adults: a 9-year longitudinal data analysis. *BMJ Open*. 2021;11:041919. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041919>
- Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:512-518. <https://doi.org/10.1002/oby.21003>
- Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the

- pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94:206-218. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.10.010>
23. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem.* 2013;288:27138-27149. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.485094>
 24. Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BK, Baral N, et al. Association of high-sensitivity c-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus.* 2016;5:269. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1933-y>
 25. Keenan T, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, Tota-Maharaj R, Carvalho JA, et al. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity c-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. *Am J Cardiol.* 2012;110:1787-1792. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.012>
 26. León-Pedroza JI, Escobedo G, González-Chávez A. Relationship of hyperuricemia with low density lipoprotein, liver function tests and markers of systemic inflammation in patients with morbid obesity. *Gac Med Mex.* 2017;153:S42-S50. <https://doi.org/10.24875/gmm.17000006>
 27. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Usefulness of combining serum uric acid and high-sensitivity C-reactive protein for risk stratification of patients with metabolic syndrome in community-dwelling women. *Endocrine.* 2013;44:132-139. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9912-3>
 28. Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, et al. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. *Sci Rep.* 2020;10:6391. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63318-8>
 29. Lu J, Bai Z, Chen Y, Li Y, Tang M, Wang N, et al. Effects of bariatric surgery on serum uric acid in people with obesity with or without hyperuricaemia and gout: a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:3628-3634. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa822>
 30. Lautenbach A, Stoll F, Mann O, Busch P, Huber TB, Kielstein H, et al. Long-term improvement of chronic low-grade inflammation after bariatric surgery. *Obesity Surgery.* 2021;31:2913-2920. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05315-y>