

비만이 아닌 남성에서 Framingham 위험점수와 심박동수 변이와의 관계

계명대학교 의과대학 가정의학교실

이승준 · 서영성[†] · 김대현

연구배경: 고혈압, 흡연, 당뇨, 비만 등의 심혈관계 위험인자가 심박동수 변이 감소와 관련이 있음이 보고되었다. 이에 본 연구에서는 특히 비만이 아닌 남성에서 Framingham 심혈관 위험점수에 따른 각 군과 심박동수 변이와의 관계를 알아보고자 하였다.

방법: 2004년 6월부터 2004년 8월까지 일개 대학병원 건강검진센터를 방문한 수진자 중 비만이 아닌 남성 총 323명을 대상으로 하였다. Framingham 심혈관 위험점수에 따라 세 군으로 분류하였으며, Mean Heart Rate (MHR), Standard Deviation of NN interval (SDNN), The Square Root of the Mean Squared Differences of successive NN intervals (RMSSD), Total Power (TP), Very Low Frequency (VLF), Low Frequency (LF), High Frequency (HF), LF/HF ratio를 측정하여 세 군에서의 심박동수 변이 차이를 비교하였다.

결과: Framingham 위험점수와 연령은 유의한 관련성이 있었다. 위험점수가 높은 군에서 SDNN ($P < 0.001$), RMSSD ($P = 0.001$), TP ($P = 0.008$), LF ($P = 0.024$), HF ($P = 0.003$)이 유의하게 낮았다. 다중 회귀분석 결과 위험점수를 구성하는 항목 중 흡연과 총 콜레스테롤을 제외한 모든 항목이 심박동수 변이에 영향을 주었으며 그 외에 C-반응성 단백도 독립변수로 나타났다.

결론: 심혈관 위험도가 높은 군에서 교감신경과 부교감신경 모두 조절력이 낮은 것으로 관찰되었다.

중심 단어: Framingham 위험점수, 심박동수 변이, 심혈관계 위험인자

서 론

식생활 습관이 서구화되고, 인구의 노령화가 진행됨에 따라 우리나라에서 악성 질환 다음으로 뇌혈관 질환, 심장 질환 등 심혈관 질환으로 인한 사망이 높은 비중을 차지하고 있으며 허혈성 심장 질환으로 인한 사망률은 10년 전에 비해 크게 증가하였다.¹⁾ 심혈관 질환의 위험인자로는 흡연과 고혈압, 남자 45세 이상 여자 55세 이상, 저 고밀도 지단백 콜레스테롤, 직계 가족 중 심혈관 질환의 가족력 등이 있다. Framingham 위험 점수는 심혈관 질환의 일차 예방을 위해 심혈관 질환의 주요 독립적 위험 인자인 흡연, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압과 연령에 따라 점수를 매겨, 각 위험점수의 총합으로 향후 10년동안 심혈관 질환으로 이환

될 확률을 절대 위험도로 산출하는 방법이다.²⁾

심박동수 변이란 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화를 뜻하는데, 순간적인 심박동과 RR 간격의 변동을 나타냄으로써 하나의 심장주기로부터 다음 심장주기 사이의 미세한 변화를 반영하는 개념이다.^{3,4)} 심박동수 변이의 측정은 심장에 대한 교감신경과 부교감 신경의 영향을 평가하는 비침습적 방법으로 낮은 심박동수 변이 값은 부교감 신경 활성의 감소와 교감신경 활성의 증가를 반영하고 심혈관 질환의 위험요인으로 여겨지고 있다.^{5,6)}

심박동수 변이분석법에는 시간 범위 분석(time domain analysis)과, 주파수 범위 분석(frequency domain analysis)이 있으며, 시간 범위 분석에는 부교감 신경조절을 반영하는 the Square Root of the Mean Squared Differences of successive NN intervals (RMSSD)와 심장 질환에 있어 중요한 예후 정보를 보여주는 Standard Deviation of NN interval (SDNN)이 있다.^{5,7)} 주파수 범위 분석은 RR간격으로부터 계산된 심박동수 변화가 푸리에 변환을 통한 것으로 교감 신경과 부교감 신경 간 구분을 하는데 쓰인다. 주파수 범위 분석을 거치게 되면 Very Low Frequency (VLF), Low

접수일: 2005년 8월 29일, 승인일: 2008년 4월 3일

[†]교신저자: 서영성

Tel: 053-250-7263, Fax: 053-250-7071

E-mail: yseo@dsmc.or.kr

Frequency (LF), High Frequency (HF), Total Power (TP) 등의 다양한 값을 구할 수 있다. TP는 자율신경 활성도를 나타내고, VLF는 교감신경에 대한 부가적인 정보를 제공하고, LF는 압수용체(baroreceptor)의 영향을 받는 것으로 교감 신경계와 부교감 신경계의 활동을 동시에 반영하는 것으로 주로 교감 신경계를 대표하는 값으로 알려져 있고, HF는 주로 부교감 신경계를 대표하는 값으로 알려져 있다. 이전은 있지만 LF/HF 비는 교감-부교감 신경간 균형을 반영하는 것으로 보인다.⁸⁻¹⁰⁾

본 연구에서는 건강검진 수진자중 특히 비만이 아닌 남성에서 Framingham 심혈관 위험점수에 따라 나뉘어진 위험군²⁾과 심박동수 변이와의 상관 관계를 알아보려고 하였으며, Framingham 위험점수를 구성하는 항목 외에 심박동수 변이에 영향을 주는 다른 요인들을 알아보려고 하였다.

방 법

1. 연구대상

2004년 6월부터 2004년 8월까지 대구 일개 대학병원 건강검진센터를 방문한 수진자 1,260명 중 Framingham 위험점수에 영향을 줄 수 있는 심혈관계 질환자나 뇌 질환자 그 외에 악성종양환자, 심박동수 변이에 영향을 줄 수 있는 비만 환자(BMI ≥ 25 kg/m²), 제2형 당뇨병 환자 등을 제외한 비만이 아닌 남성 총 323명을 대상으로 하였다. 또한 이전에 당뇨병으로 진단받지 않았더라도 건강 검진상 공복시 혈당 126 mg/dl 이상인 자도 제외되었다.

2. 연구방법

1) **신체계측:** 대상자의 신장 및 체중은 신장-체중 자동측정계(FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하였고, 체질량 지수(Body mass index, BMI)는 체중(kg)/(신장(m))²로 계산하였다. 허리 둘레는 편안하게 선 자세에서 배꼽 부위에서 측정하였고 엉덩이 둘레는 엉덩이 부위 중 가장 큰 곳에서 측정하였으며, 허리 엉덩이 둘레비(waist to hip ration, WHR)를 계산하였다. 심박동수 변이는 측정 시 충분한 공복 시간과 검사 2-3시간전 카페인을 섭취하지 않은 상태에서 적절한 실내조명과 쾌적한 실내온도를 가지며 소음이 차단된 실험실에서 의자에 앉은 자세로 눈을 감지 않고 BEM-5000 Medicore 분석기를 이용하여 5분간 측정하여, MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF ratio 값을 구하였다.

2) **혈액검사:** 12시간 이상 금식을 한 후 채혈하여 총 콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀

Table 1. Risk groups classification.

Risk group*	Hard CHD [†]	Total CHD [‡]
Group 3	> 20% (CHD Risk Equivalent)	> 25% (CHD Risk Equivalent)
Group 2	10-20%	15-25%
Group 1	< 10%	< 15%

*Approximate equivalency of subcategories of Hard and Total CHD according to Framingham risk scoring (modified from Wilson at al.), [†]Hard CHD endpoints: myocardial infarction+CHD death, [‡]Total CHD endpoints: myocardial infarction+CHD death+coronary insufficiency(unstable angina)+angina pectoris.

도 지단백 콜레스테롤, 혈당, 혈중 요산, C-반응성 단백을 측정하였다.

3) **위험점수 산출 및 군 설정:** Wilson 등¹¹⁾에 의한 Framingham 데이터 베이스에 따라 나이, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압, 흡연 등의 위험 인자들로 Framingham 위험점수를 산출하였고 NCEP-ATP-III에 따라 위험요인이 두가지 이상인 군을 Hard coronary heart disease (CHD), 그렇지 않은 군을 Total CHD로 적용하여 Hard CHD < 10%이거나 Total CHD < 15%인 군, Hard CHD 10-20%, Total CHD 15-25%인 군, Hard CHD > 20%, Total CHD > 25%인 군으로 각각 나누었다 (표 1).^{2,12)}

3. 통계분석

위험군과 위험인자들의 빈도와 평균값을 비교하기 위하여 One-way ANOVA와 Kruskal-Wallis test를 이용하였고 Framingham 위험 점수를 구성하는 위험 인자들 외의 요인들과 심박동수 변이와의 관계를 보기 위해 다중회귀 분석을 이용하였다. 분석은 SPSS 12.0을 이용하였고 유의 수준은 P value 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

총 대상자는 323명으로 각 군 사이에 BMI, 허리둘레, 체지방률의 차이는 없었다. 1군은 245명, 2군은 67명, 3군은 11명이었다. 1군에서 2군, 3군으로 갈수록 연령, 흡연률, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복시 혈당, 허리 엉덩이 둘레비, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방에 차이가 있었다(P < 0.05) (표 2).

Table 2. General characteristics of subjects of risk groups.

	Group 1 (n=245)	Group 2 (n=67)	Group 3 (n=11)	P value
Mean age (years)	42.2±8.3	54.1±8.9	59.9±8.5	<0.001
Smoking [n (%)]	Nonsmoker	14 (20.9)	2 (18.2)	<0.001
	Current smoker	83 (33.9)	53 (79.1)	
BMI (kg/m ²)	22.4±1.8	22.3±1.8	22.4±1.7	0.860
FBS (mg/dl)	89.9±8.7	91.9±11.7	99.3±13.3	0.003
WC (cm)	78.2±5.8	79.2±6.6	81.8±3.9	0.078
Systolic BP (mmHg)	119.8±13.4	126.1±20.3	143.4±17.9	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	75.1±9.6	78.7±14.0	86.7±11.1	<0.001
TC (mg/dl)	186.3±36.3	200.3±33.8	211.1±32.7	0.003
HDL-C (mg/dl)	49.9±12.1	44.9±9.2	40.6±4.8	0.001
LDL-C (mg/dl)	110.4±30.6	122.4±37.6	120.3±29.8	0.021
TG (mg/dl)	129.9±111.8	164.9±86.0	261.9±141.8	<0.001
CRP (mg/dl)	0.157±1.165	0.144±0.306	0.470±0.843	0.570
Uric acid (mg/dl)	5.87±1.04	6.17±1.48	6.49±0.98	0.049

Data are mean±S.D except smoking is frequency, P value by oneway-ANOVA except smoking by χ^2 test and TG, CRP by Kruskal-Wallis test. BMI: body mass index, FBS: fasting blood sugar, WC: waist circumference, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, CRP: C-reactive protein.

Table 3. Heart rate variability of subjects of risk groups.

HRV parameters	Group 1 (n=245)	Group 2 (n=67)	Group 3 (n=11)	P value
Mean HRT (bpm)	66.2±9.4	66.1±8.7	70.9±12.6	0.261
SDNN (msec)	39.0±14.6	32.2±11.1	25.1±12.1	<0.001
RMSSD (msec)	31.2±18.8	24.5±11.3	16.2±8.0	0.001
TP (msec ²)	1198.0±1012.6	864.4±777.6	537.3±713.1	0.008
VLF (msec ²)	576.8±562.6	483.2±529.8	274.4±382.8	0.111
LF (msec ²)	384.4±449.7	251.6±362.9	180.7±279.2	0.024
HF (msec ²)	246.0±256.0	152.4±147.5	82.3±75.1	0.003
LF/HF ratio	2.5±3.9	2.2±1.8	1.8±1.4	0.325

Data are mean±S.D. P value by oneway-ANOVA except TP, VLF, LF, HF, LF/HF ratio by Kruskal-Wallis test. MHR: mean heart rate, SDNN: standard deviation of NN interval, RMSSD: the square root of mean squared differences of successive NN intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency.

2. Framingham 위험 점수에 의한 군 간의 심박동 수 변이 비교

Framingham 위험점수가 높은 군으로 갈수록 SDNN (P <0.001), RMSSD (P=0.001), TP (P=0.008), LF (P=0.024), HF (P=0.003)가 유의하게 감소하였고, MHR (P=0.261), VLF (P=0.111), LF/HF ratio (P=0.325)에는 유의한 차이가 없었다(표 3).

3. Framingham 위험 점수 구성 항목 외 심박동수 변이에 영향을 미치는 인자

BMI, 공복혈당, 허리둘레, 이완기 혈압, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 요산 등을 보정한 후 Framingham 위험 점수를 구성하는 항목 중 흡연과 총 콜레스테롤을 제외한 연령, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압이 심박동수 변이에 영향을 주는 독립변수로 나타났으며 그 외에도 심혈관 질환과 연관성이 있다고 알려진 C-반응성 단백질 심박동수 변이에 영향을 미쳤다. 특히 연령은 RMSSD, SDNN, TP, LF, HF를 설명해주는 독립변수였

Table 4. Regression results of Framingham risk factors and CRP as predictors and HRV parameters as dependent variables.

Dependent variables	B								
	MHR (bpm)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	TP (ms ²)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF ratio	
Age (year)		-0.521	-0.341	-29.938	-12.797	-11.441	-5.754		
Smoking status									
Systolic BP (mmHg)	0.142		-0.157				-1.710		
TC (mg/dl)									
HDL-C (mg/dl)									3.43E-0.2
CRP (mg/dl)	2.043	-1.500							0.653
R ²	0.107	0.159	0.067	0.096	0.054	0.071	0.081	0.038	

B: parameter estimate, P value by multiple regression analysis. Only the values of significant (P<0.001) predictors are present. MHR: mean heart rate, SDNN: standard deviation of NN interval, RMSSD: the square root of mean squared differences of successive NN intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, CRP: C-reactive protein.

다(표 4).

고찰

Framingham 위험 점수는 처음에는 30세 이상의 백인 남성에게 있어 10년간의 심혈관 질환 위험을 평가하기 위해 고안되었다.¹³⁾ 하지만 최근에는 여러 다른 인종에도 널리 쓰이고 있으며, 젊은 연령은 나이가 들수록 위험요인이 변화될 가능성이 높기 때문에, 노인층에 유용하다는 이전의 평가와는 달리 젊은 층에도 심혈관 질환을 평가하기 위해 쓰일 수 있다고 보고되고 있다.¹⁴⁾

심혈관 질환의 주요 독립 위험인자로는 고혈압, 흡연, 저밀도 또는 고밀도 지단백 콜레스테롤, 심혈관 질환의 가족력, 고연령 등이 있으며, C-반응성 단백질의 상승이 심혈관 질환의 위험을 높인다는 보고가 있다.¹⁵⁾ 또한 최근 연구에서 개발도상국 국가에서의 대사증후군 유병율의 증가 및 심혈관계 질환과 고요산혈증의 관련성에 관한 연구도 발표되고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ NCEP-ATP-III에서는 2개 이상의 위험요인을 가진 자를 심근경색이나 심혈관 질환에 의한 사망이 발생할 위험성이 높은 Hard CHD로 분류하여 Framingham 위험점수가 20%를 초과할 시 심혈관 질환에 준하고, 10-20% 사이를 borderline으로 하여 두 군에서는 저밀도 지단백 콜레스테롤을 낮추는 치료를 집중적으로 해야 한다고 했다.²⁾ 또한 심근경색이나 심혈관질환에 의한 사망 외에 협심증을 예측할 수 있는 기존의 Total CHD를 같이 적용하여 Total CHD의 경우 25%를 초과할 시 심혈관 질환에 준한다 하였다.

심박동수 변이가 심혈관 질환과 연관성이 있다는 것은 많이 보고되었다. Curtis와 O'Keefe¹⁹⁾는 안정시 심박동

수의 증가가 심혈관계 질환의 발병과 사망의 위험인자라고 하였으며, 교감신경계 활성화도 증가 및 부교감 신경계 활성화도 감소가 심혈관 질환의 위험을 높인다고 하였다. Kleiger 등²⁰⁻²²⁾은 시간 범위 분석의 감소가 협심증 환자와 심근경색 환자에서 불량한 예후를 의미하는 것과 연관있다고 하였다. 심박동수 변이가 연령과 성별에 따라 다르다는 보고도 있다. Antelmi 등²³⁻²⁶⁾은 연령이 높아질수록 시간 범위 분석(time domain analysis)과 주파수 범위 분석(frequent domain analysis) 모두에서 심박동수 변이가 감소한다고 하였으며, 남성에 있어서는 LF가 높고 여성에 있어서는 HF가 높다고 하였다. 많은 논문에서 당뇨병 환자의 신경병증이 무증상 심근경색, 심혈관 질환에 의한 사망과 관계있다고 하였고 이런 당뇨병 환자에서 심박동수 변이가 감소되는 것은 교감신경계의 활성화와 부교감 신경계의 불활성을 의미한다고 하였다.^{27,28)}

본 연구에서는 비만이 아닌 남성에서 Framingham 위험 점수에 의해 분류한 세 군의 심박동수 변이를 측정하였다. 1군에서 2군, 3군으로 갈수록 향후 10년간 심혈관 위험도가 높았으며 그에 따라 심박동수 변이도 감소하였다. 또한 Framingham 위험 점수를 구성하는 연령, 흡연, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압, 총 콜레스테롤 및 심박동수 변이에 영향을 미친다고 알려진 요인들 중 저밀도 지단백 콜레스테롤, 혈당과 심혈관계 질환과 연관을 가지는 C-반응성 단백질, 요산 등을 독립변수로 하고 MHR, SDNN, RMSSD, TP, LF, HF, LF/HF ratio를 종속변수로 하여 다중 회귀분석을 하여 위험점수를 구성하는 항목 중 흡연과 총 콜레스테롤을 제외한 연령, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압이 심박동수 변이에 영향을 주는 독립변수로 나타났으며 그 외에 C-반응성

단백도 영향을 주는 독립변수이었다.

결론적으로 심박동수 변이의 구성요소 중 SDNN, RMSSD, TP, LF와 HF가 감소하는 것으로 보아 심혈관 위험도가 커질수록 교감신경과 부교감신경 모두 조절력이 감소됨을 알 수 있었고 Framingham 위험점수가 높은 10년간 심혈관 위험도가 높은 사람일수록 저밀도 지단백 콜레스테롤을 치료하는 과정 중 심박동수 변이를 통한 자율신경계 평가를 정기적으로 시행함으로써 심혈관 질환 위험도의 추적검사라도 심박동수 변이를 이용할 수 있을 것이라 생각된다.

본 연구의 제한점은, 연구 대상군이 일개 대학병원 건강검진 센터에 내원한 수검자에 국한되어 전체 인구를 대별하는 데에는 한계가 있다는 것과 실험군의 표본수가 적었다는 점, 대상자가 남성에 국한된 점, 심혈관계 질환에 영향을 줄 수 있는 가족력, 운동력, 약물(베타차단제, 이뇨제 등), 생활환경, 스트레스 등의 요인을 고려하지 못한 점 등을 들 수 있겠다. 앞으로 이러한 점을 보완하여 보다 잘 선택된 대상에 대한 더 큰 규모의 연구가 필요할 것이다.

ABSTRACTS

The Relationship of Framingham Risk Score and Heart Rate Variability in Non-obese Males

Seung-Jun Lee, M.D., Young-Sung Suh, M.D., Dae-Hyun Kim, M.D.

Department of Family Medicine, Keimyung University in College of Medicine, Deagu, Korea

Background: It has been reported that cardiovascular factors such as hypertension, smoking, diabetes and obesity are related to decrease in heart rate variability (HRV). This study purposed to examine the association of HRV with Framingham risk score in non-obese males and the affecting factors of HRV.

Methods: The study was carried out in 323 males who visited a health care center from June to August, 2004, None had previous cardiovascular and cerebral diseases, diabetes, or obesity (BMI ≥ 25 kg/m²). The subjects were divided into three groups by Framingham risk score and we compared the means of HRV parameters including the Mean Heart Rate (MHR), Standard Deviation of NN interval (SDNN), the Square Root of the Mean Squared Differences of successive NN intervals (RMSSD), Total

Power (TP), Very Low Frequency (VLF), Low Frequency (LF), High Frequency (HF), and LF/HF ratio in these three groups.

Results: There were significant differences among the groups by age. Among HRV parameters, SDNN (P < 0.001), RMSSD (P=0.001), TP (P=0.008), LF (P=0.024), and HF (P=0.003) are inversely associated with the risk score group. Multiple regression analysis revealed age, systolic blood pressure and C-reactive protein as independent explanatory variables of HRV.

Conclusion: SDNN, RMSSD, TP, LF and HF were decreased in the higher risk group, we can suggest that autonomic function is impaired as the cardiovascular risk increases. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:330-335)

Key words: Framingham risk score, HRV, cardiovascular risk factors

참 고 문 헌

1. 통계청: 2003년 사망원인 통계연보. 2004.
2. 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;285:2486-96.
3. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 1985;248(1 Pt2):H151-3.
4. Task force of european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability-standard of measurement, physiological interpretation, and clinica use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart J 1996;17(3):354-81.
5. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. Am Heart J 2000;140(Suppl 4):77-83.
6. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59(4): 256-62.
7. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurement of heart rate variability. Cardiol Clin 1992; 10(3):487-98.

8. Lindqvist A. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. *Acta Physiol Scand* 1990;588(Suppl): 1-107.
9. Cacioppo JT, Berntson GG, Binkley PF, Quigley KS, Uchino BN, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. II. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology* 1994;31(6):586-98.
10. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):482-92.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18): 1837-47.
12. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21): 2413-46.
13. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286(2):180-7.
14. Kieleyka L, Urbina EM, Tang R, Bond MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa heart study. *Atherosclerosis* 2003;170(1):125-30.
15. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813-8.
16. Lin KC, Tsao HM, Chen CH, Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1152-8.
17. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka health survey. *J Hypertens* 2001;19(7):1209-15.
18. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4:9.
19. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77(1):45-54.
20. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59(4): 256-62.
21. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):714-7.
22. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103(16):2072-7.
23. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93(3): 381-5.
24. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):593-601.
25. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998;19(9):1334-41.
26. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(7): 1936-43.
27. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86(3):309-12.
28. Osterhues HH, Grossmann G, Kochs M, Hombach V. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 1998;21(1):24-30.