

学位論文（博士）

高血圧症合併および非合併の脂質異常症例における
高尿酸血症と血中遊離アミノ酸濃度変化との関係

氏名 渡邊 利絵

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻

公衆衛生学・予防医学講座

令和6年12月

目次

1. 要旨	1.
2. 研究の背景と目的	1.
3. 方法	
(1) 研究デザインと対象	2.
(2) 方法	3.
(3) 解析	4.
(4) 倫理的配慮	4.
4. 結果	4.
5. 考察	6.
6. 結語	9.
7. 謝辞	9.
8. 参考文献	10.

1. 要旨

脂質異常症 (DL) 及び高血圧症合併脂質異常症 (DH) における血清遊離アミノ酸 (PFAAs) と高尿酸血症 (HU) の関係解明を目的とした。

日本人被検者を対象とした横断研究で、健康人 (n=1311; HU, n=57), DL (n=1483; HU, n=219), DH (n=1159; HU, n=237) の PFAAs と尿酸値を測定した。

全ての群において、ほとんどの PFAAs が HU の有無により有意に異なっていた ($p < 0.05$ から 0.001)。調整ロジスティック回帰分析では、すべての群で一貫して特定のアミノ酸が高尿酸血症と正または負の関連を示した。脂質異常症のグループでは Ala、Trp および Tyr が、高血圧症合併脂質異常症グループでは同様に Cit、Glu が有意に高尿酸血症と正の関連を示した。反対に、健康人の Thr と、高血圧症合併脂質異常症の Glu は高尿酸血症と負の関連を示した。

この研究は、高血圧症合併の有無いずれにおいても脂質異常症では血中遊離アミノ酸プロファイルの違いと高尿酸血症に特有の関連があることを解明した。病態生理学的な観点で有意義であるとともに、臨床において血中遊離アミノ酸を疾病バイオマーカーとみなす、もしくは治療介入のターゲットとする可能性を示唆するものである。

2. 研究の背景と目的

脂質異常症は血清脂質値の上昇に特徴づけられ、心血管疾患の危険因子である。罹患率と死亡率は有意な疾病負荷であり、年間 1700 万人という膨大な死亡者数が報告されている [1, 2]。過去 30 年間で男性も女性も世界的に罹患率は上昇し警報レベルに達している [3, 4]。高血圧症は全世界で 1 億 3000 万人を超える規模の心血管疾患による成人早期死亡をもたらしている [5]。高血圧症もまた DL の一次合併症と認識されている [6]。コホート研究報告により、DL が高血圧症を続発する強いエビデンス が示されており [6, 7]、DL および高血圧症合併 DL (DH) 双方が CVD の共同危険因子である [8]。1960 年代に発表されたフラミンガム・ハート・スタディを筆頭として、早期探知と管理のためにはバイオマーカーの可能性を持つものをさらに研究する必要性が強調されている。

人体において生体恒常性の下で個別のアミノ酸は複雑多様な代謝・生化学経路を担っている [9]。最近の研究により脂質異常症と高血圧症を含めた生活習慣病の個体において循環しているアミノ酸濃度、特に血漿中の遊離アミノ酸 (PFAAs) の破綻が明らかになった [10, 11]。

これら PFAAs 変化は DL と DH の病因におけるそれらの潜在的な役割を示唆しており、疾患進展の予測因子および探知や治療介入に際しての反応モニタリング

のバイオマーカーとして期待できる。さらに最近の論文によれば尿酸 (UA) 濃度上昇で特徴づけられる高尿酸血症 (HU) が DL と高血圧症に関連する独立した危険因子であると突き止められた[12, 13]。1960 年代のポリネシア人を対象とした Prior らの研究のように創始期の研究では高トリグリセライド血症や高血圧症、糖尿病との関係が着目され、これらの病態における循環中のアミノ酸の役割は不明なままであった[14]。アミノ酸代謝変化と UA 上昇間の相互作用をアミノ-尿酸相互作用として強調する非常に興味深い視点が提唱された[15]。この観点からアミノ酸濃度変化と HU の組み合わせが DL, DH 双方の病因に含まれると位置づけることができよう。したがって PFAAs と HU の潜在的な関係を評価することは、DL と DH において相当な重要性を持つといえる。

このような関係を解明することにより、対象を絞った予防方法のみならず両方の病態に対する診断・管理戦略の進展を促進し、病態生理学的に価値のある見識を提供するかもしれない。それにもかかわらず、現代にこのような重大な認識ギャップの存在とそこに取り組む研究の緊急性が強調されているものの PFAAs 変化と HU, DL 及び DH 双方の錯綜した関係について完全には解明されていない。加齢や生活習慣の変化といった要因に基づき、世界的に DL と高血圧症は健康課題として重みが増していることを踏まえ、DL および DH における PFAAs と HU の微妙な関係を解明するニーズは喫緊のものとなりつつある。

以上を踏まえ、この横断的研究は DL および DH において HU を伴うものと伴わないものの間に存在する PFAA 濃度の不均衡を研究することが第一目的である。さらに我々は DL および DH において潜在的に関連する交絡因子を調整し、個々の PFAA と HU 間の変化に何らかの関係が存在することを解明し明らかにすることを狙った。

3. 対象と方法

(1) 研究デザインと対象

この研究では我々は日本の島根県で、2009 年から 2011 年の間に行われた年次健康診査の既に報告済みである横断研究データに基づく二次分析を行った[15]。

ワークフロー模式図を図 1. に示す。

もとの研究は様々な健診センターで実施された年次健康診査の被検者 8589 人で構成される。最初に我々はこのプールから 3207 人の DL と診断された者のコホートを認定した。その後、空腹時血糖 (FPG) が 126mg/dL、又はヘモグロビン A1c (HbA1c) 6.5%以上、および/または糖尿病治療薬を使用している者として定義される糖尿病合併者 (n=253) を除外した。残りの 2954 名のうち 312 名は FPG データが欠損しており除外した。総計 2642 名の DL 被検者が最終的な対象とみなされた。そのうち 1483 名は DL 単独群、1159 名は DH 群となった。選ばれた被

検者はがんや腎不全といった重篤な健康上の問題を有しなかった。加えて元のコホートから、収縮期血圧 (SBP) 拡張期血圧 (DBP) それぞれ 120mmHg 未満と 80mmHg 未満で何ら既知の疾患がない者も、見かけ上の健康者対照群として 1311 名ほど選び抜いた。

(2) 方法

(2) - 1. 血液検体の収集と保管

一晚 8 時間の絶食後に被検者を座らせた状態で肘静脈から静脈血を採取した。エチレンジアミンテトラアセチル酸採血管 (テルモ 東京 日本) に静脈血 5 mL を採取し直ちに約 15 分間氷冷した。引き続いて採血管を 4℃ に保ち 3000rpm で 15 分遠心分離した。血漿は試験管に分離されアミノ酸分析が行われるまでの間 2 週間から 2 か月にわたって -80℃ で保存された。

(2) - 2. アミノ酸定量と生化学的検査

この研究では我々は PFAAs すべての濃度 ($\mu\text{mol/L}$) を他でも記載されているプロトコルを用いて実施した[16]。端的に言えば血漿サンプルはアセトニトリル (最終濃度 80%) を用いて除蛋白し、3-アミノピリジルNヒドロキシサクシニミジルカルバメート (APDSTAG™ Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan) を用いてプレカラム誘導体化した。続いて PFAA 濃度をきわめて精密に測定できる、液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレーイオン化・質量分析 (HPLC - ESI - MS) で定量した。HPLC 分析は Shim-pack UF-Amino column (C18 reverse phase column, 島津製作所、京都、日本) を用いて行われた。我々は 20 種類のアミノ酸すべて: アラニン (Ala)、アルギニン (Arg)、アスパラギン (Asn)、シトルリン (Cit)、グルタミン (Glu)、グルタミン酸 (Gla)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、リジン (Lys)、メチオニン (Met)、オルニチン (Orn)、フェニルアラニン (Phe)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、スレオニン (Thr)、トリプトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、バリン (Val) の濃度を評価した。FPG と HbA1c はそれぞれヘキシキナーゼ法とラテックス凝集免疫法で測定した。血漿中の高比重リポ蛋白コレステロール (HDL)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL)、中性脂肪 (TG) 濃度測定には酵素法を用いた。血漿 UA は、L-type UA.M Kit (Wako Pure Chemical Industries Ltd. Osaka, Japan) を用いてウリカーゼ HMMPS 法で測定した。

(2) - 3. 臨床評価

DL は LDLC140mg/dL 以上、HDL40mg/dL 未満、TG150mg/dL 以上、及び・又は脂質異常症治療薬の投与を受けている者と定義した。

高血圧症は SBP140mmHg 以上、DBP90mmHg 以上、及び・又は降圧薬の使用例と定

義した。HU は既存の論文に倣い、血漿 UA が男性 7mg/dL 以上、女性 6mg/dL 以上と定義した[17, 18]。

検査当日は、有資格スタッフが被検者を座位として血圧測定（収縮期及び拡張期双方）を行った。血圧測定の推奨ガイドラインに従って被検者の上腕は心臓の高さに保ち非侵襲的な自動血圧測定機器でおこなった[19]。

（3）統計学的解析

連続変数は中央値と四分位範囲（IQR）であらわした。グループ間の人口統計学的差異や臨床的数値の差は、2 つの独立したサンプルについては Mann-Whitney の U テストを、k - 独立サンプルについては Kruskal-Wallis テストを用いて評価した。多重比較には Bonferroni の補正を適用した。カテゴリ変数は χ^2 乗検定を用いて分析した。我々はすべてのグループにおいてロジスティック回帰分析を用い個別の PFAA s と結果変数（HU）について調べた。重要な人口統計学的属性の変数に対してのみ（第 1 のモデル）と、人口統計学的及び臨床的変数に対して（第 2 モデル）、ロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析にあたっては、すべてのアミノ酸濃度について男女別に、1 IQR の倍数として換算した。個々のアミノ酸についてオッズ比に加え 95% 信頼区間（CI）と p 値の結果を算出した。分析は匿名化データを用いて実施した。統計学的分析はウィンドウズの SPSS バージョン 22（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。すべて両側検定、有意水準は $p < 0.05$ とした。

（4）倫理的配慮

この研究はヘルシンキ宣言に基づき実施した。すべての研究参加者に研究プロトコルの詳細について口頭説明が行われ、書面をもってインフォームドコンセントが得られた。研究プロトコルは島根大学（20100129-3）及び山口大学（H25-26-2）両機関の倫理審査委員会で承認された。

4. 結果

総数 1311 名の健康人コントロール例（男性 463 人、女性 848 人）と、2642 人の DL 例（男性 1345 人、女性 1297 人）から収集されたデータがこの研究の最終分析に含まれた（図 1.）。DL 例中 1483 人（男性 751 人、女性 732 人）は非高血圧症、1159 例（男性 594 人、女性 565 人）は高血圧症であった。健康群、DL、DH の 3 グループ間ですべての人口統計学的変数も臨床的変数も有意差を認めた（Kruskal-Wallis テスト、 $p < 0.001$ ）。総じて DL および DH 患者群と比較して健康群は若く BMI が低かった。反対に患者両群は健康群と比べ

FPG, HbA1c, LDLC, TG, SBP, DBP, UA いずれも高値を示した。対照的に、HDLC 値は両患者群で低かった。

この研究では各 3 グループ内で人口統計学的及び臨床的変数を HU の有無により比較し、表 1 に示した。人口統計学的変数は、健康群の年齢を除き、すべてのグループにおいて HU の有無により有意差を認めた。DL, DH 両群において HU は非 HU よりも比較的若かった。

一方で、臨床的変数の大半は DL, DH 両群において HU の有無で有意差を示した。すなわち HDLC を除き HU では全体的に高値であった。HDLC は HU で低値であった。(Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$ ないし 0.001) 健康群では TG だけが有意差を示した、即ち HU では非 HU と比べて高かった。(Mann-Whitney U-test, $p < 0.005$)

表 2 に示すように、Ala, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Tyr, Val は 3 群すべてにおいて HU で有意に高かった (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$ ないし 0.001)。さらに Met, Trp 濃度は DL, DH 両群で HU では上昇しており (Mann-Whitney U-test, $p < 0.001$)、Thr 濃度は DH 群の HU だけが高かった (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$)。反対に Ser 濃度は 3 群を通じて HU で有意な低下が観察された (Mann-Whitney U-test, $p < 0.001$)。加えて DL 群では Cit, Gln, Gly の著名な低下が HU で記録され、DH 群において後の Gln, Gly は著名に低下を認めた (Mann-Whitney U-test, $p < 0.01$ ないし 0.001)。DL の高血圧合併又は非合併における PFAAs と UA 値上昇の関連の明確なパターンを特定する目的で、我々は各グループの事例において重要な潜在的に交絡をきたす人口動態統計学的変数を調整 (モデル I) さらに人口動態統計変数と臨床的変数両方を調整 (モデル II) した重回帰分析を行った。

総じて両モデルとも 3 群でアミノ酸と HU との間に一貫した関連を示した (表 3 及び 4)。

人口統計学的変数と臨床的変数を調整したのち (モデル II) PFAAs 間、分枝鎖アミノ酸 (BCAAs, 例えば Ile, Leu, Val) と HU は 3 群すべてにおいて有意に正の関連を示した [OR 1.32 ないし 1.68, 95%CI 下限値 1.02-1.18 上限値 1.65-2.24, $p < 0.05$ ないし 0.001]。さらに Ala および芳香族アミノ酸 (AAAs, 例 Phe, Trp, Tyr) は DL 群の HU と有意に正の関連を示した [OR 1.23 ないし 1.48, 95%CI 下限値 1.02-1.18 上限値 1.48-1.85, $p < 0.05$ ないし 0.001]、同じく Cit, Glu, Phe は DH 群で同様の関連を示した。[OR 1.24 ないし 1.39, 95%CI 下限値 1.02-1.16 上限値 1.50-1.67, $p < 0.05$ ないし 0.001]。しかし、Phe と HU の正の関連は DH 群で DL 群に比べより強く表れた。(それぞれ $p < 0.001$ と $p = 0.030$)

反対に Ser はすべての群で HU と有意な負の関連を呈した。[OR 0.44 ないし 0.75, 95%CI 下限値 0.28-0.61 上限値 0.69-0.93, $p < 0.01$ ないし 0.001] 加えて

健康群の、Thr[OR 0.66, 95%CI 下限値 0.45 上限値 0.96、 $p<0.05$]、DL 群の Gln, Gly[OR 0.78 と 0.74, 95%CI 下限値 0.64 と 0.60 上限値 0.95 と 0.92、 $p<0.05$ と 0.01]、DH 群の Gly [OR 0.82, 95%CI 下限値 0.68 上限値 1.00、 $p<0.05$]は HU と有意な負の関連を示した。しかし、HU と Gly の負の関連は DH 群に比べ DL 群で強く表れていた (それぞれ $p<0.01$, $P=0.046$)。

5. 考察

この研究の結果は、外見上は健康な対照群と脂質異常症で高血圧症合併群及び非合併群を比較し PFAA レベル変化と HU の関係を調べることにより、錯綜したこれらの関係に光を当てるものといえる。我々の知見は両状態を修飾する HU と特定の PFAAs に確固たる関係があることを示した。

我々の研究は脂質異常症の患者において FPG や HbA1c が高血圧症とは関係なく高値になることを明らかにした。これらの所見は脂質異常症がブドウ糖代謝障害の危険因子であることを特定した既存の研究に倣うものでもある[20]。インスリン抵抗性はしばしば DL で見られ、血糖上昇をきたし、さらなる脂質異常を加速し代謝異常の悪循環を形成する。

我々の研究で脂質異常症患者は、CVD に対し保護的作用のある脂質分画 HDLC が低値を示した[21]。DL における HDLC レベル低下は脂質クリアランスを阻害しアテローム形成過程を促進し、さらなる心血管系リスクを加速する。加えて我々の研究により脂質異常症患者は健康コントロールに比べ UA 高値であることが判明した。この所見は、UA 値の上昇は DL、高血圧症、インスリン抵抗性を含むメタボリック症候群と既に結びついているとする既出の文献にも合致する[22]。高血圧症と DL はしばしば共存し、相乗的に心血管系疾患の罹患率と死亡率に寄与する[23]。血圧上昇は DL によって始まった血管損傷を悪化させ心血管系合併症リスクを増加させる。

我々の研究では HU の有無による年齢の有意差は健康例において認めず、DL 群と DH 群で年齢差が観察されたことと対照的な結果となった。見かけ上健康な者では DL 及び若しくは高血圧症のある者と比べて年齢に関係した代謝変化が目立った役割を殆ど果たしていないことを示唆するかもしれない。反対に若年齢は DL と DH の両群で HU と有意に関連しており、これまでの HU と加齢を紐づけた研究による知見とは対照的であった[24]。この乖離は脂質異常症の集団における特異的なメカニズムの存在を示唆し得る。

健康群の TG は、HU の有無により有意差があった唯一の臨床的変数である。これは TG 値の上昇がプリン代謝の増強の可能性を通して UA 生成増加に関与するとする先行文献と合致する[25]。一方で DL 単独群と DH 群では、臨床的パラメーターのほとんどが HU の有無により有意差を示した。これらの結果は、DL と高

血圧症が、この研究で調査した臨床的変数値の変化を含めた代謝変化と密接に関連していることを示唆した先行知見に並ぶものである[26]。

さらに、DL および DH 患者群における HU 有無間で観察された臨床的パラメータの差は、脂質代謝と UA 生体恒常性の相互作用を強調するものである[27]。HU の個々の対象は、調査した 3 群比較においていくつかのアミノ酸濃度の上昇とその他の下降を示した。これらの所見は HU 状態の下では多数のアミノ酸濃度変化が示唆される、という先行研究に並ぶものである[14, 28-30]。HU 有無の対象間で観察された PFAA レベル変化を考慮すると、HU の存在が特定のアミノ酸濃度上昇と他のアミノ酸濃度下降に関連するという仮定は先行文献と同様、妥当といえよう。この研究で我々は調査 3 群における UA レベル上昇に関係した PFAA 変化の明瞭なトレンドを特定した。これら 3 群における PFAAs と HU の関係についてはさらに人口統計学的及び臨床的変数における潜在的交絡因子を調整したロジスティック回帰分析の結果と一致させ、以下に述べる考察を行った。

この研究で我々は BCAAs (Ile, Leu, Val) は 3 群すべてにおいて HU と正の関連を示した。この所見は血清 BCAAs が高尿酸血症例で著しく上昇していることを発見した Kaplan らと矛盾しない[28]。BCAAs はインスリン抵抗性及びブドウ糖代謝障害に関連付けられてきており、有名な脂質異常症及び高血圧症の進行要因であるインスリン過剰症を引き起こす[31-33]。この代謝破綻は病態進行を促進し、負のサイクルを形成しうる。一方で先行論文によれば DL において血清 UA レベルは脂質構成成分に関連している。具体的には総コレステロール、TG、及び LDLC レベルは UA と正の関連性を示し、他方で HDLC レベルは負の関連性を示す[34]。Siomkajto らは血漿 BCAAs と SBP, DBP 双方の有意な正の関連を発見した[35]。HU と高血圧の明瞭な関連を示すエビデンスにおいて HU は血管内皮細胞の機能不全を引き起こし一酸化窒素 (NO) の生成を阻害し、血管平滑筋の増殖と動脈硬化を促進するとされる[36]。我々の所見は DL と高血圧症の進展における BCAA s の変化と HU および他 PFAAs の潜在的相互作用を示唆するものである。

我々は DL 群で 3 種の AAAs すべてと HU の有意な関連を観察した。これら AAAs 濃度変化と UA は、共に DL の進展に寄与するとされる炎症および酸化ストレスにおいて役割を果たしていると認識されている。[31, 37, 38]。対照的に DH 群では血漿 Phe は高度に HU と有意な関連を示した。我々の所見では、血漿 Phe は BCAAs とともに SBP と DBP 双方に正の相関を示す群を形成し、残りの 2 つの AAAs を含むクラスターではそうならなかったとした Poggiogalle ら (2019) の報告と同様である[39]。

一方で DL 群における Ala と HU の有意な正の関連は、高血圧非合 DL におけるその重要性を強調している。Ala は糖新生アミノ酸で、DL やインスリン抵抗性と

関連付けられてきた[40, 41]。その上昇は糖新生の変化や DL に特徴的な代謝の調節異常を反映しているであろう。

Ser は抗炎症作用の特性を持つアミノ酸で、様々な代謝経路において極めて重要な役割を果たすとともに、インスリン感受性や脂質代謝の改善に関与している[42, 43]。我々の研究ですべての群において Ser と HU には逆の関連が観察されたことから、Ser には保護的役割、すなわち炎症の前段階、酸化ストレス経路を軽減する能力があり、DL 及び高血圧症の病態形成に寄与すると推察する。さらに健康群の Thr と DL 単独群の Gln, Gly は、HU と有意な逆関連を示した。Thr は様々な重要な生成物に代謝され (Gly, アセチル CoA, ピルビン酸)、これらは宿主の代謝や腸管内の生体恒常性において不可欠な役割を果たす[44]。

そのうえ Gln, Gly は抗炎症、抗酸化の性質と結びつけられており[45, 46]潜在的にはそれらの HU との逆関連は説明できる。

DH 群では Cit, Glu は HU と有意な正の関連を示した。Cit は尿素サイクルと NO 生成経路に含まれ、それは血管の健康と血圧調節に欠かせない役割を果たす[47]。HU 患者における Cit 濃度上昇は高血圧症ではよく見られる血管内皮の機能不全に対する代償反応、NO 生物学的利用能の低下を示しているかもしれない。同様に Glu 濃度上昇は高血圧症合併の高尿酸血症における酸化ストレスの増強を反映しており、血管内皮の障害ひいては SBP, DBP の上昇、心血管疾患の進行をきたすかもしれない[48, 49]。

観察された所見をすべて合わせると、この研究は DL, DH に階層化した集団において PFAAs と HU の関係を探ることにより新しい知見に貢献するものといえる。しばしばこれらの状態単独で分析されていた従来の研究とは異なり、我々の研究はこれら広く認められた健康障害において PFAA と UA の微妙な相互作用に光を当てた。我々は対象者を固有の群に階層化することにより、DL および DH においてアミノ酸変化パターンが HU と関連していることを明らかにした。これらの関係を完全に理解するには、HU の管理・予防目的で狙った PFAA レベルを調整するといった潜在的経路を明らかにする介入など、さらなる研究が求められる。

我々の研究所見を解釈するにはいくつかの潜在的な制限を認めなければならない。第一に食事や身体活動、アルコール消費量といった背景因子のデータを収集していない。我々は DL でないコントロール群を含めたすべての研究グループが同等の社会経済的性質でこれら因子が結果に与えるインパクトが最小となると確信しているので、食事データの詳細が欠けているのは特記すべき制限といえる。7か国共同研究と NI-HON-SAN 研究[50, 51]で強調しているように、食事因子、特に脂質と食塩摂取量は血中脂質濃度と血圧において重要な役割を果たしており、食生活パターンは脂質異常症および高血圧症の管理において重要である。そ

これらの DL と DH の病態生理における役割をより深く理解するため、どのようにこれら食事因子が PFAAs や尿酸濃度に影響を与えるのか、さらなる研究で広範な栄養学的データを組み入れ、より正確に評価すべきである。

第二に、我々は結果を性別で階層化していないが、それにもかかわらずこの変数をほかの交絡因子とともにロジスティック回帰分析で処理した。加えて我々は男性と女性とで異なった HU 診断基準を用いた。第 3 に、我々の所見を一般化するにはいくらか制限がある、というのも我々の研究は日本人集団で排他的に遂行されたからである。最後に、横断的研究デザインは高血圧合併又は非合併の DL 例で、PFAA 値変化と HU の因果関係や一時的な関係考察において、一切、推測の余地がない。

6. 結語

我々の研究は交絡因子の調整後に、脂質異常症の個人で高血圧症合併例及び非合併例において、PFAA プロファイル変化と HU の存在には確実に関係があるというエビデンスをもたらした。これらの関係は DL ないし DH の進展において特定の PFAAs と HU を結びつける病態生理学的なメカニズムに見識をもたらした。これらの複雑なメカニズムを解明し、それらを疾患のバイオマーカー又は治療のターゲットとする可能性について探求するには、さらなる研究が必要である。

7. 謝辞

本研究に参加された方々、および本研究にご協力頂いた方々、特に技術的支援をいただいた先進科学イノベーション研究センター、味の素株式会社の方々に感謝の意を表します。

8. 参考文献

- 1) GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2028, 392, 1736-1788.
- 2) Hedayatnia, M., Asadi, Z., ZareFeyzabadi, R., YaghootiKhorasani, M., Ghazizadeh, H., Ghaffarian-Zirak, R., Nosrati-Tirkani, A., Mohammadi-Bajgiran, M., Rohban, M., Sadabadi, F., et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* 2020, 19, 42.
- 3) Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G.D., Catapano, A.L. Global epidemiology of dyslipidemias. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021, 18, 689-700.
- 4) World Health Organization. The Global Health Observatory. Available online: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236> (accessed on 27 January 2024)
- 5) Mills, K.T., Stefanescu, A., He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. rev. Nephrol.* 2020, 16, 223-237.
- 6) Otsuka, T., Takada, H., Nishiyama, Y., Kodani, E., Saiki, K., Kato, K., kawada, T. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J. Am. Heart Assoc.* 2016, 5, e003053.
- 7) Halperin, R.O., Sesso, H.D., Ma, J., Buring, J.E., Stampfer, M.J., Gaziano, J.M. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006, 47, 45-50.
- 8) Onat, A., Hergenç, G., Sari, I., Turkmen, S., Can, G., Sansoy, V. Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular risk in a prospective population-based study. *am. J. Hypertens.* 2005, 18, 409-416.
- 9) Hu, X., Guo, F. Amino acid sensing in metabolic homeostasis and health. *Endocr. Rev.* 2021, 42, 56-76.
- 10) Collantes, E.E., Pineda, P.M., Anon, B.J., Sanchez, J.P. Hyperuricemia-hyperlipidemia association in the absence of obesity and alcohol abuse. *Clin. Rheumatol.* 1990, 9, 28-31.
- 11) Yamakado, M., Nagao, K., Imaizumi, A., Tani, M., Toda, A., Tanaka, T., Jinzu, H., Miyano, H., Yamamoto, H., Daimon, T., et al. Plasma free amino acid profiles predict four-year risk of developing diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, and hypertension in Japanese population. *Sci. Rep.* 2015, 5, 11918.
- 12) Miyagami, T., Yokokawa, H., Fujibayashi, K., Sasabe, N., Okumura, M., Iijima, K., Naito, T. The waist circumference-adjusted associations between hyperuricemia and other lifestyle-related diseases. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017, 9, 11.
- 13) Stewert, D.J., Langlois, V., Noone, D. Hyperuricemia and hypertension: Links and risks. *Integr. Blood Press. Control* 2019, 12, 43-62.

- 14) Prior,A., Rose,B.S., Harvey,H.P., Davidson,F. Hyperuricemia, gout, and diabetic abnormality in Polynesian people. *Lancet* 1966,1,333-338.
- 15) Mahbub,H.H., Yamaguchi,N.,Takahashi,H., Hase,R., Ishimaru,Y., Sunagawa,H., Amano,H., Kobayashi-Miura,M., Kanda,H., Fujita,Y., et.al. Association of plasma free amino acids with hyperuricemia in relation to diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome. *Sci. Rep.*2017, 7,17616.
- 16) Shimbo,K., Oonuki,t., Yahashi,A., irayama,K., Miyano,H. Precolumn derivatization reagents for high-speed analysis of amines and amino acids in biological fluid using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* 2009, 23, 1483-1492.
- 17) Iseki,K., Ikemiya,Y., Inoue,T., Iseki,C., Kinjo,K., Takishita,S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 642-650.
- 18) Nagashima,K., Iseki,K., Inoue,T., Touma,T, Ikemiya, Y., Takishita,S. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens. Res.* 2004, 27,227-233.
- 19) Muntner,F., Shimbo,D.,Carey,R.M., Charlston,J.B., Gaillard,T., Misra,S., Myers,M.G., Ogedegbe,G., Schwartz,J.E., Townsend,R.R., et al. Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American heart association. *Hypertension* 2019, 73, e35-e66.
- 20) Zheng,S., Xu,H., Zhou,H., Ren,X., Han,T., Chen,Y., Qiu,H., Wu,P., Zheng,J., Wang,L., et al. Associations of lipid profiles regulation. *PLos ONE* 2017,12, e0172221.
- 21) Gordon,T., Castelli,W.P., hjortland,M.C., Kannel,W.B., Dawber,T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am.J.Med.*1977,62,707-714.
- 22) Onat,A., Uyarel,H., Hergenç,G., Karabulut,A., Albayrak,S., Sari,I., Yazici,M., Keleş,I. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am.J. hypertens.* 2006,19,1055-1062.
- 23) Lu,S.,Bao,M.Y., Miao,S.M., Zhang,X., Jia,Q.Q., Jing,S.Q., Shan,T., Wu,X.H., Liu,Y. Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: A cross-sectional study in Nanjing, China. *Ann.Transl.Med.* 2019,7,436.
- 24) Kuzuya,M., Ando,F., Iguchi,A., Shimokata,H. Effect of aging on serum uric acid levels: Longitudinal changes in a large Japanese population group. *J. Gerontol. A Biol. Sci.* 2002,57,M660-M664.
- 25) Hou,Y.L., Yang,X.L., Wang,C.X., Zhi, L.X., Yang,M.J., You,C.,G. Hypertriglycemia and

hyperuricemia: A retrospective study of urban residents. *Lipids Health Dis.* 2019,18,81.

- 26) Nguyen,N.T., Magno,C.P., Lane,K.T., Hinojosa,M.W., Lane,J.S. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J. Am.Coll. Surg.* 2008, 207, 928-934.
- 27) Lima,W.G., Martins-Santos,M.E., Chaves,V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie* 2015,116, 17-23.
- 28) Kaplan,D., Bernstein,D., Wallace,S.L.,Halberstam,D. Serum and urinary amino acids in normouricemic and hyperuricemic subjects. *Ann. Intern.Med.* 1965, 62, 658-666.
- 29) Ling,Z.N.,jiang,Y.F.,Ru,J.N.,Lu,J.H.,Ding,B., Wu,J. Amino acid metabolism in health and disease. *Signal Transduct. Target.Ther.* 2023,8, 345.
- 30) Y ü,T.F.,Kaung,C.,Gutman,A.B. Effect of glycine loading on plasma and urinary uric acid and amino acids in normal and gouty subjects. *Am.J. Med.* 1970,49, 352-359.
- 31) Flores-Guerrero,J.L., Groothof,D., Connelly,M.A., Otvos,J.D., Bakker,S.J.L., Dullaart,R.P.F. Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk maker for incident hypertension. *Hypertension* 2019,74, 1428-1435.
- 32) Newgard,C.B. Interplay between lipids and branched –chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012,15, 606-614.
- 33) Yu,L., Zhu,Q., Li,Y., Song,P., Zhang,J. Dietary branched-chain amino acids(BCAAs) and risk of dyslipidemia in a Chinese population. *Nutrients* 2022,14,1824.
- 34) Son,M., Seo,J., Yang,S. Association between dyslipidemia and serum uric acid levels in Korean adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2017. *PLoS ONE* 2020,15,e0228684.
- 35) Siomkajło,M., Rybka,J., Mierzchała-Pasierb,M.,, Gamian,A., Stakiewicz-Olczyk,J., Bolanowski,M., Daroszewski,J. Specific plasma amino acid disturbances associated with metabolic syndrome. *Endocrine* 2017,58,553-562.
- 36) Vlachopoulos,C., Xaplanteris,P., Vyssoulis,G., Bratsas,A., Baou,K., Tzamouris,V., Aznaouridis,K., Dima,I., Lazaros,G., Stefanadis,C. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension. *Am.J. Hypertens.* 2011,24,33-39.
- 37) Matsuda,M., Shimomura,I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes,hypertension,dyslipidemia,atherosclerosis, and cancer. *Obes,Res.Clin.Pract.* 2013,7,e330-e341.
- 38) Würtz,P., Soininen,P., Kangas,A.J., Rönnemaa,T,Lehtimäki,T., Kähönen,M., Viikari,J.S., Raitakari,O.T., Ala-Korpela,M. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care* 2013,36,648-655.

- 39) Poggiogalle,E., Fontana,M., Giusti,A.M., Pinto,A.,Iannucci,G.,Lenzi,A., Donini,L.M. Amino acids and hypertension in adults. *Neutrients* 2019,11,1459.
- 40) Newgard,C.B., An,J., Bain,J.R., Muehlbauer, M.J., Stevens,R.D., Lien,L.F., Haqq,A.M., Shah,S.H., Arlotto,M., Slentz,C.A., et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance . *Cell Metab.* 2009,9,311-326.
- 41) Tai,E.S., Tan,M.L., Stevens,R.D., Low,Y.I., Muehlbauer,M.J., Goh,D.L.,Ilkayeva,O.R., Wenner,B.R., Bain,J.R., Lee,J.J., et al. Insulin resintance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia* 2010,53,757-767.
- 42) He,L., Ding,Y., Zhou,X., Li,T., Yin,Y. Serine signaling governs metabolic homeostasis and health. *Trends Endocrinol. Metab.* 2023,34,361-372.
- 43) Holm,L.J.,Buschard,K. L-serine: A neglected amino acid with a potential therapeutic role in diabetes. *APMIS* 2019,127,655-659.
- 44) Tang,Q.,Tan,P.,Ma,N.,Ma,X. Physiological functions of threonine in animals: Beyond nutrition metabolism. *Nutrients* 2021,13,2592.
- 45) Aguayo-Cerón,K.A., Sánchez-Muñoz,F., Gutierrez-Rojas,R.A., Acevedo-Villavicencio,L.N., Flores-Zarate,A.V., Huang,F., Giacomani-Martinez,A., Villafañá,S., Romero-Nava,R. Glycine: The smallest anti-inflammatory micronutrient. *Int.J.Mol. Sci.* 2023,24,11236.
- 46) Nemati,A., Alipanah-Moghadam,R., Molazadeh,L., Naghizadeh Baghi,A. The effect of glutamine supplementation on oxidative stress and matrix metalloproteinase 2 and 9 after exhaustive exercise. *Drug Des.Dev. Ther.* 2019,13,4215-4223.
- 47) Rashid,J., Kumar,s.s., Job,K.M., Liu,X., Fike,C.D., Sherwin,C.M.T. Therapeutic potential of citrulline as an arginine supplement: A clinical pharmacology review. *Paediatr.Drugs* 2020,22,279-293.
- 48) Li,R.T.,Li,Y., Wang,B.W.,Gao,X.Q.,Zhang,J.X.,Li,F.,Zhang,X.Y.,Fang,Z.Z. Relationship between plasma glutamate and cardiovascular disease risk in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus bu gender. *Front. Endocrinol.* 2023,14,1095550.
- 49) Shi,Z.,Yuan,B.,Taylor,A.W.,Dai,Y.,Pan,X.,Gill,T.K.,Wittert,G.A. Monosodium glutamate is related to a higher increase in blood pressure over 5 years: Findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults. *J.Hypertens.* 2011,29,846-853.
- 50) Keys,A. Coronary Heart Disease in Seven Countries. *Circulation* 1970,41,1-211.
- 51) Worth,R.M., Kato,H., Rhoads,G.G., Kagan,A., Syme,S.L. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Mortality. *Am.J.Epidemiol.*1975,102,481-490.

図 1. 研究参加者のフローチャート

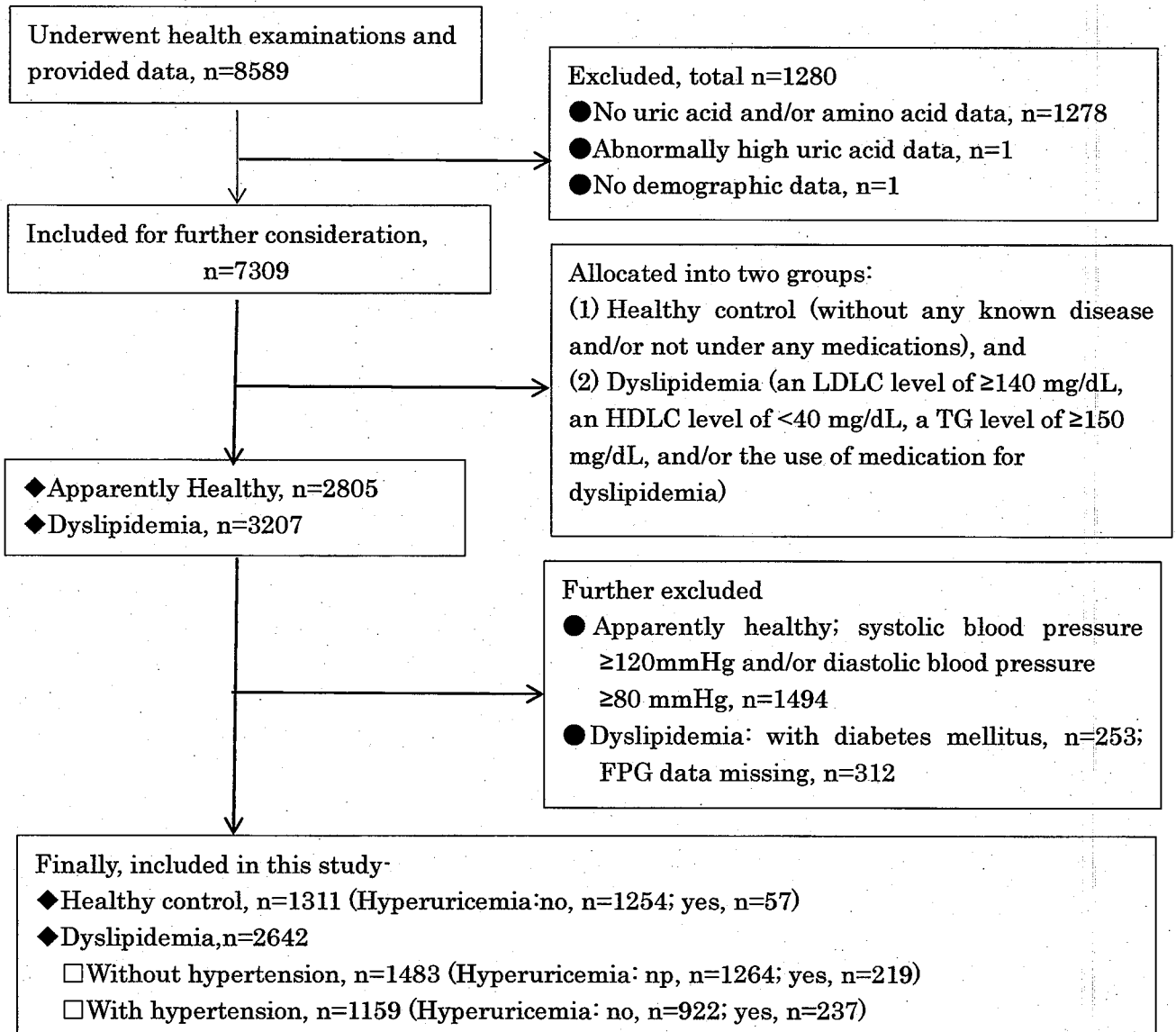


表 1. 研究参加者の人口統計学的及び臨床的特徴。連続変数は中央値と四分位範囲で示し、カテゴリ変数はサンプル数 (n) とパーセンテージ (%) で記した。

Variables	Healthy				DL				DH			
	No HU		with HU		No HU		with HU		No HU		with HU	
	(n=1254)		(n=57)		(n=1264)		(n=219)		(n=922)		(n=237)	
	Median or n	IQR or %	Median or n	p-Value	Median or n	IQR or %	Median or n	p-Value	Median or n	IQR or %	Median or n	p-Value
Sex												
Males	423	32.3	40	3.1	579	39	172	11.6	422	36.4	172	14.8
Females	831	63.3	17	1.3	685	46.2	47	3.2	500	43.2	65	5.6
Age(Years)	40	21	40	17.5	55	22	44	23	65	16	59	20.5
BMI(kg/m ²)	20.7	3.2	22.5	3.4	22.6	3.7	24.5	3.6	23.8	4	24.7	4.9
FPG(mg/dL)	89	9	89	10.5	93	11.8	95	10	97	13	99	11.5
HbA1c(%)	5.4	0.5	5.4	0.4	5.6	0.5	5.6	0.4	5.7	0.5	5.7	0.6
LDLC(mg/dL)	69	20	67	24.5	60	22	53	20	59	20	53	18
LDLC(mg/dL)	104	31	110	34	147	33	145	42	136	46	136	53
TG(mg/dL)	58	32	74	36	99	74	161	113	107	76.3	154	96.6
SBP(mmHg)	110	11	110	9	122	15	123	13	140.5	17	142	17
DBP(mmHg)	68	10	69	11	76	111	79	10	86	14	90	14.5
UA(mg/dL)	4.3	1.6	7.1	0.9	4.9	1.6	7.3	0.8	5	1.6	7.4	0.9

DL, dyslipidemia without hypertension; DH, dyslipidemia with hypertension; HU, hyperuricemia, BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, Fasting plasma glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; HDLC, high-density lipoprotein cholesterol; LDLC, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; UA, uric acid; IQR, interquartile range. p-values indicate the differences, determined by a two-tailed Mann-Whitney U-test(except for 'sex' determined by the χ^2 test), between subjects without and with HU within each group.

表 2. 研究対象群における血清遊離アミノ酸濃度 ($\mu\text{mol/L}$)。データは中央値と四分位範囲で表示した。

Healthy			DL						DH								
No HU			with HU			No HU			with HU			No HU			with HU		
Amino (n=1254)			(n=57)			(n=1264)			(n=219)			(n=922)			(n=237)		
Acids	Median	IQR	Median	IQR	p-Value	Median	IQR	Median	IQR	p-Value	Median	IQR	Median	IQR	p-Value		
Ala	297.5	89.3	318.2	87.9	0.043	331.8	105.7	390.2	105.2	<0.001	349.9	110.0	380.0	99.3	<0.001		
Arg	89.7	25.1	88.9	28.3	0.708	96.0	21.6	67.3	22.2	0.586	96.2	23.1	98.6	21.5	0.196		
Asn	44.7	9.7	45.5	7.3	0.546	45.2	8.1	45.9	8.4	0.495	44.6	8.5	45.1	7.8	0.176		
Cit	26.9	8.5	26.7	9.3	0.328	29.6	8.5	27.4	7.9	<0.001	31.3	9.5	30.2	11.1	0.433		
Gln	580.5	93.3	574.1	90.9	0.998	603.1	78.1	589.5	88.9	<0.001	601.4	86.3	589.8	96.6	0.005		
Glu	15.5	1.4	22.9	13.6	<0.001	22.4	14.3	30.4	16.4	<0.001	24.5	14.4	31.2	16.2	<0.001		
Gly	220.9	64.0	212.1	56.2	0.089	212.7	63.2	195	42.3	<0.001	202.8	59.0	189.1	47.3	<0.001		
His	76.9	12.3	79.6	13.1	0.030	79.6	11.9	84.6	13.0	<0.001	78.6	12.2	82.4	13.2	<0.001		
Ile	49.5	14.3	59.5	15.6	<0.001	55.2	18.2	66.8	18.4	<0.001	56.5	17.2	66.4	20.7	<0.001		
Leu	98.8	26.6	117.6	24.4	<0.001	111.2	31.8	132.5	33.3	<0.001	110.9	32.3	126.9	31.8	<0.001		
Lys	170.7	44.2	182.3	53.3	0.003	185.6	39.5	199.0	40.0	<0.001	187.9	40.8	197.8	37.2	<0.001		
Met	23.3	5.9	23.9	7.0	0.097	24.3	6.1	26.4	5.6	<0.001	24.7	6.2	26.4	6.6	<0.001		
Orn	42.6	14.3	45.1	8.3	0.082	47.0	12.9	45.4	13.9	0.333	49.7	12.7	50.3	12.5	0.412		
Phe	52.2	9.5	55.7	7.6	<0.001	56.1	9.8	59.5	9.3	<0.001	57.6	10.9	61.0	10.2	<0.001		
Pro	11.5	44.0	124.9	50.0	0.003	123.5	50.1	146.3	48.5	<0.001	125.6	49.1	141.9	47.2	<0.001		
Ser	117.0	27.9	104.4	22.5	<0.001	110.5	26.1	99.8	22.4	<0.001	108.8	27.3	100.6	20.1	<0.001		
Thr	120.4	35.1	117.0	29.1	0.298	119.4	32.9	122.1	25.4	0.283	120.1	34.0	123.5	35.1	0.020		
Trp	49.9	11.7	54.1	14.6	0.055	53.6	12.1	58.8	11.9	<0.001	53.9	11.5	57.0	13.4	<0.001		
Tyr	54.8	12.9	59.4	15.9	0.002	60.7	13.3	66.2	13.3	<0.001	64.0	16.5	67.1	17.5	<0.001		
Val	184.7	44.9	213.5	63.6	<0.001	205.3	52.4	239.8	48.6	<0.001	209.9	52.5	233.5	47.5	<0.001		

表 3. 各グループにおける、重要な人口統計学的交絡因子を調整した血清遊離アミノ酸と高尿酸血症の関係についてのロジスティック回帰分析。オッズ比は個々のアミノ酸濃度の 1 四分位範囲変化当たりで計算している。

Variables	Healthy				DL				DH			
	(No HU, n=1254; HU, n=57)				(No HU, n=1264; HU, n=219)				(No HU, n=922; HU, n=237)			
	OR	95%CI		p-value	OR	95%CI		p-value	OR	95%CI		p-value
		Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper	
Ala	0.98	0.69	1.41	0.929	1.60	1.30	1.97	<0.001	1.04	0.85	1.27	0.710
Arg	0.75	0.51	1.09	0.136	0.86	0.71	1.05	0.148	0.96	0.78	1.17	0.664
Asn	0.77	0.54	1.09	0.143	0.84	0.70	1.02	0.073	0.99	0.82	1.19	0.888
Cit	1.14	0.82	1.60	0.431	0.89	0.71	1.10	0.282	1.25	1.04	1.52	0.019
Gln	0.68	0.45	1.00	0.053	0.70	0.58	0.85	<0.001	0.83	0.69	1.01	0.064
Glu	1.28	0.97	1.68	0.084	1.33	1.10	1.61	0.004	1.34	1.12	1.61	0.001
Gly	0.74	0.52	1.06	0.106	0.68	0.55	0.84	<0.001	0.76	0.63	0.92	0.005
His	0.94	0.65	1.36	0.752	1.07	0.96	1.20	0.234	1.16	0.96	1.41	0.128
Ile	1.61	1.25	2.09	<0.001	1.49	1.23	1.80	<0.001	1.44	1.18	1.76	<0.001
Leu	1.68	1.27	2.24	<0.001	1.54	1.27	1.88	<0.001	1.43	1.16	1.76	<0.001
Lys	0.99	0.69	1.40	0.941	1.09	0.92	1.30	0.323	1.03	0.85	1.24	0.798
Met	0.75	0.52	1.08	0.117	0.97	0.81	1.17	0.755	1.09	0.91	1.31	0.360
Orn	0.86	0.61	1.21	0.389	0.97	0.80	1.17	0.717	1.15	0.90	1.34	0.074
Phe	1.12	0.82	1.53	0.488	1.20	1.00	1.44	0.050	1.37	1.14	1.63	<0.001
Pro	0.92	0.68	1.26	0.610	1.15	1.00	1.32	0.059	1.13	0.95	1.35	0.161
Ser	0.44	0.29	0.68	<0.001	0.50	0.40	0.63	<0.001	0.66	0.54	0.81	<0.001
Thr	0.65	0.45	0.95	0.027	0.92	0.70	1.10	0.348	1.11	0.94	1.32	0.227
Trp	0.74	0.53	1.05	0.097	1.30	1.06	1.59	0.011	1.04	0.88	1.24	0.621
Tyr	1.08	0.77	1.51	0.643	1.33	1.10	1.61	0.004	1.14	0.93	1.40	0.198
Val	1.46	1.07	1.99	0.017	1.72	1.41	2.11	<0.001	1.36	1.10	1.68	0.005

DL, dyslipidemia without hypertension; DH, dyslipidemia with hypertension; HU, hyperuricemia; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Ala, alanine; Arg, arginine; Asn, asparagine; Cit, citriline; Gln, glutamine; Glu, glutamate; gly, glycine; His, histidine; Ile, isoleucine; Leu, leucine; Lys, lysine; Met, methionine; Orn, ornithine; Phe, phenylalanine; Pro, proline; Ser, serine; Thr, threonine; Trp, tryptophan; Tyr, tyrosine; Val, valine. p-values indicate the differences, determined by a two-tailed Mann-Whitney U-test, between subjects without and with HU within each group. Logistic regression models were adjusted for BMI and sex in the healthy group, and for age, BMI, and sex in both the DL and DH groups.

表 4. 各グループにおける、重要な人口統計学的及び臨床的交絡因子を調整した血清遊離アミノ酸と高尿酸血症の関係についてのロジスティック回帰分析。
オッズ比は個々のアミノ酸濃度の 1 四分位範囲変化当たりで計算している。

Variables	Healthy				DL				DH			
	(No HU, n=1254; HU, n=57)				(No HU, n=1264; HU, n=219)				(No HU, n=922; HU, n=237)			
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	Lower	Upper	p-value	OR
Ala	0.95	0.66	1.36	0.768	1.48	1.18	1.85	<0.001	0.97	0.79	1.19	0.777
Arg	0.75	0.52	1.09	0.136	0.93	0.76	1.13	0.148	1.03	0.83	1.27	0.801
Asn	0.77	0.54	1.11	0.161	0.89	0.74	1.07	0.073	1.03	0.85	1.24	0.797
Cit	1.14	0.81	1.61	0.437	0.97	0.78	1.21	0.282	1.25	1.02	1.52	0.031
Gln	0.69	0.46	1.02	0.066	0.78	0.64	0.95	<0.001	0.94	0.77	1.15	0.556
Glu	0.26	0.95	1.68	0.111	1.21	0.99	1.48	0.004	1.24	1.03	1.50	0.027
Gly	0.76	0.53	1.09	0.131	0.74	0.60	0.92	<0.001	0.82	0.68	1.00	0.046
His	0.91	0.62	0.33	0.630	1.05	0.94	1.18	0.0234	1.08	0.89	1.32	0.441
Ile	1.62	1.25	2.10	<0.001	1.36	1.11	1.67	<0.001	1.60	1.10	1.67	0.004
Leu	1.68	1.26	2.24	<0.001	1.47	1.20	1.80	<0.001	1.38	1.12	1.71	0.003
Lys	0.98	0.68	1.39	0.889	1.15	0.96	1.38	0.323	1.09	0.89	1.32	0.422
Met	0.74	0.51	1.07	0.114	0.98	0.81	1.18	0.755	1.09	0.91	1.32	0.356
Orn	0.86	0.61	1.22	0.411	1.01	0.84	1.22	0.717	1.14	0.97	1.34	0.106
Phe	1.12	0.82	1.54	0.475	1.23	1.02	1.48	0.050	1.39	1.16	1.67	<0.001
Pro	0.92	0.68	1.26	0.612	1.09	0.95	1.27	0.059	1.06	0.89	1.28	0.511
Ser	0.44	0.28	0.69	<0.001	0.57	0.45	0.71	<0.001	0.75	0.61	0.93	0.009
Thr	0.66	0.45	0.96	0.029	0.92	0.77	1.09	0.348	1.05	0.80	1.25	0.616
Trp	0.71	0.50	1.02	0.061	1.25	1.02	1.53	0.011	0.98	0.82	1.17	0.810
Tyr	1.06	0.76	1.49	0.725	1.32	1.08	1.61	0.004	1.12	0.91	1.38	0.273
Val	1.46	1.06	2.01	0.020	1.66	1.34	2.05	<0.001	1.32	1.05	1.65	0.015

DL, dyslipidemia without hypertension; DH, dyslipidemia with hypertension; HU, hyperuricemia; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Ala, alanine; Arg, arginine; Asn, asparagine; Cit, citriline; Gln, glutamine; Glu, glutamate; Gly, glycine; His, histidine; Ile, isoleucine; Leu, leucine; Lys, lysine; Met, methionine; Orn, ornithine; Phe, phenylalanine; Pro, proline; Ser, serine; Thr, threonine; Trp, tryptophan; Tyr, tyrosine; Val, valine. p-values indicate the differences, determined by a two-tailed Mann-Whitney U-test, between subjects without and with HU within each group. Logistic regression models were adjusted for BMI, sex, and TG in the healthy group; for age, BMI, sex, DBP, FPG, HDLC, and TG in the DL group; and for age, BMI, sex, DBP, HbA1c, HDLC, and TG in the DH group.