

50세 이상 한국 여성들에게서 혈청 암배아항원 농도와 대사 증후군의 관련성

박혜민, 권유진, 박혜윤, 이용제

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Association between Serum Carcinoembryonic Antigen Levels within Normal Range and Metabolic Syndrome in Korean Women Aged ≥ 50 Years Old

Hye-Min Park, Yu-Jin Kwon, Hea-Yoon Park, Yong-Jae Lee

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The objective of this study was to investigate the relationship between serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels and metabolic syndrome in Korean women aged ≥ 50 years old.

Methods: This cross-sectional study included a total of 3,479 individuals who underwent health check-ups between November 2006 and July 2010 at the Health Promotion Center of Gangnam Severance Hospital in Seoul. Serum CEA levels were categorized into quartiles: Q1 (≤ 1.0 $\mu\text{g/L}$), Q2 (1.1~1.4 $\mu\text{g/L}$), Q3 (1.5~2.1 $\mu\text{g/L}$), and Q4 (≥ 2.2 $\mu\text{g/L}$). The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for metabolic syndrome were calculated using multiple logistic regression analysis after adjusting for confounding factors across CEA quartiles.

Results: The mean CEA levels were increased in people with obesity, high blood pressure, and high plasma glucose. Compared with the lowest CEA quartile, the OR (95% CI) for metabolic syndrome in the highest CEA quartile was 1.34 (1.03 to 1.73) after adjusting for age, cigarette smoking, alcohol intake, regular exercise, and leukocyte count.

Conclusion: CEA was significantly related with metabolic syndrome in middle aged and elderly Korean females, and elevated CEA levels may be a surrogate marker for metabolic syndrome.

Key Words: Carcinoembryonic antigen, Metabolic syndrome, Inflammation, Elderly

서 론

대사증후군은 일차진료에서 흔히 접하는 복부비만, 고혈압, 고혈당, 이상지질혈증 등 심혈관질환의 대표적

인 위험인자들을 포함하는 군집 개념이며, 대사증후군의 최종점은 심혈관질환의 이환 및 이로 인한 사망이다.^{1,2)} 대사증후군의 유병률은 나이가 들수록 증가한다고 알려져 있으며, 60~69세 이상의 한국 노인에서의 유병률은

Received December 6, 2017; revised February 22, 2018; accepted March 6, 2018.

Corresponding author: Yong-Jae Lee, Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06273, Korea. E-mail: ukyjhome@yuhs.ac

Copyright © 2018 The Korean Academy of Clinical Geriatrics

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

남성이 22.9%, 여성이 40.4%로 노인의학 영역에서 매우 중요한 질환이다.³⁾ 대사증후군의 병태생리학적 원인은 아직 정확히 밝혀져 있지 않지만, 만성적인 저강도의 염증이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.⁴⁾

암배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA)는 태생기 종양 항원인 암태아성단백질(oncofetal protein)의 하나로써 종양표지자로 널리 사용되고 있다. CEA 농도는 대장암, 췌-담도암과 같은 소화기계 종양 뿐 아니라, 방광암, 유방암, 폐암, 전립선암에서도 증가한다. 또한 CEA 농도는 종양 환자 이외에도 위궤양, 췌장염, 염증성 장질환과 만성기관지염, 폐기종, 폐렴, 흡연과 같은 급만성 염증 질환이 있는 환자에서도 상승할 수 있다.⁵⁻⁹⁾ 최근 CEA 농도가 심혈관질환, 대사질환과 같은 만성 저강도 염증 질환과 관련되어 있음을 시사하는 연구가 발표되었다. 우리나라에서 수행된 선행 연구에 의하면, 건강한 성인에서 CEA 농도가 높을수록 동맥경직도가 증가하고¹⁰⁾, 비알콜성 지방간의 위험도가 높아진다고 하였다.¹¹⁾ 이러한 연구는 CEA 농도가 종양표지자라는 전통적인 의미 외에도 심혈관질환 및 대사질환과도 관련되어 있음을 시사한다. 또한 CEA가 대식세포와 단핵구를 자극함으로써 염증성 시토카인 분비를 촉진한다는 최근 연구는 CEA와 심혈관질환, 대사질환의 관련성에 대한 분자생물학적인 단초를 제시하고 있다.¹²⁾

이 연구의 목적은 50세 이상 한국 여성들에게서 CEA 농도가 높을수록 대사증후군의 유병 위험도가 증가하는지 알아보고자 함이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

이 연구는 2006년 11월부터 2010년 7월까지 서울 강남세브란스병원 건강증진센터를 내원하여 문진 및 신체 계측, 혈액검사를 시행한 50세 이상의 여성 3,961명의 여성을 대상으로 하였다. 흡연이 혈청 CEA 농도에 미치는 영향이 매우 크므로 흡연자 비율이 높은 남성을 제외하였고, 여성호르몬이 대사증후군에 미치는 영향을 최소화하기 위해 50세 이상의 여성을 대상으로 하였다. 대상자는 자발적으로 정기 건강 검진에 참여하였으며, 정보 제공에 대한 동의를 작성하였다. 이 연구는 헬싱키 선언 원칙에 따라 이뤄졌으며, 연세대학교 강남세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받았다(IRB No: 3-2017-0385).

총 3,961명의 여성 중, 암, 류마티스 관절염, 간경화, 신부전, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 결핵, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성 간질환의 과거력이 있거나 CEA 수치가 5.0 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우, 반복 측정된 사람을 제외하여 최종 연구대상자는 3,479명이었다.

2. 자료수집

설문지를 통해 음주, 흡연, 신체활동, 질병의 과거력에 대해 조사하였다. 현재 담배를 피우고 있다고 답한 사람은 현재 흡연자로, 과거에 담배를 피운 적이 있으면 과거흡연자로 정의하였고, 담배를 피운 적이 없으면 비흡연자로 구분하였다. 현재 주 2회 이상 술을 마시는 경우를 현재 음주자로 정의하였다. 규칙적 운동은 설문지 응답에 따라 주 2회 이상 운동한 경우로 정의하였다. 검진용 가운을 착용한 상태에서 자동신장측정기로 신장과 체중을 측정하였고, 체질량지수는 체중(kg)/신장(m)² 공식을 이용하여 계산하였다. 혈액 검사는 8시간 이상 금식한 후 공복상태에서 정맥혈을 채혈하여 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지질단백질콜레스테롤 등을 AU5800 분석기(Beckman Coulter, USA)로 측정하였다. 당뇨병은 공복혈당 126 mg/dL 이상이거나 치료 중인 경우로 정의하였고, 고혈압은 수축기혈압 140 mmHg 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상이거나 치료 중인 경우로 정의하였다.

3. 대사증후군 정의

대사증후군의 정의는 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation)에서 제시한 기준을 적용하되, 비만은 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists)에서 제시된 체질량지수 25.0 kg/m^2 이상을 기준으로 적용하였다.^{13,14)} 이에 따라 ① 체질량지수 25.0 kg/m^2 이상, ② 수축기혈압 130 mmHg 또는 이완기혈압 85 mmHg 이상이거나 고혈압약을 복용, ③ 공복혈당 100 mg/dL 이상이거나 당뇨병약을 복용, ④ 중성지방 150 mg/dL 이상, ⑤ 고밀도지질단백질콜레스테롤 50 mg/dL 미만 중, 3 가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다.

4. 통계분석

연구대상자를 CEA 4분위수에 따라 Q1 ($\leq 1.0 \mu\text{g/L}$), Q2 (1.1~1.4 $\mu\text{g/L}$), Q3 (1.5~2.1 $\mu\text{g/L}$), Q4 ($\geq 2.2 \mu\text{g/L}$) 로

나누었다. 각 군의 임상적인 특성을 비교하기 위해 명목 변수는 카이제곱검정을, 연속변수는 일원배치분산분석 (one-way ANOVA test)을 시행하였다. CEA 농도와 대사증후군의 연관성을 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 통계 분석은 SAS 소프트웨어 version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 통해 수행하였으며, 유의수준은 5% 이하를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 양측 검정을 하였다.

결 과

CEA 사분위수에 따른 연구대상자 3,479명의 여성에 대한 일반적인 특성을 Table 1에 기술하였다. 연구에 참여한 대상자의 평균 연령은 57.6세이었다. 혈청 CEA 농도가 증가할수록 평균 연령, 체질량지수, 수축기와 이완기혈압, 공복혈당이 증가하였다. 또한 CEA 농도가 증가함에 따라 흡연자, 고혈압, 당뇨병, 대사증후군의 빈도가 증가하였다. Figure 1은 대사증후군의 5가지 구성 요소의 존재여부에 따른 혈청 CEA의 평균값을 보여주는 것으로, 비만, 고혈압, 고혈당 군에서 혈청 CEA가 유의하게 높았다. Table 2는 CEA 4분위에 따른 대사증후군 유병률의 교차비를 나타내는 것이다. 연령, 흡연, 음주, 운동을 보정하였을 때, Q1을 기준으로 Q4의 교차비는 1.35 (1.02~1.69)이었다. 또한 백혈구수를 추가 보정한 후에

도 Q1을 기준으로 Q4의 교차비는 1.34 (1.03~1.73)로 높았다. 대사증후군을 구성하는 다섯 가지 구성 요소별로 세분화하여 분석하였을 때, 비만, 고혈압, 고혈당의 항목에서 Q1을 기준으로 Q4의 교차비가 각각 1.31, 1.37, 1.36으로 통계적으로 유의하게 더 높았다.

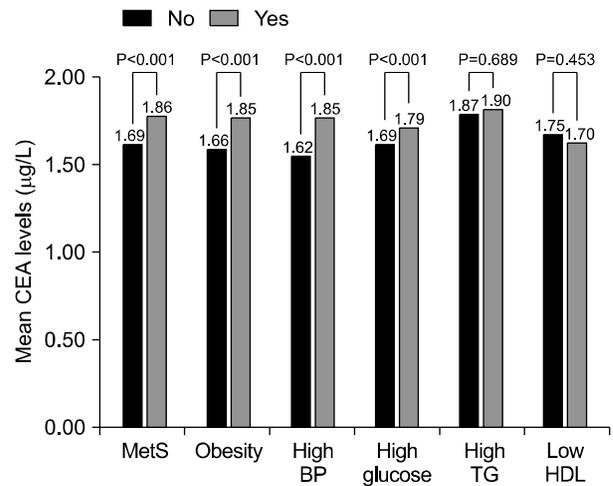


Figure 1. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels according to each component of metabolic syndrome. MetS, metabolic syndrome; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein.

Table 1. Clinical characteristics of the study population according to serum carcinoembryonic antigen (CEA) quartiles

	CEA quartiles (µg/L)				P value
	Q1 (≤1.0)	Q2 (1.1~1.4)	Q3 (1.5~2.1)	Q4 (≥2.2)	
N	899	783	926	871	
Age (years)	56.3 (5.8)	57.1 (6.4)	57.9 (7.0)	60.2 (7.8)	< 0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.4 (2.9)	23.4 (2.9)	23.6 (3.0)	23.9 (3.3)	0.008
Systolic blood pressure (mmHg)	123.8 (16.2)	123.9 (16.2)	125.2 (17.0)	127.8 (17.9)	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4 (10.0)	76.5 (9.7)	77.2 (9.8)	78.1 (10.5)	0.002
Fasting plasma glucose (mg/dL)	94.5 (13.7)	95.1 (14.8)	96.7 (19.8)	99.6 (26.1)	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	202.9 (35.8)	203.1 (33.9)	202.7 (34.6)	203.9 (38.9)	0.931
Triglyceride (mg/dL)	120.4 (64.5)	122.0 (67.9)	120.8 (67.1)	121.6 (63.1)	0.953
HDL-cholesterol (mg/dL)	54.8 (12.4)	55.0 (12.8)	55.7 (12.7)	56.7 (13.6)	0.026
Current smoking (%)	1.1	1.8	2.0	6.2	< 0.001
Alcohol drinking (%)	27.7	26.1	26.7	29.2	0.056
Regular exercise (%)	64.7	64.6	62.7	61.2	0.458
Hypertension (%)	32.0	30.0	35.4	40.9	< 0.001
Type 2 DM (%)	3.8	5.8	9.3	12.3	< 0.001
Metabolic syndrome (%)	21.9	25.5	26.8	32.6	< 0.001

Data are expressed as the mean (SD) or %.

Table 2. Odds ratios and 95% confidence interval for metabolic syndrome according to serum carcinoembryonic antigen (CEA) quartiles

	CEA quartiles ($\mu\text{g/L}$)			
	Q1 (≤ 1.0)	Q2 (1.1~1.4)	Q3 (1.5~2.1)	Q4 (≥ 2.2)
Metabolic syndrome				
Model 1	1.00	1.22 (0.98~1.51)	1.24 (1.00~1.52)	1.72 (1.36~2.17)
Model 2	1.00	1.12 (0.90~1.41)	1.10 (0.88~1.37)	1.35 (1.02~1.69)
Model 3	1.00	1.13 (0.90~1.43)	1.12 (0.89~1.40)	1.34 (1.03~1.73)
Obesity				
Model 1	1.00	1.05 (0.85~1.29)	1.20 (0.98~1.46)	1.48 (1.18~1.86)
Model 2	1.00	0.94 (0.75~1.17)	1.09 (0.89~1.35)	1.30 (1.04~1.55)
Model 3	1.00	0.94 (0.75~1.17)	1.10 (0.89~1.35)	1.31 (1.04~1.57)
High blood pressure				
Model 1	1.00	0.99 (0.83~1.19)	1.19 (1.00~1.43)	1.78 (1.44~2.19)
Model 2	1.00	0.93 (0.76~1.14)	1.06 (0.87~1.28)	1.27 (1.00~1.60)
Model 3	1.00	0.92 (0.75~1.12)	1.05 (0.86~1.27)	1.37 (1.00~1.61)
High glucose				
Model 1	1.00	1.11 (0.89~1.38)	1.20 (0.98~1.48)	1.83 (1.44~2.31)
Model 2	1.00	0.96 (0.76~1.21)	1.09 (0.87~1.35)	1.34 (1.04~1.74)
Model 3	1.00	0.98 (0.77~1.23)	1.11 (0.89~1.38)	1.36 (1.04~1.76)
High triglyceride				
Model 1	1.00	1.16 (0.93~1.44)	0.04 (0.84~1.29)	1.35 (1.05~1.74)
Model 2	1.00	1.09 (0.89~1.38)	0.96 (0.76~1.20)	1.12 (0.85~1.48)
Model 3	1.00	1.09 (0.86~1.38)	0.97 (0.76~1.22)	1.13 (0.86~1.50)
High HDL-cholesterol				
Model 1	1.00	1.11 (0.92~1.33)	0.89 (0.75~1.08)	0.87 (0.69~1.08)
Model 2	1.00	1.08 (0.89~1.32)	0.84 (0.69~1.02)	0.80 (0.63~1.02)
Model 3	1.00	1.09 (0.89~1.33)	0.84 (0.69~1.03)	0.82 (0.64~1.03)

Model 1: unadjusted; Model 2: adjusted for age, cigarette smoking, alcohol intake, and regular exercise; Model 3: adjusted for age, cigarette smoking, alcohol intake, regular exercise, and leukocyte count.

고 찰

저자들은 50세 이상 한국 여성에서 혈청 CEA 농도와 대사증후군의 관련성을 조사하였으며, 혈청 CEA 농도가 높은 군에서 대사증후군의 교차비가 통계적으로 유의하게 높았다. 혈청 CEA는 주로 대장암 췌-담도암 같은 소화기계 종양표지자로 유용하게 사용되고 왔으며¹⁵⁻¹⁷⁾, 악성종양 외에도 위궤양, 췌장염, 염증성 장질환과 만성기 관지염, 폐기종, 폐렴, 흡연자에서 증가한다고 알려져 있다.^{9,18)} 최근 CEA 농도가 심혈관질환, 대사질환, 염증지표와 관련되어 있다는 연구가 있으며, 혈청 CEA 농도가 증가된 사람에게서 죽상경화증, 비알콜성지방간, 경동맥의 플라크, 관상동맥질환의 동반 위험도가 높아진다고 한다.^{10,19)} 또한 혈청 CEA 농도가 높을수록 염증지표가 증가하고²⁰⁾, 당뇨병 여성에게서 혈청 CEA 농도가 증가할수록 산화스트레스 지표가 증가한다는 선행 연구도 있다.^{5,21)} 최근 저자들은 CEA 농도의 증가가 독립적으로 백

혈구수의 증가와 양의 관련성이 있다는 연구를 발표한 바 있다.²⁰⁾ 이번 연구에서는 정상 범위에서도 CEA 수치가 높은 여성들에게서 대사증후군의 유병위험도가 높았는데, 이는 소화기계 종양 등 종양 표지자로서 역할 이외에도 대사증후군을 찾아낼 수 있는 독립된 지표로 CEA를 활용할 수 있음을 시사한다.

CEA와 대사증후군의 관련성을 설명할 수 있는 기전은 다음과 같다. CEA가 산화스트레스 및 만성적인 염증 상태를 유발할 수 있다는 점이다. 암과 대사증후군은 산화스트레스와 만성 염증의 공통적인 위험인자가 공유된다.^{22,23)} CEA 관련 선행 연구에서 CEA가 단핵구와 대식세포를 자극해서 인터루킨-6, 인터루킨-1b, 종양괴사인자- α 등의 염증성 시토카인을 생성하고¹²⁾, 내피세포 부착 인자의 발현을 증가시킨다고 보고하고 있다.²⁴⁾ 만성적인 저강도의 염증은 인슐린저항성과 죽상경화증 발생과 진행에 중심적인 역할을 한다.^{25,26)} 기존 연구에서 백혈구수가 증가할수록 대사증후군과 동맥경화의 위험도가 증

가한다고 발표한 바 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 최근 연구에 의하면 허혈 심질환이 대장암 발생과 관련성이 있어 두 질환의 공통 위험인자인 비만에 의한 인슐린저항성과 만성 염증이 대장암 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.³⁰⁾

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 단면 연구이므로 혈청 CEA 농도와 대사증후군의 인과관계를 정확히 알 수 없다는 점이다. 둘째, 이 연구자료에 허리둘레 자료가 없어 대사증후군의 비만 기준으로 허리둘레 대신 체질량지수를 사용하였다는 점이다. 셋째, 50세 이상의 여성을 대상으로 하였기 때문에 남성에게 적용할 수 없다는 점이다.

결론적으로 50세 이상의 한국 여성들에게서 혈청 CEA 농도가 높을 때 대사증후군의 유병 위험도가 높았다. 향후 대사증후군과 관련된 CEA의 정확한 역할을 규명하기 위한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며, 젊은 성인과 남성에게도 적용할 수 있는지에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;11:3066-72.
2. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148:958-66.
3. Kim ES, Han SM, Kim YI, Song KH, Kim MS, Kim WB, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea. *Diabet Med* 2004;21:1141-3.
4. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:761-5.
5. Rule AH, Goleski-Reilly C, Sachar DB, Vandevoorde J, Janowitz HD. Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1973;14:880-4.
6. Leung TK, Lee CM, Wang FC, Chen HC, Wang HJ. Difficulty with diagnosis of malignant pancreatic neoplasms coexisting with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5075-8.

7. Berthiot G, Marechal F, Cattani A, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen in lung cancer and benign diseases of the lung. *Biomed Pharmacother* 1989;43:613-20.
8. Weber TH, Kerttula Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) in blood in cases of pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1986;18:547-50.
9. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7:160-6.
10. Bae U, Shim JY, Lee HR, Shin JY. Serum carcinoembryonic antigen level is associated with arterial stiffness in healthy Korean adult. *Clin Chim Acta* 2013;415:286-9.
11. Lee JY, Lee DC, Lee JW. Serum carcinoembryonic antigen is associated with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean non-smokers. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1499-504.
12. Ganguly A, Yeltsin E, Robbins J. Identification of a carcinoembryonic antigen binding protein on monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:319-23.
13. Onesi SO, Ignatius UE. Metabolic syndrome: Performance of five different diagnostic criterias. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:496-501.
14. Garvey W, Garber A, Mechanick J, Bray G, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. *Endocr Pract* 2014;20:977-89.
15. Feng F, Tian Y, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer* 2017;17:737.
16. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81.
17. Bel Hadj Hmida Y, Tahri N, Sellami A, Yangui N, Jildi R, Beyrouti MI, et al. Sensitivity, specificity and prognostic value of CEA in colorectal cancer: results of a Tunisian series and literature review. *Tunis Med* 2001;79:434-40.
18. Loewenstein MS, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 1978;42:1412-8.
19. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:160-5.
20. Kwon YJ, Lee HS, Shim JY, Lee YJ. Serum carcinoembryonic antigen is positively associated with leukocyte count in Korean adults. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22291.
21. Hasan M, Mohiudein A. Association between serum carcinoembryonic antigen level and oxidative stress parameters among diabetic females. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:6489-94.
22. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009;84:705-12.
23. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49:1603-16.

24. Aarons CB, Bajenova O, Andrews C, Heydrick S, Bushell KN, Reed KL, et al. Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2007;24:201-9.
25. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:11-8.
26. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
27. Ortega E, Gilabert R, Nunez I, Cofan M, Sala-Vila A, de Groot E, et al. White blood cell count is associated with carotid and femoral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;221:275-81.
28. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between white blood cell count and carotid arteriosclerosis in Japanese smokers. *Atherosclerosis* 2004;175:95-100.
29. Pei C, Chang JB, Hsieh CH, Lin JD, Hsu CH, Pei D, et al. Using white blood cell counts to predict metabolic syndrome in the elderly: A combined cross-sectional and longitudinal study. *Eur J Intern Med* 2015;26:324-9.
30. Hee YJ, Bang CS, Baik GH, Shin IS, Suk KT, Park TY, et al. Association between ischemic heart disease and colorectal neoplasm: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016;5:1664.