

제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 효과에 대한 혈액학적 지표

Association between Glycemic Control and Hematologic Indices in Type 2 Diabetic Patients

오예진 · 권계철 · 구선희 · 김지영

YeJin Oh, M.D., Gye Cheol Kwon, M.D., Sun Hoe Koo, M.D., Jimyung Kim, M.D.

충남대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Diabetes mellitus (DM) is characterized by impaired glucose regulation and various complications. It is known that chronic inflammation and platelet activation play a role in development of insulin resistance or diabetic complications. This study investigated whether hematologic parameters are useful for monitoring blood glucose regulation or complications in DM patients.

Methods: Total 90 diabetic patients were divided into two groups according to their hemoglobin A1c (HbA1c) levels: 59 regulated DM patients with HbA1c levels < 7% and 31 unregulated DM patients with HbA1c levels \geq 7%.

Results: White blood cell counts ($P=0.021$), neutrophil counts ($P=0.005$), monocyte counts ($P=0.040$), neutrophil % ($P=0.042$) and the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) ($P=0.032$) were significantly higher in the unregulated DM group compared to that in the regulated DM group. There were no differences in lymphocyte counts, lymphocyte %, monocyte %, mean neutrophil volume, mean monocyte volume, platelet count, and mean platelet volume between groups. Neutrophil counts and NLR were higher in unregulated DM patients with complications than in the regulated DM group. A positive correlation was observed between HbA1c and white blood cell count ($r=0.389$, $P<0.001$) and neutrophil count ($r=0.361$, $P<0.001$).

Conclusions: In DM patients, neutrophil counts and NLR were related to glycemic control and the presence of complications. Additionally, neutrophil counts showed a positive correlation with HbA1c. Therefore, neutrophil counts and NLR can be used as related markers for diabetic regulation and complications during the follow-up of diabetic patients.

Key Words: Diabetes mellitus, Diabetic complications, HbA1c, Hematologic index

서론

제2형 당뇨병의 발병에 있어 인슐린 저항성은 중요한 원인이다. 인슐린 저항성이 유발되는 기전으로 Shoelson 등[1]은 염증을 제시하였으며 이전의 연구들은 당뇨병군이 대조군에 비해 전염증성 사이토카인 및 C-반응단백의 농도가 높으며 백혈구 수 및 적혈구

침강속도가 인슐린 감수성과 역의 상관성을 나타냄을 밝혀 만성적인 저도 염증이 인슐린 저항성과 관련됨을 뒷받침하였다[2, 3]. 또한 만성적인 염증은 전혈전성 상태를 유도하여 당뇨병의 혈관 합병증 발생에도 작용하는 것으로 추측되고 있으며[4] 염증 외에 강화된 혈소판 활성화도 전혈전성 상태를 초래하여 당뇨병의 혈관 합병증의 발생에 관련되는 것으로 알려져 왔다[5].

당뇨병의 발병이나 혈관 합병증의 발생에 있어 염증이나 혈소판 활성화가 관여된다는 보고를 감안할 때 당뇨병 환자의 치료 시 당화혈색소(HbA1c)를 활용한 혈당조절뿐 아니라 염증이나 혈소판 활성화의 정도를 주기적으로 평가하는 것이 임상적 경과를 예측하는 데 도움이 되는지 검토하는 것이 필요하다.

그러나, 염증 및 혈소판 활성화의 유무나 정도를 측정할 수 있는 대부분의 지표들은 추가적인 검사를 위한 시간과 비용이 소모된다는 제한점을 가진다. 반면 전체혈구계산(complete blood count, CBC) 검사를 통해 도출되는 염증 및 혈소판 활성화 관련 지표는 측정이 간편하며 추가 비용이 소요되지 않는 장점을 가진다. CBC

Corresponding author: Jimyung Kim

Department of laboratory medicine, Chungnam National University Hospital, 33 Munhwa-ro, Joong-gu, Daejeon 34980, Korea

Tel: +82-42-280-7998, Fax: +82-42-257-5365, E-mail: jmkim@cnuh.co.kr

Received: September 30, 2015

Revision received: January 14, 2016

Accepted: March 22, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© 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.

검사에서 얻어지는 염증의 지표로는 백혈구 수와 호중구-림프구 비율(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)이 가장 대표적이며 최근 패혈증에서 유용한 염증 지표로 제시된 평균호중구용적(mean neutrophil volume, MNV)과 평균단구용적(mean monocyte volume, MMV) 등도 있다[6]. 혈소판 활성화 지표로는 혈소판평균용적(mean platelet volume, MPV)을 들 수 있다.

당뇨병에서 CBC 검사를 통해 도출되는 백혈구 지표나 혈소판 지표를 평가한 연구는 많지 않으나 제2형 당뇨병을 가진 중국인을 대상으로 한 대규모 연구[7]에서 백혈구 수의 증가가 당뇨에 동반 되는 혈관 합병증의 발생 증가와 연관된다고 보고하였으며 Imtiaz 등[8]은 높은 NLR을 나타내는 인구 표본군에서 당뇨병 이환의 상대적 위험도가 1.65로 유의하게 높았다고 하였다. 혈소판 활성화 지표의 하나인 혈소판평균용적(mean platelet volume, MPV)도 당뇨병 환자군에서 정상 대조군에 비해 높으며 환자군에서도 미세혈관 합병증을 가진 군이 보다 높은 MPV를 나타냈다고 보고되었다[9, 10]. 이는 제2형 당뇨병에서 만성적인 염증이나 혈소판 활성화를 반영하는 표지자로 백혈구 지표나 혈소판 지표의 적용 가능성을 시사하는 것이다.

국외의 연구에서는 염증이나 혈소판 활성화를 반영하는 여러 혈액학적 지표들을 당뇨병 환자에서 평가하여 왔으나 현재까지 국내에서는 CBC 검사를 통해 얻어지는 여러 혈액학적 지표의 활용 가능성을 당뇨병 환자에서 검토한 연구는 없었다. 이에 본 저자들은 당뇨병 환자에서 혈당조절이 염증 및 혈소판 활성화를 반영하는 혈액학적 지표들과 어떤 관계를 가지는지 알아보고 혈액학적 지표들의 임상적 유용성을 검토하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상군

2015년 6월부터 7월까지 내원한 제2형 당뇨병 환자 중 진단 후 적어도 6개월 간 당뇨병 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 하였으며 혈색소 수치가 남자는 13.0 g/dL 미만, 여자는 11.5 g/dL 미만인 빈혈의 경우 MPV를 높일 수 있으므로 대상군에서 배제하였다. 또한 백혈구 수, NLR, 또는 MPV에 대한 변수들의 영향을 최소화하기 위해 갑상선기능저하증이나 갑상선기능항진증, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 임신, 악성 종양, 감염 등과 같은 기저질환들이 있는 경우나 아스피린이나 클로피도그렐과 같은 항혈소판제를 복용 중인 경우도 배제하였다.

총 90명의 환자가 대상군에 포함되었으며 대상군은 HbA1c 수준에 따라 HbA1c < 7%인 당뇨병 조절군(59명)과 HbA1c ≥ 7%인 당뇨병 비조절군(31명)의 두 군으로 나누었다[11, 12]. 또한 당뇨병의 미세혈관 합병증 동반이 혈액학적 지표들과 관계되는지 알아보기

위해 당뇨 조절군과 비조절군에서 미세혈관 합병증인 망막병증 및 알부민뇨의 동반 여부에 따라 합병증 동반군과 합병증 비동반군의 4개의 군으로 세분화하였다. 의무기록검토를 통해 체질량지수(body mass index, BMI), 당뇨병의 유병기간, 미세혈관 합병증인 망막병증 및 알부민뇨의 동반 여부를 조사하였다.

2. 염증 및 혈소판 활성화 지표

정맥혈은 K3 EDTA를 포함한 채혈관(Greiner Bio-One, Solingen, Germany)을 통해 채취하였고, 검체 노화로 인한 변화를 최소화하기 위해서 채취 후 4시간 이내에 모든 검사를 완료하였다. 혈당 조절 여부는 Variant II Turbo (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)로 측정된 HbA1c 수치로 평가하였다. 자동혈액분석기 LH-780 (Beckman Coulter, Mervue, Galway, Ireland)을 이용하여 백혈구 관련 지표인 백혈구 수, 호중구 수, 림프구 수, 단구 수, 호중구 백분율, 림프구 백분율, 단구 백분율, NLR, MNV, MMV를 측정하였고 NLR은 호중구 수를 림프구 수로 나누어 산출하였다. 혈소판 관련 지표로는 혈소판 수와 MPV를 측정하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 Analyse-it version 3.76 (Analyse-It Software Ltd., Leeds, England)을 이용하였으며 측정값은 평균 ± 표준편차로 표현하였다. 비교군 간 연속변수들의 비교는 Student *t*-test 분석을 이용하였고 빈도 비교는 chi-square test를 시행하였다. 이들 중 통계적으로 유의한 항목에 대하여 피어슨 분석을 통해 HbA1c와 혈액학적 지표들 간의 상관관계를 찾아보았다. 상관성을 보인 지표에 대해서는 ROC 곡선 분석을 통하여 혈당조절에 대한 각 지표의 최적 결정치(cut-off)를 정하고 민감도, 특이성, 곡선 아래 면적(area under the curve, AUC)을 분석하였다. 당뇨병의 미세혈관 합병증 동반 여부와 혈액학적 지표들의 분석은 ANOVA 분석을 이용하였으며 이들 중 통계적으로 유의한 항목에 대하여 각각 Student *t*-test 분석을 시행하였다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 로 정의하였다.

결 과

총 90명의 환자 중 당뇨병 조절군과 당뇨병 비조절군의 평균 HbA1c는 각각 6.24 ± 0.51 과 9.13 ± 1.68 이었다. 당뇨병 조절군의 평균 연령은 56.5 ± 12.8 세, 당뇨병 비조절군의 평균 연령은 54.4 ± 14.9 세로 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며 성별도 비교군 간 차이는 없었다. 또한 두 군 간 BMI, 당뇨병의 유병기간, 망막병증 및 알부민뇨의 빈도도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

혈액학적 지표 중 백혈구 수($P = 0.021$), 호중구 수($P = 0.005$), 단구 수($P = 0.040$), 호중구 백분율($P = 0.042$), NLR ($P = 0.032$)은 당뇨

병 조절군에 비해 당뇨병 비조절군에서 유의하게 높았다. 반면 림프구 수는 당뇨병 조절군에 비해 당뇨병 비조절군에서 낮은 경향을 보였으나 그 차이가 유의하지 않았으며 림프구 백분율, 단구 백분율, MNV, MMV, 혈소판 수, MPV는 두 군 간 차이가 없었다(Table 1).

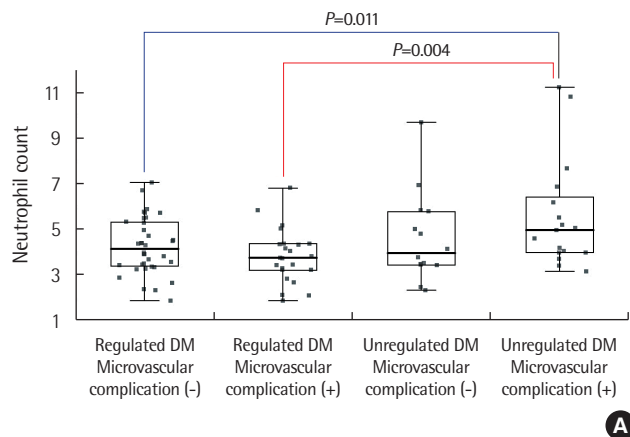
혈당조절 여부에 따라 분류된 두 군 간 차이를 보인 혈액학적 지표에 대해 혈당 조절을 반영하는 지표인 HbA1c와 상관성을 분석

Table 1. Comparison of demographic and hematologic data between regulated DM group (HbA1c $\leq 7\%$) and unregulated DM group (HbA1c $> 7\%$)

Characteristics	Patient		P value
	Regulated DM (N=59)	Unregulated DM (N=31)	
Age (yr)	56.5 \pm 12.8	54.4 \pm 14.9	0.485
Sex (male/female)	34/25	15/16	0.403
BMI (kg/m ²)	25.56 \pm 3.95	26.38 \pm 2.83	0.342
DM duration (yr)	6.61 \pm 5.87	8.35 \pm 6.14	0.191
Retinopathy (%)	22.03	38.71	0.093
Albuminuria (%)	5.08	6.45	0.788
WBC ($\times 10^9/L$)	7.36 \pm 1.80	8.48 \pm 2.68	0.021
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	4.09 \pm 1.23	5.14 \pm 2.23	0.005
Neutrophil (%)	55.35 \pm 8.82	59.66 \pm 10.44	0.042
MNV (fL)	150.41 \pm 7.50	149.80 \pm 8.61	0.729
Lymphocyte ($\times 10^9/L$)	2.57 \pm 0.85	2.62 \pm 1.02	0.832
Lymphocyte (%)	35.12 \pm 8.07	31.64 \pm 9.38	0.069
NLR	1.73 \pm 0.78	2.23 \pm 1.40	0.032
Monocyte ($\times 10^9/L$)	0.48 \pm 0.16	0.54 \pm 0.20	0.040
Monocyte (%)	6.60 \pm 1.59	6.49 \pm 1.90	0.767
MMV(fL)	169.33 \pm 5.53	168.24 \pm 7.05	0.421
Platelet ($\times 10^9/L$)	233.52 \pm 50.21	236.32 \pm 55.41	0.809
MPV (fL)	8.44 \pm 0.87	8.53 \pm 0.72	0.646

Values are presented as mean \pm SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cells; MNV, mean neutrophil volume; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; MMV, mean monocyte volume; MPV, mean platelet volume.



한 결과 백혈구 수($r=0.389$, $P<0.001$)와 호중구 수($r=0.361$, $P<0.001$)는 유의한 양의 상관관계를 보였다. 그러나, 호중구 백분율, NLR, 단구 수는 HbA1c와 통계학적으로 유의한 상관성을 보이지 않았다(Table 2).

HbA1c와 유의한 상관성을 보인 백혈구 수와 호중구 수에 대해 치료 중인 당뇨병 환자군에서 혈당조절의 예측 인자로서 유용성을 ROC 곡선을 이용하여 비교한 결과 백혈구 수와 호중구 수의 최적 결정치는 각각 $9.99 \times 10^9/L$ (민감도 93.2%, 특이도 71.0%), $6.87 \times 10^9/L$ (민감도 98.3%, 특이도 80.6%)였다. 또한 AUC는 각각 0.612 (95% CI, 0.484-0.741), 0.635 (95% CI, 0.511-0.758)로 예측 인자로서 두 지표는 유사하였다.

당뇨병의 미세혈관 합병증 동반이 혈액학적 지표들과 관계되는지 알아보기 위해 당뇨 조절군과 비조절군에서 미세혈관 합병증인 망막병증 및 알부민뇨의 동반 여부에 따라 합병증 동반군과 합병증 비동반군의 4개의 군으로 세분화하였다. 당뇨병의 유병 기간은 내원 시의 당뇨 조절 여부에 관계없이 합병증 동반군에서 길었으며 비교군 간 혈액학적 지표에 대한 차이 여부를 분석한 결과 당뇨 조절 여부에 따른 차이를 보였던 지표 중 호중구 수($P=0.001$)와 NLR ($P=0.031$)이 비교군 간 차이를 보였으며 특히 합병증을 동반한 당뇨 비조절군에서 당뇨 조절군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 1). 그러나, 백혈구 수와 호중구 백분율은 합병증을 동반한 당뇨 비

Table 2. Correlations between HbA1c and hematologic parameters

Factors	r	P value
WBC ($\times 10^9/L$)	0.389	<0.001
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	0.361	<0.001
Neutrophil (%)	0.125	0.242
NLR	0.161	0.129
Monocyte ($\times 10^9/L$)	0.154	0.146

Abbreviations: See Table 1.

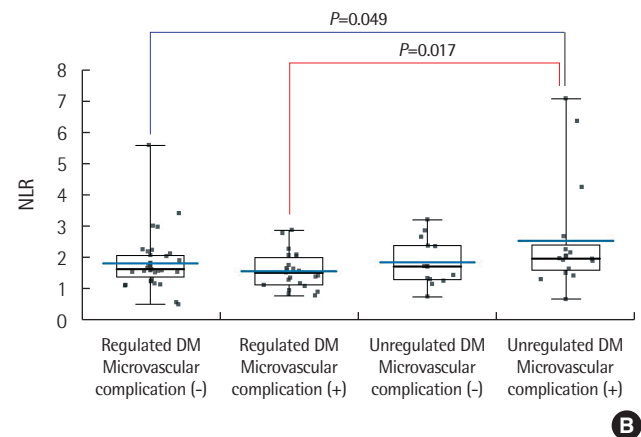


Fig. 1. Differences in neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) among 4 groups with diabetes mellitus (DM).

Table 3. Comparison of hematologic data between regulated DM patients and unregulated DM patients with and without microvascular complication

Characteristics	Regulated DM		Unregulated DM		P value
	Microvascular complication (-) (N = 36)	Microvascular complication (+) (N = 23)	Microvascular complication (-) (N = 14)	Microvascular complication (+) (N = 17)	
Age (yr)	54.9 ± 12.0	59.0 ± 13.8	56.9 ± 13.5	52.4 ± 16.0	0.455
Sex (male/female)	23/13	11/12	6/8	9/8	0.480
BMI (kg/m ²)	25.77 ± 3.91	25.12 ± 4.12	27.49 ± 2.87	25.62 ± 2.63	0.393
DM duration (yr)	4.47 ± 3.69	9.68 ± 7.12	7.29 ± 3.67	9.24 ± 7.61	0.003
HbA1c	6.20 ± 0.16	6.35 ± 0.57	8.49 ± 1.13	9.00 ± 1.71	<0.001
WBC (×10 ⁹ /L)	7.50 ± 1.65	7.14 ± 2.03	7.94 ± 2.71	8.92 ± 2.66	0.063
Neutrophil (×10 ⁹ /L)	4.26 ± 1.24	3.83 ± 1.19	4.62 ± 1.97	5.57 ± 2.39	0.001
Neutrophil (%)	56.53 ± 9.23	53.51 ± 7.98	57.38 ± 9.32	61.53 ± 11.20	0.071
MNV (fL)	150.68 ± 7.33	149.99 ± 7.92	148.83 ± 5.84	150.60 ± 10.48	0.896
Lymphocyte (×10 ⁹ /L)	2.57 ± 0.83	2.59 ± 0.89	2.61 ± 0.79	2.62 ± 1.20	0.997
Lymphocyte (%)	34.38 ± 8.47	36.28 ± 7.43	33.85 ± 8.44	29.81 ± 9.98	0.129
NLR	1.83 ± 0.88	1.58 ± 0.57	1.85 ± 0.73	2.55 ± 1.74	0.031
Monocyte (×10 ⁹ /L)	0.47 ± 0.15	0.51 ± 0.19	0.50 ± 0.23	0.57 ± 0.18	0.315
Monocyte (%)	6.25 ± 1.33	7.15 ± 1.84	6.26 ± 1.77	6.68 ± 0.23	0.213
MMV(fL)	169.27 ± 5.66	169.44 ± 5.44	167.60 ± 4.87	168.77 ± 8.56	0.819
Platelet (×10 ⁹ /L)	238.63 ± 51.33	225.52 ± 48.42	226.91 ± 46.25	244.06 ± 62.27	0.621
MPV (fL)	8.38 ± 0.70	8.54 ± 1.09	8.66 ± 0.66	8.42 ± 0.77	0.714

Abbreviations: See Table 1.

조절군에서 다른 비교군에 비해 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았으며 당뇨 조절 여부에 따른 차이를 보였던 단구 수는 미세혈관 합병증 동반 여부와 관련되지 않았다. 또한 다른 백혈구 지표는 비교군 간 유의한 차이가 없었으며 혈소판 수와 MPV도 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 당뇨병 비조절군은 당뇨병 조절군에 비해 백혈구 수와 호중구 수가 유의하게 높았으며 혈당조절의 지표인 HbA1c와 이들 지표들 간에 양의 상관관계가 증명되었다. 그러나, NLR은 당뇨병 조절 여부에 따라 차이를 보였으나 HbA1c와 유의한 상관성을 보이지 않았다. 백혈구 수와 호중구 수는 전통적으로 염증 여부를 평가하는 데 사용되어 오던 지표이며 NLR은 백혈구의 주요 구성 성분인 호중구와 림프구의 절대수에서 얻어지는 값으로 심장질환, 악성 종양 등을 포함한 다양한 염증 상태에서 유용함이 새로 알려진 지표이다[13, 14].

Sefil 등[12]은 당뇨병 조절군에 비해 당뇨병 비조절군에서 백혈구 수, 호중구 수 및 NLR이 높다고 하여 본 연구 결과와 일치하였으며 특히, 백혈구 수와 호중구 수는 $9.99 \times 10^9/L$, $6.87 \times 10^9/L$ 의 최적 결정치에서 불량한 혈당 조절을 예측함에 있어 높은 민감도를 나타내 혈당 조절 상태를 탐색하기 위한 유용한 추적 관찰 지

표가 될 수 있을 것으로 판단되었다.

백혈구 수와 호중구 수가 HbA1c와 유의한 양의 상관관계를 보인 데 반해 이전 연구[12]에서 보고된 NLR과 HbA1c 간의 상관관계는 본 연구에서는 증명되지 않아 NLR은 백혈구 수나 호중구 수에 비해 혈당 조절을 예측함에 있어 우수하지 않았다. 본 연구에서 NLR의 상관성이 증명되지 않은 원인으로는 림프구 수의 차이가 없었던 점과 대상군의 인슐린 저항성 정도가 고려되지 않은 점을 들 수 있다. Chang 등[15]은 제2형 당뇨병에서 림프구의 인터루킨-2 수용체(interleukin-2 receptor) 발현 감소가 림프구의 증식을 감소시켜 림프구 수를 낮춘다고 하였으며 당뇨병 비조절군이나 당뇨족 부궤양군에서 낮은 림프구 수나 백분율이 보고되었다[12, 16]. 그러나 본 연구는 당뇨병 비조절군에서 유의하게 낮은 림프구 수의 차이를 보이지 않아 NLR과 HbA1c 간의 상관성이 약화되었을 가능성이 있다. 또한, 최근 보고[17]에 의하면 특히, 높은 인슐린 저항성 당뇨병군에서 높은 NLR을 보여 인슐린 저항성은 NLR과 관련되었으나 본 대상군에서는 인슐린 저항성의 정도가 고려되지 않아 인슐린 저항성이 NLR값에 영향을 미쳤을 수도 있다고 판단된다.

본 연구에서 호중구 수 외에 단구 수가 당뇨병 조절군에 비해 비조절군에서 유의하게 높았다. 당뇨병 환자에서의 유의한 단구 수의 증가나 HbA1c과의 상관관계는 알려져 있지 않으나[12, 18], 한 보고[19]에 의하면 당뇨병케톤산증에서 비케톤산증에 비해 높은 단구 수를 보였으며 다른 연구[20]에서는 당뇨병신장병에서 높은 호

중구 수와 단구 수가 관찰되었다. 비록 본 연구의 당뇨병 비조절군에서 단구 수가 높았지만 단구백분율은 차이가 없었으며 HbA1c와 단구 수 간에 유의한 상관관계는 증명되지 않았음을 고려할 때 단구 수의 증가는 백혈구 수 증가에 의한 것으로 당뇨 조절과 직접 관련되지 않는 것으로 생각된다.

폐혈증 환자를 대상으로 한 연구[6]에서 유용한 염증 지표로 제시된 평균호중구용적과 평균단구용적은 당뇨병 조절군과 당뇨병 비조절군 간에 차이가 없어 두 염증 지표는 폐혈증 같은 급성 염증에서 염증의 정도를 반영하는 데 도움이 될 수 있으나 당뇨병 환자에서 관련되는 만성 염증은 반영할 수 없음을 확인할 수 있었다.

당뇨병 환자의 혈관 합병증 발생에 혈소판의 활성화가 기여하는 것으로 알려져 있다. 이에 혈소판 형태 및 기능 변화를 확인할 수 있는 지표 중 하나인 MPV를 이용하여 혈관 합병증 발생을 예측하고자 하는 연구들이 이루어져 왔다. 정상 대조군과 비교하여 당뇨병 환자군에서 MPV는 높은 수치를 보이며 환자군 중에서도 미세혈관 합병증을 동반한 군에서 높은 수치를 나타낸 것으로 보고되었으며[9, 10] 당뇨병 조절군과 당뇨병 비조절군에서 MPV의 차이를 분석한 최근 연구에서도 당뇨병 비조절군에서 MPV가 유의하게 높은 수치를 나타내었다[21, 22]. 그러나, 본 연구에서는 당뇨병 조절군과 당뇨병 비조절군 간에 MPV의 유의한 차이는 없었으며 미세혈관 합병증의 동반 유무도 MPV의 상승과 관련되지 않았다. 이전 보고와 달리 당뇨 조절이나 합병증 발생과 관련된 MPV의 상승이 본 결과에서 입증되지 못한 원인으로는 고혈압이나 고콜레스테롤혈증 같은 MPV 상승을 유발한다고 알려진 대사 질환[23, 24]의 동반 여부가 대상군 수의 제한으로 대상군 선정 시 완전히 배제되지 않았기 때문으로 추측되며 추후 당뇨병에서의 MPV 연구에서는 이 점이 고려되어야 할 것으로 판단되었다.

당뇨 조절 여부와 관련되는 혈액학적 지표들이 망막병증 및 알부민뇨와 같은 미세혈관 합병증 동반 여부와도 관련되는지 분석한 결과 특히, 당뇨 비조절-합병증 동반군에서 합병증 여부와 상관없이 당뇨 조절군에 비해 유의하게 높은 호중구 수와 NLR를 나타냄을 확인하였다. 이는 최근 연구[16, 25]에서 NLR의 상승이 당뇨 합병증인 당뇨족저부궤양이나 초기 당뇨신장병의 발생과 연관되어 있다는 보고와 유사한 결과로 HbA1c와 별개로 전신 염증을 반영하는 호중구 수와 NLR이 당뇨 합병증의 발생을 예측하는 데 관련될 수 있음을 시사하였다. 또한 당뇨 조절을 평가하는 시점의 조절 여부와 관계없이 합병증의 발생 빈도는 보다 긴 당뇨병 유병기간을 가지는 환자에서 높아 당뇨병 환자에서는 유병기간 중 HbA1c뿐만 아니라 염증 지표도 필요하다고 판단되었다.

결론적으로 제2형 당뇨병 환자에서 호중구 수와 NLR은 당뇨 조절 및 합병증의 발생과 관련되었으며 호중구 수는 HbA1c와 유의한 양의 상관관계가 보여 염증이 혈당 조절 및 합병증 발생에 작용

함을 알 수 있었다. 그러므로 당뇨병 환자의 추적 관찰 시 HbA1c 외에 호중구 수와 NLR을 혈당조절 및 합병증과 관련이 있는 지표로 이용할 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

배경: 당뇨병은 혈당 조절 장애와 다양한 합병증을 특징으로 하는 질환이다. 만성적인 염증과 혈소판의 활성화는 인슐린 저항성 혹은 당뇨병 합병증의 발생에 역할을 하는 것으로 제안되어 왔다. 이에 저자들은 염증이나 혈소판 반응성과 관련된 혈액학적 지표들이 당뇨병 환자에서 혈당 조절이나 합병증을 추적 관찰하는 데 유용한지를 조사하고자 하였다.

방법: 총 90명의 대상군은 HbA1c 수준에 따라 두 군으로 나누었으며 HbA1c < 7%인 당뇨병 조절군에 59명이 속하였고, HbA1c ≥ 7%인 당뇨병 비조절군에 31명이 포함되었다. 백혈구 및 혈소판 관련 지표들은 자동혈액분석기 LH-780 (Beckman Coulter, Ireland)에서 측정되었다.

결과: 백혈구 수($P=0.021$), 호중구 수($P=0.005$), 단구 수($P=0.040$), 호중구 백분율($P=0.042$), 호중구-림프구 비율(NLR) ($P=0.032$)은 당뇨병 조절군에 비해 당뇨병 비조절군에서 유의하게 높았다. 반면 림프구 수, 림프구 백분율, 단구 백분율, 평균호중구용적, 평균단구용적, 혈소판 수, 평균혈소판용적(MPV)은 두 군간 차이가 없었다. 또한, 호중구 수와 NLR은 당뇨병 조절군에 비해 합병증을 동반한 당뇨병 비조절군에서 높았다. HbA1c와 상관성을 분석한 결과 백혈구 수($r=0.389$, $P<0.001$)와 호중구 수($r=0.361$, $P<0.001$)는 유의한 양의 상관관계를 보였다.

결론: 당뇨병 환자에서 호중구 수와 NLR은 당뇨 조절 및 합병증의 발생과 관련이 있었다. 또한, 호중구 수는 HbA1c와 유의한 양의 상관관계가 보였다. 그러므로 당뇨병 환자의 추적 관찰 시 호중구 수와 NLR을 혈당조절 및 합병증과 관련이 있는 지표로 이용할 수 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
- Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohou C, Nomikos T, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud* 2007;4:98-104.
- de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship

- between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009;32:1295-301.
4. Fujita T, Hemmi S, Kajiwara M, Yabuki M, Fuke Y, Satomura A, et al. Complement-mediated chronic inflammation is associated with diabetic microvascular complication. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:220-6.
5. Ferroni P, Basil S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;2:1282-91.
6. Lee AJ and Kim SG. Mean cell volumes of neutrophils and monocytes are promising markers of sepsis in elderly patients. *Blood Res* 2013;48:193-7.
7. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:216-22.
8. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayooob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
9. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
10. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(suppl 1):S67-S74.
12. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2014;42:581-8.
13. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil-lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:425-8.
14. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.
15. Chang FY and Shaio MF. Decreased cell mediated immunity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *DiabetesRes Clin-Pract* 1995;28:137-46.
16. Kahraman C, Yümün G, Kahraman NK, Namdar ND, Cosgun S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eur J Med Sci* 2014;1:8-13.
17. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocrine Disorders* 2015;15:9.
18. Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, Sharp SJ, Luben R, Biggs ML, et al. Differential white blood cell count and type 2 diabetes: systemic review and meta-analysis of cross-sectional and prospective studies. *PLoS One* 2010;5:e13405.
19. Xu W, Wu HF, Ma SG, Bai F, Hu W, Jin Y, et al. Correlation between peripheral white blood cell counts and hyperglycemic emergencies. *Int J Med Sci* 2013;10:758-64.
20. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, Shin SJ, Lee YJ. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care* 2005;28:1710-7.
21. Ozder A and Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *Int J Clin Exp Med* 2014;7(8):2292-7.
22. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul AT, Rizaoglu H, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *Int J Clin Exp Med* 2014;7:955-61.
23. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;45:67-72.
24. Coban E and Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008;19:111-4.
25. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:229-33.