

말초혈액 내 백혈구수와 대사증후군과의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

황상태 · 김범수 · 황상준 · 서정열 · 김병진 · 이원영

성기철 · 강진호 · 김선우 · 이만호 · 박정로

Associations between White Blood Cell Count and Features of the Metabolic Syndrome

Sang-Tai Hwang, MD, Bum-Soo Kim, MD, Sang-Jun Hwang, MD, Jung-Yul Suh, MD,
Byung-Jin Kim, MD, Won-Young Lee, MD, Ki-Chul Sung, MD, Jin-Ho Kang, MD,
Sun-Woo Kim, MD, Man-Ho Lee, MD and Jung-Ro Park, MD

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital,
Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The proinflammatory state is considered to be a risk factor for develop atherosclerosis. Recently, certain components of the metabolic syndrome have been related to inflammatory markers. The purpose of this study was to assess the association of white blood cell (WBC) count with different components of the metabolic syndrome (MS). **Subjects and Methods :** We performed this study to investigate the relationships of white blood cell count, uric acid, and C-reactive protein (CRP) to components of metabolic syndrome (MS), such as abdominal obesity, elevated triglyceride, low high-density lipoprotein cholesterol (HDL), high blood pressure, and impaired fasting glucose in 3134 Koreans. **Results :** WBC count, uric acid, and CRP were associated with several components of MS. WBC count increased, as did the number of MS. **Conclusion :** Our data suggests an association between the metabolic syndrome and WBC count. (Korean Circulation J 2004;34(3):280-287)

KEY WORDS : Metabolic syndrome ; White blood cell.

서론

대사증후군은 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가와 더불어 심혈관질환의 주요 위험인자이며 인슐린 저항성을 특징으로 한다.¹⁾²⁾ 유전적 요인³⁾⁴⁾과 환경적 요인이 대사증후군의 발생에 영향을 미친다는 보고가 있지만 현재까지 그에 대한 기본적인 발생기전은 밝혀지지 않고

논문접수일 : 2003년 6월 2일

심사완료일 : 2003년 11월 7일

교신저자 : 김범수, 110-746 서울 중로구 평동 108번지

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

전화 : (02) 2001-2448 · 전송 : (02) 2001-2049

E-mail : bs9107@samsung.co.kr

있다. 2001년 발표된 Third report of National Cholesterol Education Program(NCEP) Adult Treatment Panel(ATP) III에서는 대사증후군의 특징으로서 동맥경화성 지질대사이상(atherogenic dyslipidemia), 높은 정상 혈압(high-normal blood pressure), 인슐린 저항성(insulin resistance), proinflammatory state와 prothrombotic state 등을 거론하였으며⁵⁾ Grundy는 이것에 덧붙여 proinflammatory state로는 high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP)(>3.0 mg/L) 증가, homocysteine($\geq 15 \mu\text{mol/L}$) 상승이나 lipoprotein(a) (Lp(a))($\geq 30 \text{ mg/dL}$) fibrinogen 등의 증가 중 하나 이상을 만족하는 경우를 추가하였다.⁶⁾ 그리고

저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추는 것을 치료의 제 1 목표로 하여 더욱 엄격한 저밀도지단백 콜레스테롤의 기준을 제시하였으며 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮춘 후에 제 2 목표로 대사증후군의 치료를 명시하였다.⁵⁾

최근 말초혈액 백혈구의 증가가 대사증후군, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 발생과 유의한 연관성이 있다⁷⁻¹⁶⁾는 보고가 있지만 현재로서는 말초혈액 백혈구와 심혈관 질환의 발생 사이에 독립적인 관계인지 다른 위험인자에 동반되어 나타난 현상인지에 대해 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 말초혈액 내 백혈구 수치의 증가는 전신 염증반응을 나타내고 쉽게 검사하는 항목이나 대사증후군 및 심혈관 질환의 발생과의 연관성에 대해서는 많은 연구가 없는 실정이다. 본 연구에서는 한국인 성인을 대상으로, 새로이 정의된 NCEP-ATP III에 의한 대사증후군 인자들이 체내 염증지표의 하나인 말초혈액 백혈구 수치 및 그 분획과 관련되는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 3월부터 6월까지 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원에서 종합건강검진을 받은 수진자 3,134명(남자 1,916명, 여자 1,218명)을 대상으로 하였다.

방 법

모든 참여자들은 12시간 이상 공복상태를 확인 후 채혈하여 검사를 시행하였다. 공복 혈당은 Hexokinase method를 이용하여 측정하였고(Hitachi 747 automatic analyzer, Hitachi, Japan) 혈청 인슐린 농도는 방사면역계수측정법(immunoradiometric assay, Biosource, Belgium)으로 측정하였으며 변이계수는 intra-assay 2.1~4.5%, inter-assay 4.7~12.2%이었다. 혈청 총콜레스테롤농도와 중성지방농도는 enzymatic calorimetric test로 측정하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였으며 저밀도지단백 콜레스테롤은 homogeneous enzymatic calorimetric test로 측정하였다(Hitachi 747, Hitachi, Japan). 말초혈액 내 백혈구와 분획은 자동표준방법으로 ADVIA 120-Bayer을 이용하여 측정하였다. CRP 정량검사는 Behring사의 highly sensitive immunonephelometry법을 이용하여 측정하였으며, 측정의 하한은 0.175 mg/L이

었다. 혈압은 Hypertension Detection and Follow-up Program protocol에 따라 수검자가 5분 이상 안정한 후 표준화된 수는 혈압기를 이용하여 측정하였다. 체질량지수(BMI)는 피험자가 신발을 신지 않고 가벼운 의복을 착용한 상태에서 자동 측정기를 이용하여 측정된 신장과 체중을 이용하여 계산(kg/m^2)에 의해 구했다. 허리둘레는 직립자세에서 동일인이 줄자를 이용하여 체대부위에서 측정하였다.

대사증후군의 정의

2001년 발표된 NCEP-ATPⅢ에 근거하여 대사증후군을 정의하였고, 진단 기준은 다음 5개 항목 중에서 3개 항목 이상을 만족할 때로 하였다.

- ① 복부비만 : 남자에서 허리둘레 >102 cm, 여자에서 허리둘레 >88 cm
- ② 중성지방 : ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L)
- ③ 고밀도지단백콜레스테롤 : 남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL
- ④ 혈압 : 수축기 혈압이 ≥ 130 mmHg or 이완기 혈압이 ≥ 85 mmHg
- ⑤ 공복포도당 : ≥ 110 mg/dL

통계처리

통계 방법은 SPSS(version 11.0) 패키지를 이용하여 시행하였다. 모든 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 각 군의 값의 비교는 one-way ANOVA test를 이용하였고 비교위험도는 logistic multiple regression analysis를 이용하였다. p-value 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

일반적 특징

전체 연구대상자 3134명(남자 1916명, 여자 1218명)의 평균 연령은 46.8 ± 11.2 세, 허리둘레 79.7 ± 8.9 cm, 공복 혈당 94.7 ± 24.0 mg/dL, 중성지방 농도 150.4 ± 103.7 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 55.9 ± 15.0 mg/dL, 수축기 혈압 122.3 ± 17.9 mmHg, 이완기 혈압 78.0 ± 11.7 mmHg, hsCRP 0.17 ± 0.68 mg/dL (median : 0.05 mg/dL), 말초혈액 백혈구 $5.97 \pm 1.67 \times 10^3/\text{mm}^3$, 중성구 $3.30 \pm 1.29 \times 10^3/\text{mm}^3$, 림프구 2.04

$\pm 0.55 \times 10^3/\text{mm}^3$, 단핵구 $0.41 \pm 0.15 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었다(Table 1).

NCEP-ATP III 정의에 의한 대사증후군 인자들의 유무에 따라 말초 혈액 백혈구수의 평균값을 비교한 결

과 대사증후군 인자를 만족하는 군에서 그렇지 않은 군보다 말초혈액 백혈구수가 유의하게 높음을 관찰할 수 있었다(Table 2).

대상자 중 35.9%만이 대사증후군의 항목 중 만족하

Table 1. Characteristics of study population

| | Mean \pm SD | | |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | Total (n=3134) | Men (n=1916) | Women (n=1218) |
| Age (years) | 46.8 \pm 11.2 | 46.1 \pm 10.7 | 47.6 \pm 12.0 |
| Waist circumference (cm) | 80.8 \pm 8.8 | 84.2 \pm 7.3 | 75.5 \pm 8.3 |
| WHR | 0.85 \pm 0.07 | 0.89 \pm 0.05 | 0.78 \pm 0.06 |
| BMI (kg/m ²) | 23.9 \pm 3.0 | 24.2 \pm 2.8 | 23.4 \pm 3.3 |
| Fasting glucose (mg/dL) | 94.7 \pm 24.0 | 96.7 \pm 24.9 | 91.6 \pm 22.3 |
| Fasting insulin (uIU/mL) | 8.33 \pm 3.46 | 8.29 \pm 3.46 | 7.99 \pm 3.20 |
| Triglyceride (mg/dL) | 150.4 \pm 103.7 | 165.4 \pm 110.5 | 126.7 \pm 86.9 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 209.3 \pm 36.2 | 210.3 \pm 36.0 | 207.8 \pm 36.4 |
| HDL-cholesterol (mg/dL) | 55.9 \pm 15.0 | 52.7 \pm 13.8 | 61.0 \pm 15.6 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 120.1 \pm 30.0 | 121.2 \pm 29.8 | 118.4 \pm 30.3 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 122.3 \pm 17.9 | 121.2 \pm 16.5 | 124.1 \pm 19.7 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 78.0 \pm 11.7 | 77.6 \pm 11.3 | 78.8 \pm 12.3 |
| hsCRP (mg/dL) | 0.17 \pm 0.68 | 0.18 \pm 0.64 | 0.16 \pm 0.74 |
| Uric acid (mg/dL) | 5.24 \pm 1.41 | 5.93 \pm 1.24 | 4.15 \pm 0.88 |
| WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 5.97 \pm 1.67 | 6.20 \pm 1.69 | 5.62 \pm 1.58 |
| Neutrophil, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 3.30 \pm 1.29 | 3.40 \pm 1.29 | 3.13 \pm 1.26 |
| Lymphocyte, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 2.04 \pm 0.55 | 2.09 \pm 0.55 | 1.95 \pm 0.54 |
| Monocyte, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 0.41 \pm 0.15 | 0.44 \pm 0.16 | 0.36 \pm 0.12 |

WHR: waist hip ratio, BMI: body mass index, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol, hsCRP: high sensitive C-reactive protein, WBC: white blood cell

Table 2. Mean of WBC for components of the metabolic syndrome

| | N (=3134) | WBC counts ($\times 10^3$ cells/mm ³) | p* |
|---|-----------|--|--------|
| Waist circumference (cm) | | | |
| >102 for men/>88 for women | 98 | 6.60 \pm 2.13 | <0.001 |
| \leq 102 for men/ \leq 88 for women | 3036 | 5.95 \pm 1.65 | |
| Triglyceride (mg/dL) | | | |
| \geq 150 | 1176 | 6.44 \pm 1.77 | <0.001 |
| <150 | 1958 | 5.69 \pm 1.55 | |
| HDL cholesterol(mg/dL) | | | |
| <40 for men/<50 for women | 583 | 6.43 \pm 1.95 | <0.001 |
| \geq 40 for men/ \geq 50 for women | 2551 | 5.87 \pm 1.59 | |
| Blood pressure (mmHg) | | | |
| \geq 130/85 | 1213 | 6.15 \pm 1.62 | <0.001 |
| <130/85 | 1921 | 5.86 \pm 1.70 | |
| Fasting glucose (mg/dL) | | | |
| \geq 110 | 297 | 6.70 \pm 1.88 | <0.001 |
| <110 | 2837 | 5.90 \pm 1.63 | |

*: difference of the means. HDL: high density lipoprotein cholesterol, WBC counts: mean \pm SD, WBC: white blood cell

Table 3. Adjusted means and differences of WBC count for clustered features of the metabolic syndrome

| Numbers of the features* | (n=3134) | WBC counts ($\times 10^3$ cells/mm ³) |
|--------------------------|----------|---|
| 0 | 1126 | 5.53 \pm 1.46 |
| 1 | 1047 | 5.98 \pm 1.62 |
| 2 | 632 | 6.35 \pm 1.76 |
| 3 | 268 | 6.71 \pm 1.95 |
| 4 | 53 | 6.90 \pm 1.63 |
| 5 | 8 | 6.91 \pm 1.38 |
| Normal | 2805 | 5.88 \pm 1.62 |
| MS | 329 | 6.75 \pm 1.89 |

*: features of the metabolic syndrome; high waist circumference, high triglyceride, low HDL cholesterol, high blood pressure and high fasting glucose levels; p<0.05. WBC: white blood cell, MS: metabolic syndrome, HDL: high density lipoprotein cholesterol

는 것이 없었고, 전체 대상자 중 10.5%에서 대사증후군으로 진단을 내릴 수 있었다. 대사증후군의 항목을 하나도 만족시키지 않는 군과 비교해보면 대사증후군의 항목을 1, 2, 3, 4, 5 만족시키는 군에 따라 말초혈액 백혈구가 0.45, 0.82, 1.18, 1.37, and $1.38 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 증가하는 추세를 보였으며 0, 1인 군과 2인 군, 2인 군과 나머지 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 대사증후군에 해당하는 군에서 그렇지 않은 군보다 말초혈액 백혈구가 유의하게 증가되어 있었다(Table 3) (Fig. 1).

말초혈액 백혈구수를 4군으로 나누어 연령과 체질량지수를 보정하여 대사증후군의 각 인자들의 발생의 상대적인 비교위험도를 측정한 결과 남아 모두에서 말초혈액 백혈구수가 증가함에 따라 대사증후군의 발생이 유의하게 증가하였으나 남성에서는 허리둘레가 10^2 cm 이상인 수가 적어 위험도를 계산하지 못하였다. 여성에서는 허리둘레와 혈압에 대해서는 백혈구수가 증가함에 따라 위험도가 증가하지만 3군과 4군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

체내 염증 지표와 대사증후군 항목들과의 연관성을 보면 hsCRP가 말초혈액백혈구나 요산보다 더 연관성을 보이는 경향이 있었으나 통계적인 의미는 없었다. CRP는 체지방지수(waist circumference, WHR, BMI), 요산은 허리둘레, WHR, 중성지방 등과 연관성을 보였으며, 말초혈액백혈구도 허리둘레, WHR, 중성지방 등과 연관성을 보이는 경향을 보였다. 또한 말초혈액 백혈구

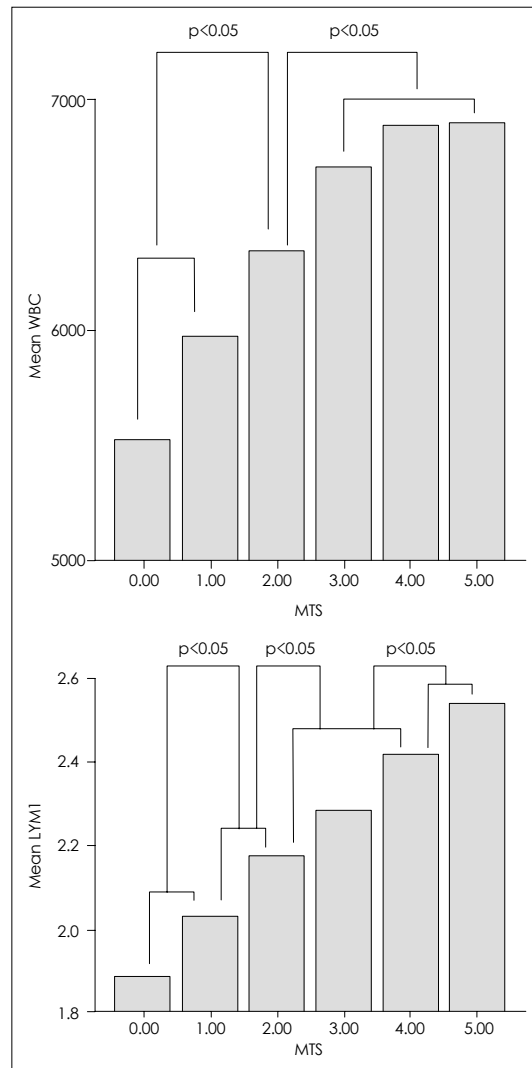


Fig. 1. Means of WBC count for clustered features of the metabolic syndrome. WBC: white blood cell, MTS: metabolic syndrome, LYM1: lymphocyte counts.

의 분획에서는 임파구와 단핵구가 체지방지수와 양의 상관관계를 보이는 경향이 있었으나 통계적인 의미는 없었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 많은 수의 검진 수진자를 대상으로 말초혈액 백혈구수와 대사증후군 사이에 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 말초혈액 백혈구는 허리둘레, WHR,

Table 4. Risk of features of the metabolic syndrome for quartile WBC index groups

| Male | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| WBC groups | Waste circumference | TG | HDL cholesterol | Blood pressure | Fasting glucose |
| I: <4800 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| II: ≥4800 <5700 | 1.0 | 1.8 (1.3–2.4) | 1.7 (1.1–2.8) | 1.5 (1.1–2.0) | 1.8 (1.0–3.2) |
| III: ≥5700 <6800 | 1.0 | 2.4 (1.8–3.3) | 1.7 (1.0–2.7) | 1.7 (1.3–2.3) | 2.0 (1.1–3.5) |
| IV: ≥6800 | 1.0 | 3.8 (2.8–5.1) | 3.5 (2.2–5.5) | 2.2 (1.6–3.0) | 3.4 (2.0–5.9) |
| Female | | | | | |
| WBC groups | Waste circumference | TG | HDL cholesterol | Blood pressure | Fasting glucose |
| I: <4800 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| II: ≥4800 <5700 | 1.3 (0.6–2.7) | 1.8 (1.2–2.6) | 1.3 (0.9–1.9) | 1.4 (1.0–1.8) | 2.0 (1.0– 4.3) |
| III: ≥5700 <6800 | 2.8 (1.5–5.8) | 3.1 (2.1–4.5) | 1.8 (1.3–2.7) | 1.9 (1.4–2.6) | 4.1 (2.0– 8.4) |
| IV: ≥6800 | 2.8 (1.4–5.6) | 3.5 (2.4–5.1) | 2.7 (1.8–3.9) | 1.7 (1.2–2.4) | 4.9 (2.4–10.0) |

Age, BMI adjusted odd ratio. TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, WBC: white blood cell counts, BMI: body mass index

Table 5. Spearman rank correlation analysis of inflammation markers with variables of metabolic syndrome adjusted for sex

| Variable | WBC | Neutrophil | Lymphocyte | Monocyte | CRP | Uric acid |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Waist | 0.26 [†] | 0.15 [†] | 0.29 [†] | 0.28 [†] | 0.35 [†] | 0.46 [†] |
| WHR | 0.28 [†] | 0.19 [†] | 0.26 [†] | 0.33 [†] | 0.33 [†] | 0.54 [†] |
| BMI | 0.18 [†] | 0.09 [†] | 0.26 [†] | 0.16 [†] | 0.32 [†] | 0.27 [†] |
| Fasting glucose | 0.15 [†] | 0.10 [†] | 0.16 [†] | 0.10 [†] | 0.20 [†] | 0.15 [†] |
| Fasting insulin | 0.18 [†] | 0.15 [†] | 0.16 [†] | 0.14 [†] | 0.16 [†] | 0.17 [†] |
| Triglyceride | 0.30 [†] | 0.21 [†] | 0.30 [†] | 0.23 [†] | 0.23 [†] | 0.33 [†] |
| Total cholesterol | 0.10 [†] | 0.04 [†] | 0.18 [†] | 0.06 [†] | 0.14 [†] | 0.14 [†] |
| HDL-cholesterol | −0.26 [†] | −0.18 [†] | −0.18 [†] | −0.17 [†] | −0.25 [†] | −0.29 [†] |
| LDL-cholesterol | 0.08 [†] | 0.04* | 0.15 [†] | 0.05 [†] | 0.14 [†] | 0.12 [†] |
| Systolic blood pressure | 0.11 [†] | 0.07 [†] | 0.14 [†] | 0.06 [†] | 0.19 [†] | 0.03 |
| Diastolic blood pressure | 0.1 [†] | 0.06 [†] | 0.14 [†] | 0.06 [†] | 0.18 [†] | 0.07 [†] |

*: p<0.05, †: p<0.01. WBC: white blood cell counts, Waste: waste circumference, BMI: body mass index, WHR: waist hip ratio, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

중성지방 등과 양의 상관관계를 나타냈으며 대사증후군의 항목을 만족시키는 수가 증가할수록 말초혈액 백혈구수도 통계적으로 유의하게 증가됨을 알 수 있었다. 본 연구에서는 체내 염증 지표와 대사증후군 항목들과의 연관성에서 hsCRP가 말초혈액 백혈구나 요산보다 더 연관성을 보이는 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.¹⁷⁾ 이전 연구에서 hsCRP는 BMI,^{18–22)} 중성지방,^{18–22)} HDL cholesterol,^{20–22)} total cholesterol level,²⁰⁾ and blood pressure¹⁸⁾²²⁾ 등과의 연관성이 보

고 되었다. 그러나 최근 Targher 등²³⁾은 말초혈액 백혈구와 인슐린저항성이 유의한 상관관계가 있음을 보고하였으며, Nakanishi 등²⁴⁾은 중년의 일본 남성들을 대상으로 말초혈액 백혈구수와 대사증후군의 항목과의 연관성 및 상대 위험도를 보고하였다. 이것은 대사증후군의 항목을 만족시키는 수가 증가할수록 말초혈액 백혈구가 증가된 본 연구결과와 일치한다.

본 연구에서 ATP III 기준에 의한 대사증후군의 유병률은 10.5%(남자 8.8%, 여자 13.1%)였으며, 아시

아-태평양 지역의 허리둘레 기준(남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm)을 적용할 경우 대사증후군의 유병율은 16.4% (남자 14.8%, 여자 19.0%)로 증가하였으나 그 외에는 유사한 결과를 얻었다.

말초혈액 백혈구가 대사증후군의 발생위험도를 증가시키는 기전은 아직 밝혀지지 않았다. IL-6와 TNF- α 는 체내의 지방조직, 특히 내장 지방조직에서 많은 양이 생성되지만,²⁵⁻²⁷⁾ IL-6만이 지방조직에서 전신 순환계로 분비된다. 비만에서 이들 사이토카인의 분비가 증가되고²⁸⁾ 증가된 이들 사이토카인은 간에서 염증반응의 지표(acute-phase protein)들의 합성을 자극해 전신 염증 반응(a potent stimulator of fibrinogen, WBC and CRP²⁹⁾)과 대사증후군에서 대사 장애를 매개하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 염증 반응은 혈관내피세포의 유착능을 증가시켜 혈관내피세포의 기능과 혈관 내 유동성을 변화시킴으로써 혈관저항의 증가와 모세혈관 백혈구증다증을 일으킨다.³¹⁾³²⁾ 말초혈액 백혈구는 사이토카인에 의해 증가되고 증가된 말초혈액 백혈구는 염증반응을 일으켜 대사증후군의 발생에 영향을 미치는 것으로 생각된다. TNF- α 는 국소적인 파라크라인 작용으로 주위의 근육 조직과 지방조직에서 지질 대사에 변화를 일으켜 인슐린저항성을 나타내는 것으로 알려져 있다.³³⁾³⁴⁾

복부비만에서는 지방의 분해 증가, 조직 내 중성지방 농도의 증가, acyl CoA농도 증가, 유리 지방산의 농도 증가와 함께 adiponectin의 합성이 감소하게 된다. 유리 지방산의 증가로 인슐린 저항성이 나타나게 되고 adiponectin의 감소로 인해 단핵구의 혈관 내피와의 유착 및 혈관 내피에서의 염증반응이 증가하고, 대식세포에서 포말세포로의 전환도 증가하여 혈관의 동맥경화성 변성을 일으키게 된다.³⁵⁻⁴⁰⁾

대사증후군은 인슐린저항성과 고인슐린혈증으로 특징 지워진다. 혈중 인슐린은 직접적으로 평활근의 증식뿐 아니라 골수 내 조혈세포의 증식을 일으키며, 말초혈액 백혈구-특히 임파구와 단핵구-를 동맥벽내로 이동시킨다.⁴¹⁾ 이는 동맥경화증 병변의 발생에서 초기와 진행된 부위에서 관찰된다.⁴²⁾ 본 연구에서 대사증후군의 인자와 임파구 및 단핵구가 양의 상관관계가 있음을 알 수 있었고 말초혈액 내에 이들 혈구의 증가로 만성 염증 및 혈관의 동맥경화성 변성이 촉진될 것으로 생각된다.⁴³⁾

본 연구는 단면적 연구라는 제한점 및 이로 인해 대사

증후군과 말초혈액 백혈구수간의 인과적 관계를 증명하는데 부족한 점이 있으나 많은 수의 대상인구를 통하여 대사증후군과 염증지표로서 쉽게 검사하는 항목인 말초혈액 백혈구수 사이의 상관관계를 규명했음에 의미가 있다고 생각된다. 결론적으로 한국인 성인에서 대사증후군 및 심혈관질환은 만성염증 지표의 하나인 말초혈액 백혈구수와 유의한 관련성이 있었고, 특히 단핵구와 임파구가 연관성을 보이는 경향이 있었다. 이는 대사증후군에서 전신의 염증반응과 함께 동맥경화증이 진행되고 있음을 시사한다. 따라서 대사증후군에 대한 엄격한 진단 기준 및 적극적인 치료를 적용하여 심혈관질환의 발생을 예방하는 것이 매우 중요하다고 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

대사증후군의 발생 위험인자로서 체내의 염증 지표인 hs-CRP, homocysteine, fibrinogen 등과의 연관성이 보고되고 있다. 말초 혈액내 백혈구 수치의 증가는 전신 염증반응을 나타내고 쉽게 검사하는 항목이나 대사증후군의 발생과의 연관성에 대해서는 많은 연구가 없는 실정으로 이에 본 연구는 말초 혈액 백혈구 수치 및 그 분획과 대사증후군과의 연관성을 알아보려고 하였다.

방 법 :

2002년 3월부터 6월까지 종합건강검진을 받은 수진자 3134명을 대상으로 키, 체중, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압을 측정하였으며, 공복시 말초혈액을 채취하여 혈당, 인슐린, 총 콜레스테롤농도, 중성지방농도, 고밀도 지단백 콜레스테롤농도, 저밀도지단백 콜레스테롤농도, 요산과 hs-CRP를 측정하였다. 대사증후군의 정의는 2001년 발표된 NCEP-ATPⅢ에 근거하여 5개 항목 중 3개 항목 이상을 만족할 때로 하였다.

결 과 :

전체 대상자 중 10.5%에서 대사증후군으로 진단을 내릴 수 있었고 대사증후군 인자들의 유무에 따라 말초혈액 백혈구 수의 평균값을 비교한 결과 대사증후군 인자를 만족하는 군에서 그렇지 않은 군보다 유의하게 높음을 알 수 있었다. 대사증후군의 항목을 하나도 만족시키지 않는 군과 비교해보면 대사증후군의 항목을 1, 2, 3, 4, 5 만족시키는 군에 따라 말초혈액 백혈구가 0.45, 0.82, 1.18, 1.37, and $1.38 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 증가하는 추

세를 보였다. 말초혈액 백혈구수를 4군으로 나누어 대사증후군의 각 인자들의 발생의 상대적인 비교위험도를 측정한 결과 백혈구수가 증가함에 따라 대사증후군의 발생이 유의하게 증가하였다. 대사증후군 항목들과의 연관성을 보면 말초혈액 백혈구는 허리둘레, 허리-둔부비, 중성지방농도와 양의 상관관계를 나타냈으며 백혈구의 분획 중에서는 임파구와 단핵구가 양의 상관관계를 나타내는 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다.

결론:

한국인 성인에서 대사증후군 및 심혈관질환은 만성염증 지표의 하나인 말초혈액 백혈구수와 유의한 관련성이 있으며, 특히 단핵구와 임파구가 연관성이 있었다.

중심 단어 : 대사증후군 ; 말초혈액 백혈구.

REFERENCES

- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
- 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;285:2486-97.
- Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997;40:963-70.
- Mitchell BD, Kammerer CM, Mahaney MC, Blangero J, Comuzzie AG, Atwood LD, Haffner SM, Stern MP, MacCluer JW. Genetic analysis of the IRS: pleiotropic effects of genes influencing insulin levels on lipoprotein and obesity measures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:281-8.
- 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.
- Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90(Suppl):11i-21i.
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-8.
- Zalokar JB, Richards JL, Blaude JR. Leukocyte count, smoking and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:465-8.
- 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. *Circulation* 1991;83:836-44.
- Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. *JAMA* 1992;267:1253-6.
- Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy LA. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-24.
- Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:499-503.
- Hansen LK, Grimm RH Jr, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19:881-8.
- Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon SG, Sidney S. The leukocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19:889-93.
- Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1992;136:525-37.
- 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* 1996;239:435-41.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-7.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.
- 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. *circulation* 1999;99:237-42.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Corneli ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
- 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* 1996;239:435-41.
- Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Occup Med* 2002;52:213-8.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
- Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. Importance of TNF- α and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 1998;4:77-94.

- 27) 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- α in vivo.* *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
- 28) Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. *The differential effect of food intake and β -adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-33.
- 29) McCarty MF. *Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline.* *Med Hypotheses* 1999;52:465-77.
- 30) Kushner I. *Regulation of the acute phase response by cytokines.* *Perspect Biol Med* 1993;36:611-22.
- 31) Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, Donald AE, Palacios M, Griffin GE, Deanfield JE, MacAllister RJ, Vallance P. *Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans.* *Circulation* 2000;102:994-9.
- 32) Lipowsky HH, Usami S, Chien S. *In vivo measurements of "apparent viscosity" and microvessel hematocrit in the mesentery of the cat.* *Microvasc Res* 1980;19:297-319.
- 33) Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernandez-Castaner M, Vendrell J, Richart C, Soler J. *The TNF- α gene NcoI polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels.* *Diabetes* 1997;46:1468-72.
- 34) Hotamisligil GS, Spiegelman BM. *Tumor necrosis factor- α : a key component of the obesity-diabetes link.* *Diabetes* 1994;43:1271-8.
- 35) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity.* *Nat Med* 2001;7:941-6.
- 36) Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. *Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
- 37) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- 38) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
- 39) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages.* *Circulation* 2001;103:1057-63.
- 40) Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. *An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin adheres to injured vascular walls.* *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
- 41) McCubrey JA, Steelman LS, Mayo MW, Algate PA, Dellow RA, Kaleko M. *Growth-promoting effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on hematopoietic cells: overexpression of introduced IGF-1 receptor abrogates interleukin-3 dependency of murine factor-dependent cells by a ligand-dependent mechanism.* *Blood* 1991;78:921-9.
- 42) Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* *Nature* 1993;362:801-9.
- 43) Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. *Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes.* *Cardiovasc Res* 2002;56:277-83.