

## 한국인 제2형 당뇨병에서 대사증후군과 백혈구 수와의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 두뇌 한국21 의학사업단<sup>2</sup>, 포천중문 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>

심완섭<sup>1</sup> · 김혜진<sup>1</sup> · 김수경<sup>2,3</sup> · 강신애<sup>1</sup> · 강은석<sup>1</sup> · 이유미<sup>1</sup> · 안철우<sup>1,2</sup>  
 임승길<sup>1,2</sup> · 김경래<sup>1,2</sup> · 이현철<sup>1,2</sup> · 차봉수<sup>1,2</sup>

### The Association Between White Blood Cell Count and Metabolic Syndrome in Korean Type 2 Diabetes Mellitus

Wan-Sub Shim<sup>1</sup>, Hae-Jin Kim<sup>1</sup>, Soo-Kyung Kim<sup>2,3</sup>, Shin-Ae Kang, Eun-Seok Kang<sup>1</sup>,  
 Yu-Mie Rhee<sup>1</sup>, Chul-Woo Ahn<sup>1,2</sup>, Sung-Kil Lim<sup>1,2</sup>, Kyung-Rae Kim<sup>1,2</sup>,  
 Hyun-Chul Lee<sup>1,2</sup>, Bong-Soo Cha<sup>1,2</sup>

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,  
 Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>,  
 Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University<sup>3</sup>*

#### - Abstract -

**Background:** Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with an increased risk of cardiovascular disease, and inflammation is also closely associated with cardiovascular disease. The white blood cell count, which is a marker of systemic inflammation, has been found to correlated with the risk of cardiovascular disease. The aim of this study was to evaluate the association between metabolic syndrome and the WBC count in type 2 diabetic patients.

**Methods:** 606 patients (males 318, females 288, BMI  $25.6 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup> and duration of diabetes  $4.8 \pm 5.9$  year) were enrolled. The WBC and differential counts, anthropometry, blood pressure, fasting glucose, insulin and lipid profiles were measured.

**Results:** According to the quartiles of the WBC count, the number of components of metabolic syndrome and percentage of patients with metabolic syndrome were increased in the highest WBC count quartile. The WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil counts increased with increasing number of components of metabolic syndrome, but not that of the basophil count. The WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil counts were higher in patients with metabolic syndrome than in those without. The WBC count was found to be positively correlated with the waist circumference ( $\gamma = 0.090$ ), systolic blood pressure ( $\gamma = 0.090$ ), diastolic blood pressure ( $\gamma = 0.104$ ), triglyceride ( $\gamma = 0.252$ ), insulin ( $\gamma = 0.168$ ) and HOMA<sub>IR</sub> ( $\gamma = 0.170$ ), but negatively with high-density lipoprotein cholesterol ( $\gamma = -0.167$ ) ( $P < 0.05$ , respectively).

**Conclusion:** Chronic inflammation, as indicated by a higher than normal WBC count, may increased with the increasing number of components of metabolic syndrome (*J Kor Diabetes Assoc* 29:460~468, 2005).

**Key Words:** White blood cell count, Differential count, Metabolic syndrome, Diabetes mellitus

접수일자: 2005년 6월 8일, 통과일자: 2005년 9월 2일, 책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실.

\* 본 논문의 요지는 2005년 제18차 대한당뇨병학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

\* 본 연구는 연세대학교 두뇌한국 21 의과학 사업단의 지원으로 수행되었음.

## 서 론

제2형 당뇨병환자는 당뇨병이 없는 사람들에 비해 심근 경색이나 중풍이 생길 가능성이 2~4배 증가한다고 알려져 있다<sup>1-2)</sup>. 대사증후군은 고혈당과 인슐린 대사장애, 중심성 비만, 이상지혈증과 고혈압이 동시 다발적으로 발생하는 것을 가리키며 심혈관계 질환과 연관된다<sup>3)</sup>. 대사증후군에 제2형 당뇨병이 동반할 경우 심혈관계 질환의 위험이 더욱 증가한다<sup>4-5)</sup>. 심혈관계 질환의 위험인자와 염증반응 항진 사이에 연관성이 있으며<sup>6)</sup>, 염증반응이 죽상동맥경화증의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>7)</sup>. 최근 염증반응의 증가 상태가 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로 간주되기도 한다<sup>8-9)</sup>.

말초혈액 내 백혈구 수는 급성 염증, 조직 손상 및 다양한 염증 상태의 객관적인 지표로서 백혈구 수의 증가는 진행된 동맥경화<sup>10)</sup>, 심혈관계질환의 발생 및 사망률과 연관되어 있다<sup>11)</sup>. 백혈구의 분획과 관상동맥질환과의 연관성에 대해서는 중성구, 단핵구, 호산구 등이 관상동맥질환과 관련이 있다고 알려져 있으나<sup>12-14)</sup>, 백혈구 분획 중 어느 것이 더 중요한지는 다소 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 현재까지 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군과 백혈구 수 및 그 분획과의 연관성에 대한 연구는 불충분한 실정이다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병환자에서 백혈구 수 및 그 분획과 대사증후군과의 연관성을 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 1월부터 2004년 11월까지 연세의료원 세브란스 병원 당뇨병센터에 내원한 제2형 당뇨병환자 중 백혈구 수 및 분획 검사를 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 총 689명의 환자 중 최근 급성 질환(상기도감염, 급성 감염)을 앓고 있는 5명, 만성 염증성 질환(류마티스관절염, 통풍, 천식, 자가면역질환, 만성간염, 염증성 장질환)을 앓고 있는 17명, 악성 종양 혹은 혈액학적인 질병의 병력이 있는 27명, 백혈구수치가 정상범위(4,000~10,800/ $\mu$ L)를 벗어난 11명, 스테로이드 사용 중인 환자 8명, 제1형 당뇨병을 진단받은 15명의 환자를 제외하였다. 제1형 당뇨병은 당뇨병성 케톤산증의 병력이 있는 경우, 진단 1년 이내에 인슐린 치료가 지속적으로 필요한 경우, 급성 케톤산증(3+)을 보인 경우로 정의하였다. GAD 항체 양성 환자를 제외하였다. 689명의 환자 중 제외기준에 해당하는 83명을 제외한 606명(남자 318명, 여자 288명)을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

신장과 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 신체 계측기와 전자저울로 측정하였으며, 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어서 체질량지수를 계산하였다. 허리둘레는 직립 상태에서 최하위 늑골하부와 골반장골릉과의 중간부위를 한 명의 검사자가 측정하였다. 혈압은 수검자가 5분 이상 안정한 후 측정하였고, 최소 1분 이상 간격을 두고 두 차례 측정하였다. 대상 환자는 8시간 이상 금식 후 채혈을 하였으며 공복 포도당(glucose oxidase법), 당화혈색소(high pressure liquid chromatography), 인슐린(RIABEAD II kit, Abbott, Japan), 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤 및 중성지방 농도를 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방 농도는 자동분석기(Autoanalyzer Hitachi 7150, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였다. 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 침전제를 이용하여 유미지립(chylomicron), 저밀도 지단백(LDL; low density lipoprotein) 및 초저밀도 지단백(VLDL; very low density lipoprotein)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도 지단백(HDL; high density lipoprotein)중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 중성지방이 400 mg/dL 이하인 경우에 다음과 같은 식으로 계산하였다.

저밀도 지단백 콜레스테롤 = [총콜레스테롤 - 고밀도 지단백 콜레스테롤 - 중성지방/5]

HOMA<sub>IR</sub> (homeostasis model assessment of insulin resistance)은 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$HOMA_{IR} = [\text{공복인슐린 } (\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당 } (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

말초혈액 내 백혈구 수와 그 분획은 자동분석기(ADVIA 120, Bayer, Germany)로 검사하였고, 공복 혈청을 뽑은 후에 식사를 한 후 식후 2시간에 포도당 농도를 측정하였다.

대사증후군은 NCEP-ATP III에 근거하여 아래 5가지 항목 중 3개 혹은 그 이상을 만족하는 경우 대사증후군으로 정의하였고<sup>15)</sup>, 복부 비만의 경우 아시아 - 태평양 비만 기준을 적용하였다<sup>16)</sup>.

- 1) 허리둘레 : 남자  $\geq$  90 cm, 여자  $\geq$  80 cm
- 2) 중성지방 농도 :  $\geq$  150 mg/dL (1.69 mmol/L)
- 3) 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 : 남자 < 40 mg/dL (1.03 mmol/L), 여자 < 50 mg/dL (1.29 mmol/L)
- 4) 혈압 :  $\geq$  130/85 mmHg 혹은 혈압강화제를 사용중인 환자
- 5) 공복혈당 :  $\geq$  110 mg/dL (6.11 mmol/L) 혹은 당뇨병으로 치료중인 환자

본 연구의 대상 환자는 모두 제2형 당뇨병환자이므로 대사증후군의 공복혈당기준은 모두 만족하는 것으로 처리하였다.

### 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program (version 11.0)을 이용하였고 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 공복인슐린, HOMA<sub>IR</sub>값은 중앙값 (범위)으로 표시하였다. 공복인슐린, HOMA<sub>IR</sub> 및 중성지방은 2차 곡선적 형태로 관찰되어 자연로그로 치환한 후 통계 분석을 실시하였다. 성별, 대사증후군 여부에 따른 두 군의 평균치 분석은 independent sample t-test를 사용하였고, 대사증후군 구성 요소의 개수에 따른 비교는 일원분산분석(one-way ANOVA test, posthoc analysis, Tukey)을 사용하였다. 상관관계 분석은 나이, 성별을 보정한 후 partial Pearson's correlation coefficient을 이용하였다. 대사증후군과 관련된 백혈구 수의 기준치 (cut-off value)를 ROC 분석법을 이용하여 조사하였다. 백혈구 수에 따라 4군으로 나눈 후 대사증후군의 교차비 (odds ratio)를 로지스틱 회귀 모형 (logistic regression model)을 이용하여 계산하였다. 통계 결과의 유의 수준은 P값을 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상적 특성 및 대사지표

전체 대상 환자 606명의 평균 나이는 56.0 ± 11.6세, 당뇨병의 유병기간은 4.8 ± 5.9년, 체질량지수는 25.6 ± 3.2 kg/m<sup>2</sup>, 말초 혈액 내 백혈구 수는 6,757 ± 1,469/μL이었다. 대사증후군 구성요소의 개수는 2.22 ± 1.12이었고, 대상 환자의 73%가 대사증후군에 해당되었다 (Table 1).

### 2. 백혈구 수에 따른 임상 양상

백혈구 수에 따라 4군으로 나누어 임상 양상을 비교하였

을 때, 상위 분위로 갈수록 중성지방, 인슐린, HOMA<sub>IR</sub>, 대사증후군 구성요소의 수 및 대사증후군에 해당하는 환자의 비율이 높고, 여성의 비율, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도가 낮았다. 그러나 공복혈당, 식후 2시간 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 차이가 없었다 (Table 2).

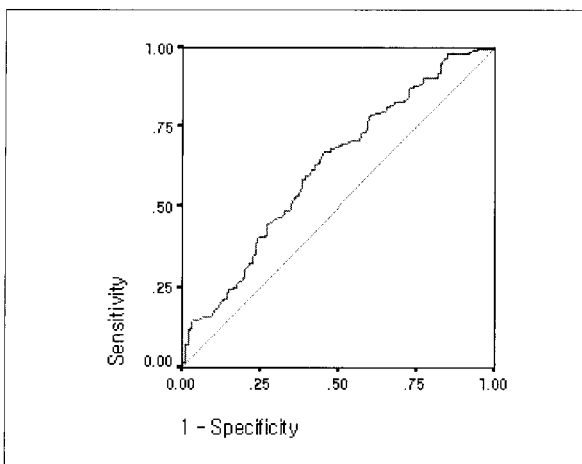
### 3. 대사증후군의 항목에 해당하는 개수에 따른 임상양상

대사증후군의 항목에 해당하는 개수에 따라 5군으로 나누어 보았을 때 해당 항목의 개수가 증가할수록 백혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구수, 중성지방, 인슐린, HOMA<sub>IR</sub> 값은 증가하였고 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 감소하였다 (Table 3).

**Table 1.** Clinical Characteristics of Subjects

	Total
No. of patients	606
Age (years)	56.0 ± 11.6
Duration of diabetes (years)	4.8 ± 5.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 3.2
WBC (/μL)	6757 ± 1469
Neutrophil (%)	56.7 ± 7.4
Lymphocyte (%)	33.9 ± 6.8
Monocyte (%)	5.5 ± 1.7
Eosinophil (%)	2.5 ± 1.8
Basophil (%)	0.6 ± 0.3
ANC (/μL)	3857 ± 1103
ALC (/μL)	2271 ± 598
AMC (/μL)	364 ± 124
AEC (/μL)	170 ± 132
ABC (/μL)	38 ± 22
Fasting glucose (mmol/L)	8.32 ± 2.78
PP 2 hour glucose (mmol/L)	13.36 ± 4.93
HbA1c (%)	8.2 ± 1.8
Total Cholesterol (mmol/L)	4.98 ± 0.99
Triglyceride (mmol/L)	2.04 ± 1.85
HDL-C (mmol/L)	1.21 ± 0.29
LDL-C (mmol/L)	2.92 ± 0.84
Insulin (pmol/L)	48.6(10.5~265.6)
HOMA-IR	2.32(0.36~10.42)
Number of components of MS	2.22 ± 1.12
MS (%)	73

Data are expressed as means ± S.D. or median (range). BMI, body mass index; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; AEC, absolute eosinophil count; ABC, absolute basophil count; PP, postprandial; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MS, meta-bolic syndrome



**Fig. 1.** ROC curve of cut-off value of white blood cell to correspond with the metabolic syndrome

**Table 2.** Clinical Characteristics of Subjects According to White Blood Cell Count

quartile of WBC	1	2	3	4	p value
Range	4,000~5,590	5,600~6,580	6,600~7,790	7,800~10,700	
No. of patients	147	153	154	152	
Sex (female %)	50	56	42	42	< 0.05
Age (years)	56.2 ± 10.8	55.5 ± 11.6	56.5 ± 12.0	55.7 ± 11.9	ns
Duration of diabetes (years)	4.3 ± 5.8	4.5 ± 5.4	5.1 ± 6.3	5.4 ± 5.9	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 ± 3.1	25.2 ± 3.3	25.8 ± 3.0	26.0 ± 3.5	0.076
WBC (/μL)	4987 ± 419	6076 ± 291	7158 ± 347	8748 ± 770	< 0.001
Neutrophil (%)	54.3 ± 7.4	56.6 ± 6.8	56.4 ± 7.0	59.4 ± 7.7	< 0.001
Lymphocyte (%)	35.8 ± 6.9	34.3 ± 6.5	34.0 ± 6.2	31.8 ± 7.1	< 0.001
Monocyte (%)	5.8 ± 1.9	5.4 ± 1.5	5.5 ± 1.8	5.1 ± 1.3	< 0.01
Eosinophil (%)	2.6 ± 1.7	2.3 ± 1.3	2.8 ± 2.1	2.5 ± 1.9	ns
Basophil (%)	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.3	ns
ANC (/μL)	2703 ± 419	3438 ± 451	4041 ± 567	5209 ± 908	< 0.001
ALC (/μL)	1786 ± 386	2082 ± 405	2431 ± 443	2766 ± 622	< 0.001
AMC (/μL)	290 ± 93	330 ± 95	390 ± 128	444 ± 118	< 0.001
AEC (/μL)	128 ± 84	137 ± 79	197 ± 152	217 ± 164	< 0.001
ABC (/μL)	30 ± 18	36 ± 20	41 ± 24	44 ± 23	< 0.001
Fasting glucose (mmol/L)	8.14 ± 2.68	8.19 ± 2.61	8.48 ± 3.16	8.45 ± 2.64	ns
PP 2 hour glucose (mmol/L)	12.70 ± 4.86	13.23 ± 4.83	13.49 ± 4.92	13.98 ± 5.09	ns
HbA1c (%)	7.9 ± 1.7	8.1 ± 1.9	8.2 ± 1.8	8.4 ± 1.9	ns
Total cholesterol (mmol/L)	4.88 ± 0.82	4.90 ± 1.04	5.05 ± 1.02	5.10 ± 1.02	ns
Triglyceride (mmol/L)	1.68 ± 1.44	2.05 ± 2.57	1.99 ± 1.22	2.41 ± 1.80	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.27 ± 0.34	1.22 ± 0.26	1.21 ± 0.29	1.16 ± 0.26	< 0.01
LDL-C (mmol/L)	2.84 ± 0.65	2.87 ± 0.83	3.00 ± 0.90	2.94 ± 0.95	ns
Insulin (pmol/L)	42.0 (11.7~149.2)	44.8 (11.3~184.3)	49.6 (10.8~265.6)	58.0 (10.5~165.0)	< 0.01
HOMA-IR	2.12 (0.49~10.42)	2.17 (0.36~9.11)	2.28 (0.47~8.71)	2.85 (0.56~9.87)	< 0.01
Number of components of MS	1.92 ± 1.13	2.15 ± 1.07	2.32 ± 1.04	2.47 ± 1.15	< 0.001
MS (%)	61%	71%	81%	80%	< 0.001

Data are expressed as means±S.D. or median(range)

BMI, body mass index; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; AEC, absolute eosinophil count; ABC, absolute basophil count; PP, postprandial; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MS, metabolic syndrome  
p value : obtained from ANOVA

#### 4. 대사증후군 여부에 따른 임상 양상

대사증후군에 해당하는 군에서 그렇지 않은 군보다 백혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구 수가 많았고 중성지방, 인슐린, HOMA<sub>IR</sub> 값이 유의하게 높았고 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 더 낮았다 (Table 4).

#### 5. 백혈구 수와 대사증후군 구성 요소와의 상관 관계

백혈구 수를 나이와 성별을 보정한 후 대사증후군 구성 요소와의 편상관 분석을 하였을 때, 백혈구 수는 식후 2시간 혈당, 허리 둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 중성지방, 인슐린, HOMA<sub>IR</sub> 값과 양의 상관 관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도와 음의 상관 관계가 있었다. 그러나 백혈구 수와 공복혈당과는 유의한 상관관계가 없었다 (Table 5).

#### 6. 대사증후군의 유병률 증가와 관련된 백혈구 수의 기준치 (cut-off value)

ROC (Receiver operating characteristic) curve로 분석하였을 때 대사증후군 환자의 백혈구 수의 기준치 (cut-off value)는 6,415개/μL (민감도 59.2%, 특이도 60.5%, p<0.001) 이었다 (Fig. 1).

#### 7. 백혈구 수에 따른 대사증후군의 교차비

백혈구 수에 따라 4군으로 나누어 대사증후군의 교차비를 비교하였을 때, 1번째 4분위 (quartile)군에 비하여 2번째 4분위 (quartile)군에서 교차비 (odds ratio)가 증가하는 경향을 보였고 (p=0.067), 3번째 4분위 (quartile)군과 4번째 4분위 (quartile)군에서 의미있게 증가하였다 (Table 6).

**Table 3.** Clinical characteristics of Subjects According to the Number of Components of Metabolic Syndrome

	1	2	3	4	5	p value
	39	123	195	163	86	
No. of patients	31	33	47	54	66	
Sex (female %)	50.5 ± 12.3	55.4 ± 11.4	56.8 ± 11.3	56.3 ± 11.3	57.1 ± 12.0	< 0.001
Age (years)	3.8 ± 4.9	5.2 ± 6.3	4.6 ± 5.9	5.2 ± 6.0	4.7 ± 5.4	< 0.05
DM duration (years)	23.5 ± 2.4	23.8 ± 2.4	25.6 ± 3.2	26.2 ± 3.3	27.7 ± 3.0	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	6148 ± 1470	6325 ± 1350	6891 ± 1465	6761 ± 1396	7350 ± 1531	< 0.001
WBC (/ $\mu$ L)	55.4 ± 8.0	56.9 ± 7.3	57.0 ± 7.6	56.5 ± 7.1	56.5 ± 7.5	< 0.001
Neutrophil (%)	35.2 ± 7.0	33.6 ± 6.7	33.7 ± 6.9	34.1 ± 6.6	34.1 ± 7.0	ns
Lymphocyte (%)	5.2 ± 1.9	5.6 ± 1.6	5.4 ± 1.6	5.5 ± 1.6	5.4 ± 1.9	ns
Monocyte (%)	2.3 ± 1.6	2.3 ± 1.9	2.5 ± 1.9	2.5 ± 1.6	2.8 ± 1.8	ns
Eosinophil (%)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	ns
Basophil (%)	3454 ± 1150	3614 ± 997	3958 ± 1122	3849 ± 1072	4174 ± 1142	ns
ANC (/ $\mu$ L)	2121 ± 502	2116 ± 570	2296 ± 594	2280 ± 525	2497 ± 730	< 0.001
ALC (/ $\mu$ L)	313 ± 109	349 ± 116	366 ± 127	371 ± 122	388 ± 132	< 0.001
AMC (/ $\mu$ L)	143 ± 125	147 ± 129	175 ± 140	171 ± 115	204 ± 143	< 0.05
AEC (/ $\mu$ L)	37 ± 22	38 ± 24	40 ± 25	36 ± 19	39 ± 21	< 0.05
ABC (/ $\mu$ L)	8.18 ± 2.73	8.15 ± 2.65	7.97 ± 2.67	8.72 ± 2.89	8.68 ± 2.96	ns
Fasting glucose (mmol/L)	13.01 ± 4.94	13.33 ± 5.27	12.86 ± 4.85	13.82 ± 5.07	13.81 ± 4.37	ns
PP 2 hour glucose (mmol/L)	8.2 ± 2.1	8.2 ± 1.9	8.0 ± 1.8	8.3 ± 1.8	8.3 ± 1.7	ns
HbA1c (%)	4.79 ± 0.79	4.92 ± 0.90	4.96 ± 1.03	4.99 ± 1.03	5.22 ± 0.95	ns
Total Cholesterol (mmol/L)	0.98 ± 0.29	1.24 ± 0.55	1.69 ± 1.28	2.62 ± 2.49	3.35 ± 2.08	ns
Triglyceride (mmol/L)	1.44 ± 0.35	1.36 ± 0.28	1.27 ± 0.29	1.07 ± 0.20	1.02 ± 0.14	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	2.90 ± 0.66	2.98 ± 0.78	2.94 ± 0.90	2.87 ± 0.81	2.88 ± 0.91	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	32.8	35.0	46.4	52.5	67.9	ns
Insulin (pmol/L)	(11.3~105.2)	(10.5~228.3)	(11.7~161.2)	(12.3~184.3)	(19.2~265.6)	< 0.001
HOMA-IR	1.60	1.72	2.18	2.69	3.57	< 0.001
	(0.36~7.36)	(0.56~10.42)	(0.47~9.37)	(0.49~9.11)	(0.63~9.87)	

Data are expressed as means±S.D. or median(range)

BMI, body mass index; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; AEC, absolute eosinophil count; ABC, absolute basophil count; PP, postprandial; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MS, metabolic syndrome

p value : obtained from ANOVA

### 고 찰

본 연구에서는 백혈구 수에 따라 4군으로 나누어 임상양상을 비교하였을 때 백혈구 수가 많은 군에서 대사증후군 구성요소의 수 및 대사증후군에 해당하는 환자의 비율, 대사증후군에 대한 교차비가 증가하였다. 대사증후군은 심혈관계 질환과 연관되어 있으므로<sup>3)</sup>, 본 연구 결과는 백혈구 수에 따라 심혈관계 질환이 증가된다는 점을 시사하며, 이는 기존의 연구결과와 일치한다<sup>11,17)</sup>.

백혈구 수의 분획에 대한 유용성은 여러 연구에서 평가되었다. 그러나 연구에 따라 백혈구의 어느 분획이 더 중요한지는 다소 차이가 있었다<sup>12-14)</sup>. 히로시마 나가사키 성인 건강 연구<sup>12)</sup>에서 호중구, 호산구와 단핵구 수(림프구의 수는 아님)는 심혈관계 질환의 발생과 연관성이 있었다. 파리

의 전향적인 연구 II (The Paris Prospective Study II)<sup>13)</sup>에서 관상동맥 질환의 다른 위험인자들을 교정한 후에도 단핵구의 수가 100 개/ $\mu$ L 증가할 때마다 심혈관계 질환의 위험이 1.15배 증가한다고 보고하였다. 영국에서 시행된 두 가지 연구<sup>14)</sup>에 의하면 나이를 보정한 관상동맥 질환의 상대 위험도가 호중구, 호산구, 림프구, 단핵구, 호염기구가 높은 군에서 각각 2배 이상 증가되었고, 호중구 및 호산구의 수와 관상동맥 질환의 발생 사이에 양의 상관관계가 있었으나, 림프구, 단핵구, 호염기구의 수와는 연관성이 없었다. 본 연구에서 대사증후군의 항목을 만족시키는 개수가 증가할수록 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구의 수가 증가하였고, 호염기구 수는 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

본 연구 결과 대사증후군의 구성 요소 수가 증가함에 따

**Table 4.** Clinical Characteristics of Subjects According to the Presence of Metabolic Syndrome

	MS (-)	MS (+)	p value
N	162	444	
Sex (female %)	33	53	< 0.001
Age (years)	54.2 ± 11.8	56.6 ± 11.4	< 0.05
DM duration (years)	4.8 ± 6.0	4.8 ± 5.8	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 2.4	26.2 ± 3.2	< 0.001
WBC (/ $\mu$ L)	6283 ± 1377	6930 ± 1464	< 0.001
Neutrophil (%)	56.5 ± 7.5	56.7 ± 7.4	ns
Lymphocyte (%)	34.0 ± 6.8	33.9 ± 6.8	ns
Monocyte (%)	5.5 ± 1.7	5.4 ± 1.7	ns
Eosinophil (%)	2.3 ± 1.8	2.6 ± 1.8	ns
Basophil (%)	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.3	ns
ANC (/ $\mu$ L)	3575 ± 1034	3960 ± 1110	< 0.001
ALC (/ $\mu$ L)	2117 ± 553	2327 ± 604	< 0.001
AMC (/ $\mu$ L)	340 ± 115	372 ± 126	< 0.01
AEC (/ $\mu$ L)	146 ± 128	179 ± 132	< 0.01
ABC (/ $\mu$ L)	38 ± 23	39 ± 22	ns
Fasting glucose (mmol/L)	8.15 ± 2.66	8.38 ± 2.82	ns
PP 2 hour glucose (mmol/L)	13.25 ± 5.18	13.40 ± 4.85	ns
HbA1c (%)	8.2 ± 2.0	8.2 ± 1.8	ns
Total cholesterol (mmol/L)	4.89 ± 0.88	5.02 ± 1.02	ns
Triglyceride (mmol/L)	1.18 ± 0.51	2.35 ± 2.05	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.38 ± 0.30	1.15 ± 0.26	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.96 ± 0.75	2.90 ± 0.87	ns
Insulin (pmol/L)	34.2 (10.5~228.3)	53.1 (11.7~265.6)	< 0.001
HOMA-IR	1.70 (0.36~10.42)	2.64 (0.47~9.87)	< 0.001

Data are expressed as means±S.D. or median(range)

BMI, body mass index; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; AEC, absolute eosinophil count; ABC, absolute basophil count; PP, postprandial; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; MS, metabolic syndrome

p value : MS(-) vs. MS(+)

**Table 5.** Partial Pearson Correlation of Total WBC Count with other Metabolic Parameters after Adjustment for Age and Sex

	Correlation efficiency (r)	
Fasting glucose	0.052	0.199
PP 2 hour glucose	0.099 *	0.017
Waist circumference	0.090 *	0.026
SBP	0.090 *	0.034
DBP	0.104 *	0.015
HDL-C	-0.167 *	< 0.001
Triglyceride (log)	0.252 *	< 0.001
Insulin (log)	0.168 *	< 0.001
HOMA-IR (log)	0.170 *	< 0.001

WBC, white blood cell; PP, postprandial; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol

\* : p value <0.05

라 백혈구 수가 증가하였고, 대사증후군에 해당하는 경우가 대사증후군에 해당하지 않는 경우에 비하여 백혈구 수가 많

았다. 이는 이전의 연구 결과<sup>4,18)</sup>와 일치한다. 또한 과거의 연구에 의하면 대사증후군의 구성 요소 수가 증가할수록 심

**Table 6.** Risk of Metabolic Syndrome According to White Blood cell Count

quartile of wbc	1	2	3	4
odds ratio	1	1.569	2.618	2.472
95% CI		0.969~2.541	1.558~4.398	1.476~4.139

CI, confidence interval

혈관계 질환의 사망률이 증가하였고<sup>19)</sup>, 제2형 당뇨병과 대사증후군이 같이 있는 경우엔 심혈관계 질환의 위험이 더욱 증가하였다<sup>4,5)</sup>. 이러한 점은 대사증후군의 구성요소의 수가 증가할수록 낮은 정도의 염증이 증대되어 심혈관계 질환의 위험이 증가하는 점을 시사한다.

본 연구 결과 총백혈구 수는 혈압, 허리둘레, 중성지방, 인슐린, HOMA<sub>IR</sub>과 양의 상관관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다. 이는 백혈구 수가 인슐린저항성<sup>20,21)</sup>, 혈압<sup>22)</sup>, 인슐린 농도<sup>22)</sup>, 중성지방<sup>22)</sup>, 인슐린 증후군의 구성요소<sup>23)</sup>와 연관이 있었다는 것과 일치하며, 상관계수도 유사하였다.

백혈구 수와 대사증후군의 연관성에 대한 기전은 좀 더 명확히 밝혀져야 할 것이다. 최근 인슐린저항성은 면역체계와 염증의 만성적 활성화로부터 초래된다는 보고가 있었고<sup>24)</sup>, 많은 염증 매개인자 중에 TNF- $\alpha$ 와 IL-6가 가장 중요한 후보 인자로 생각되고 있다<sup>24)</sup>. 이 두 가지 전염증성 (pro-inflammatory) 사이토카인은 지방조직에서 유래되는 것으로 알려져 있으며<sup>25)</sup>, 측분비 (paracrine) 혹은 자가분비 (autocrine) 작용으로 지방세포와 근육세포에서 인슐린 작용을 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 또한 이들 사이토카인은 백혈구 분화의 강력한 유도체이므로<sup>27)</sup> 활성화된 사이토카인 시스템이 백혈구 수와 인슐린저항성의 증가에 기여하였을 가능성이 있으며, 활성화된 백혈구가 사이토카인을 생산할 수 있기 때문에 면역계의 활성화가 백혈구 수를 증가시키고, 인슐린 감수성의 감소와 사이토카인 생산을 초래하였을 가능성이 있다<sup>18)</sup>.

본 연구에서 백혈구 수는 공복혈당과는 연관되어 있지 않았으나, 식후 2시간 혈당과 연관되어 있었다. 이는 백혈구 수가 경구 당부하 2시간 혈당과 독립적으로 연관되어 있었고<sup>21)</sup>, 다른 염증 표시인자인 C-reactive protein (CRP)가 비당뇨병환자에서 공복혈당보다 경구 당부하 검사 2시간 후 혈당과 더 밀접하게 연관되어 있었다<sup>28)</sup>는 과거의 보고와 일치한다. 과거의 연구에 의하면, IL-6가 혈당과 평행하게 식후에 증가하였고<sup>29)</sup>, 포도당이 IL-8의 생산을 증가시켰고<sup>30)</sup>, IL-8의 농도가 비당뇨병환자에서 경구 당부하 후에 증가하였고<sup>31)</sup>, 백혈구 수는 식사 후<sup>32)</sup> 혹은 당부하 후<sup>33)</sup>에 IL-8의 증가와 더불어 증가하였다. 본 연구에서 백혈구 수와 식후 혈당과의 연관은 위와 같은 식후 염증 변화를 반영할 수 있다. 또한 공복 혈당보다는 식후 고혈당이 심혈관계 질환과

연관되어 있다<sup>34)</sup>는 것을 설명하는 하나의 요인이 될 수 있다. 그러나 백혈구 수와 식후 고혈당과의 연관 관계가 심혈관계 질환 위험에 미치는 영향은 전향적인 연구를 통해 확인되어야 한다.

결론적으로 한국인 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군의 구성요소 수가 증가하면 백혈구, 중성구, 림프구, 호산구, 단핵구의 수가 증가하였다. 또한 백혈구 수는 여러 가지 대사 지표와 상관성이 있었다. 따라서 이러한 점은 한국인 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군의 구성요소의 수가 증가할수록 낮은 정도의 염증이 증가한다는 점을 시사한다고 할 수 있다.

## 요 약

**연구배경:** 제2형 당뇨병과 대사증후군은 심혈관계 질환의 위험 증가와 관련이 있다. 염증은 심혈관계 질환과 밀접하게 연관되어 있다. 전신적인 염증의 표시인자인 백혈구 수는 심혈관계 질환 위험증가와 관계되어 있다. 본 연구의 목적은 대사증후군과 백혈구 수 및 분획과의 관계를 평가하고자 하였다.

**방법:** 606명의 환자(남자 318, 여자 288, 체질량지수 25.6 ± 3.2 kg/m<sup>2</sup>, 당뇨병의 유병기간 4.8 ± 5.9년)를 대상으로 하였다. 백혈구 수와 분획, 신체 계측, 혈압, 공복혈당, 인슐린, 지질 검사를 시행하였다.

**결과:** 백혈구 수에 따라 4등분한 경우, 백혈구 수가 많은 4분위에서 대사 증후군의 구성요소의 수 및 대사증후군에 해당하는 비율이 높았다. 대사증후군의 구성요소의 수가 증가할수록 백혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구의 수가 증가하였다. 대사증후군에 해당하는 경우 백혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구 수가 대사증후군이 아닌 경우에 비하여 많았다. 백혈구 수는 허리둘레, 혈압, 중성지방, 인슐린, 인슐린저항성과 양의 상관관계가 있었고 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 음의 상관관계가 있었다.

**결론:** 제2형 당뇨병환자에서 대사 증후군의 구성요소의 수가 증가할수록 만성 염증이, 백혈구 수로 표시된, 증가할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR: *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 100:1134-46, 1999*
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339:229-34, 1998*
3. Reaven GM: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-607, 1988*
4. Ford ES: *The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: finding from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis 173:309-14, 2004*
5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: *Third national health and nutrition examination survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 52:1210-4, 2003*
6. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB: *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 99:237-42, 1999*
7. Ross R: *Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-26, 1999*
8. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC: *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. Circulation 83:836-44, 1991*
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 107:499-511, 2003*
10. Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB: *The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. N Engl J Med 290:1275-8, 1974*
11. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW: *White blood cell count and cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. JAMA 267:1253-6, 1992*
12. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH: *Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. Am J Epidemiol 116:496-509, 1982*
13. Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR: *Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? Am J Epidemiol 137:49-53, 1993*
14. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Baker IA, Elwood PC: *Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. Am J Epidemiol 145:416-21, 1997*
15. 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 285:2486-97, 2001*
16. WHO: *The Asia-Pacific perspective: refining obesity and its treatment. IOTF 2000 Feb*
17. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, Chan NN, Chan JC: *White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27:216-22, 2004*
18. Wang YY, Lin SY, Liu PH, Cheung BM, Lai WA: *Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. J Diabetes Complications 18:322-7, 2004*
19. Klein BE, Klein R, Lee KE: *Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. Diabetes Care 25:1790-4, 2002*
20. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bog-



- ardus C, Tataranni PA: *High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes* 51:455-61, 2002
21. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, Mori H, Mito K, Okubo M, Hara H, Kohno N: *Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care* 27:491-6, 2004
22. Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M: *Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol* 136:525-37, 1992
23. Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G, Cigolini M: *The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. J Intern Med* 239:435-41, 1996
24. Fernandez-Real JM, Ricart W: *Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. Diabetologia* 42:1367-74, 1999
25. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW: *Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. J Clin Endocrinol Metab* 82:4196-200, 1997
26. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W: *Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab* 86:1154-9, 2001
27. Sims E. *Humoral factors 1-373, Oxford: IRL press.1993*
28. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: *C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabet Med* 19:939-43, 2002
29. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D: *Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. J Am Coll Cardiol* 39:1145-50, 2002
29. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D: *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation* 106:2067-72, 2002
30. Srinivasan S, Yeh M, Danziger EC, Hatley ME, Riggan AE, Leitinger N, Berliner JA, Hedrick CC: *Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8. Circ Res* 92:371-7, 2003
31. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I: *Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. J Clin Endocrinol Metab* 87:4602-6, 2002
32. Hansen K, Sickelmann F, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J: *Systemic immune changes following meal intake in humans. Am J Physiol* 1997 273:R548-53, 1997
33. van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, Castro Cabezas M: *Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. J Lipid Res* 44:576-83, 2003
34. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E: *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care* 21:360-7, 1998