

白血球数が糖尿病の発症に及ぼす影響

—壮年期男子勤労者における検討—

ナカニシ	ノリユキ	オカモト	ミツハル	ニシナ	カズエ
中西	範幸*1	岡本	光明*2	仁科	一江*2
リ	ブンケン	ナカジマ	カズエ	フクダ	ヒデキ
李	文娟*2	中島	和江*3	福田	英輝*3
ムラカミ	シゲキ	タカトリ	ゲトシオ	タカラ	コウゾウ
村上	茂樹*3	高鳥毛	敏雄*4	多田	羅浩三*5

目的 白血球数が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、定期健康診断で測定された白血球数を用いて白血球数と糖尿病の発症との関連について検討した。

方法 1994年5月に定期健康診断を受診し、空腹時血糖値が109mg/dl以下を示した者で糖尿病と高血圧の治療歴を持たない35～59歳男子事務系勤務者1,300人を観察コーホートに設定し、2000年5月までの6年間に於ける糖尿病の発症を調査した。糖尿病の診断は空腹時血糖値が110～125mg/dlをIFG (impaired fasting glucose)、空腹時血糖値が126mg/dl以上、あるいは糖尿病用剤服薬を2型 (インスリン非依存性) 糖尿病とした。

結果 6年間に於けるIFG、および2型糖尿病の発症率は25.7/1,000人年であり、2型糖尿病の発症率は10.5/1,000人年であった。コーホート設定時の年齢、Body mass index、糖尿病の家族歴、飲酒、運動、収縮期血圧、高比重リポ蛋白コレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリット、空腹時血糖値を調整したIFG、および2型糖尿病発症のハザード比は、白血球数の増加にともない有意に高値を示したが、喫煙を追加し調整すると白血球数とIFG、および2型糖尿病発症との間には有意な関連をみとめなかった。2型糖尿病発症と白血球数との関連においても同様の結果であった。喫煙状況別にみると、非喫煙者では白血球数の増加にともないIFG、および2型糖尿病発症のハザード比は高値を示し、白血球数が「 $\sim 5.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」を1.0とする「 $5.40 \sim 6.19 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」、「 $6.20 \sim 7.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」、「 $7.40 \sim 10^3/\text{mm}^3$ 」の調整ハザード比はそれぞれ1.16 [95%信頼区間 (CI) : 0.56-2.41]、1.68 (95%CI : 0.84-3.37)、2.39 (95%CI : 1.14-5.02) であった (Test for trend : $p=0.015$)。一方、喫煙者においては白血球数とIFG、および2型糖尿病発症との間に有意な関連をみとめなかった。

結論 白血球数の増加はIFG、および2型糖尿病の発症と密接な関連を有しており、とくに非喫煙者ではその傾向が顕著であった。

キーワード 白血球数, impaired fasting glucose, 2型糖尿病, 壮年期, 男子勤労者, コーホート研究

I 緒 言

多くの疫学研究から、白血球数の増加は虚血性心疾患や脳卒中の発症と密接な関連を有することが報告されており^{1)～5)}、動脈硬化の進展に炎症が介在している可能性が指摘されている⁶⁾。

しかし、白血球数が動脈硬化性疾患の独立した危険因子となるのか、動脈硬化性疾患の危険因子と共通する要因、とくに喫煙が介在しているかについては未だ明らかにはなっていない。白血球数に影響する要因としては、喫煙、肥満、脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧などが指摘

* 1 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授 * 2 同大学院生 * 3 同助手 * 4 同講師 * 5 同教授

されており⁷⁾⁻¹³⁾、喫煙を除く要因は“syn-dromeX”という臨床概念のもとにインスリン抵抗性症候群として抽出提示した疾患群と一致している¹⁴⁾。このため、白血球数の増加はインスリン抵抗性症候群と同一の土壌を有する病態である可能性がある。

非臨床的な低レベルの炎症と糖尿病との関係を検討した成績からは、インターロイキン-6や腫瘍壊死因子(TNF)- α などの炎症性サイトカインは2型(インスリン非依存性)糖尿病を有する者では上昇を示し、とくにインスリン抵抗性の患者では高値であることが報告されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。また、インスリン抵抗性患者にみられる高トリグリセライド血症や低高比重リポ蛋白(HDL)血症の脂質代謝異常はTNF- α が上昇を始める低レベルの炎症下の脂質代謝異常と類似していることから¹⁸⁾、低レベルの炎症はインスリン抵抗性の状態を示し、糖尿病の発症を引き起こす可能性が指摘されている¹²⁾¹³⁾。最近の欧米の縦断的研究から、白血球数をはじめとする低レベルの炎症を示す検査指標が糖尿病の発症を予知できる可能性が報告されてはいるが¹⁹⁾²⁰⁾、白血球数の増加と糖尿病の発症との関係を検討した成績は未だわが国では報告されていない。

本研究は、白血球数が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、職域における定期健康診断で得られた白血球数を用いて、6年間にわたる白血球数と糖尿病発症との関連について検討を行ったものである。

II 対象と方法

(1) 調査対象

大阪市に本社を有するA事業所において、1994年5月から2000年5月までの6年間にわたり糖尿病の発症調査を実施した。調査対象は、1994年5月において35~59歳男子事務系勤務者1,580人(受診率99.9%)である。対象者の選定のため、糖尿病と高血圧の治療歴を問診により調査し、血糖値の測定のため空腹時の状態で採血を行った。血糖値は血液化学検査受託機関である(株)ファルコバイオシステムズ東京において

Olympus AU-5000 (1994年), Olympus AU-5200 (1995~2000年)を用いてGIDH酸素比色法により測定した。血糖値は内部精度管理により測定値の品質管理が行われ、1994年から2000年の定期健康診断時における血糖値の月平均値の正確度と精密度は、精度管理上望ましいとされる3%以内であった。糖尿病の診断はアメリカ糖尿病協会²¹⁾の診断基準に準拠して行い、空腹時血糖値が109mg/dl以下を正常、空腹時血糖値が110~125mg/dlをIFG(impaired fasting glucose)、空腹時血糖値が126mg/dl以上、あるいは糖尿病用剤服薬を2型糖尿病とした。1,580人の中から、2型糖尿病の者、IFGの者、降圧剤服薬中の者、256人を本研究の対象から除いた。さらに、観察期間において定期健康診断の連続未受診者24人も対象から省き、1,300人を観察コーホートに設定した。本研究対象者の年齢構成から観察期間に発症した糖尿病は2型糖尿病と考えられ、糖尿病用剤の服用を開始した者17人は2型糖尿病の発症とした。

(2) 調査項目

1994年5月の定期健康診断における調査項目は、問診、身体計測、血圧測定、血液検査などである。糖尿病の家族歴、喫煙、飲酒、運動の状況については問診により調査し、両親、兄弟のいずれかに糖尿病を有する者を糖尿病の家族歴「あり」とした。喫煙状況については、タバコを「現在吸っている」、「以前は吸っていた」、「吸ったことがない」の設問を設け、「現在吸っている」、「以前は吸っていた」と回答した者には1日当たりの喫煙本数を聞き取り、分析に際しては1日当たりの喫煙本数を用いた。飲酒は1週間の飲酒頻度と飲酒量を聞き取り、1日当たりのエタノール量(日本酒1合=エタノール23g)を算出した。運動については1週間における実施頻度について聞き取りを行った。身長、および体重は靴を脱いだ室内着の状態で測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いて、Body Mass Index(BMI)を体重/身長²(kg/m²)により算出した。血圧測定は、少なくとも5分間の安静座位の後、コトコフのI音とV

音を収縮期血圧、拡張期血圧として測定した。血液検査においては、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸をOlympus AU-5000を用いて測定した。また、ヘマトクリット、および白血球数は多項目自動血球分析装置Sysmex E-4000により測定した。

(3) 分析方法

白血球数別にみたコーホート設定時の特性の差については χ^2 検定、および一元配置分散分析を用いて検討した。6年の観察期間におけるIFG、および2型糖尿病の発症、転勤、退職などによる観察打ち切りを調査し、各対象者毎に観察期間を人年により算出した。人年当たりでみたフォローアップ率は93.8%である。白血球数と糖尿病発症との関連を検討するため、コックスの比例ハザードモデルを用いて年齢調整ハザード比、および多変量調整ハザード比を算出した。多変量解析は3つのモデルを用いて行い、モデル1ではコーホート設定時の年齢、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、定期的運動、空腹時血糖を調整して多変量調整ハザード比を算出した。モデル2ではモデル1にコーホート設定時の収

縮期血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリットを追加して調整し、モデル3ではモデル2に喫煙を追加して多変量調整ハザード比を算出した。なお、コックスの比例ハザードモデルを用いた分析では、年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、収縮期血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリット、空腹時血糖の独立変数は実数を用いた。また、糖尿病の家族歴は「なし」を1、「あり」を2とし、定期的運動は「ほとんどしない」、「週1回」、「週2回以上」にそれぞれ1、2、3を投入した。

すべての統計分析において、 $p=0.05$ を有意水準とし、統計計算はSPSS 6.1J for the Macintoshにより行った。

III 結 果

表1に白血球数別にみたコーホート設定時の対象者の特性を示す。BMI、喫煙本数、収縮期血圧、HDLコレステロール、トリグリセライド、ヘマトクリットの平均値、および喫煙者、

表1 白血球数別にみた35～59歳男子事務系勤務者のコーホート設定時の特性*

	白血球数 ($10^3/\text{mm}^3$)				P 値
	～5.39 (n=324)	5.40～6.19 (n=301)	6.20～7.39 (n=332)	7.40～ (n=343)	
年 齢 (歳)	47.0 ± 6.5	46.3 ± 6.0	46.8 ± 5.9	46.8 ± 5.9	0.492
Body mass index (kg/m^2)	22.9 ± 2.3	23.1 ± 2.6	23.3 ± 2.5	23.6 ± 2.9	0.010
糖尿病の家族歴 (%)	5.9	11.3	8.7	9.0	0.117
タバコ (本/日)	6.1 ± 12.3	12.5 ± 16.1	14.7 ± 15.7	24.1 ± 16.8	<0.001
喫煙者 (%)	24.4	46.5	53.9	76.7	<0.001
アルコール (g/日)†	32.5 ± 25.8	29.7 ± 24.8	32.2 ± 24.0	34.0 ± 26.4	0.179
飲酒者 (%)	84.0	82.4	83.7	83.7	0.953
定期的運動 (%)					
ほとんどしない	45.4	47.2	44.9	49.9	0.560
週 1 回	34.3	39.9	40.1	39.9	0.342
週 2 回 以上	20.4	13.0	15.1	10.2	0.002
収縮期血圧 (mmHg)	125.9 ± 14.3	127.1 ± 14.5	129.6 ± 14.6	129.3 ± 16.4	0.003
拡張期血圧 (mmHg)	76.3 ± 11.0	76.6 ± 11.2	77.8 ± 10.4	77.2 ± 11.6	0.310
血清総コレステロール (mg/dl)	192.7 ± 30.3	194.9 ± 31.8	194.8 ± 29.5	199.0 ± 34.0	0.069
HDLコレステロール (mg/dl)	57.0 ± 12.6	55.0 ± 12.8	53.0 ± 11.7	50.0 ± 10.5	<0.001
トリグリセライド (mg/dl)	102.4 ± 71.1	126.4 ± 94.3	134.4 ± 89.2	158.1 ± 128.5	<0.001
尿酸 (mg/dl)	5.80 ± 1.32	5.99 ± 1.41	5.94 ± 1.35	5.95 ± 1.50	0.340
ヘマトクリット (%)	43.9 ± 2.9	44.5 ± 2.8	45.1 ± 2.5	45.6 ± 2.7	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	91.0 ± 7.2	90.0 ± 7.3	91.2 ± 7.6	91.4 ± 8.2	0.107

注 * 数字は平均値±標準偏差、および%を示す。
† エタノールとしてグラム値に換算。

定期的な運動を「週2回以上」している者の割合は、白血球数別にみた4群間に有意な差をみとめた。BMI、喫煙本数、収縮期血圧、トリグリセライド、ヘマトクリットの平均値と喫煙者の割合は、白血球数が増加するにともない高値を示した。一方、定期的な運動を「週2回以上」している者の割合とHDLコレステロールの平均値は、白血球数が増加するにともない低値を示した。年齢、糖尿病の家族歴、飲酒状況、拡張期血圧、血清総コレステロール、尿酸、空腹時血糖は、白血球数別にみた4群間に有意な差をみとめなかった。

表2に白血球数別にみた6年間における糖尿病発症率とハザード比を示す。6年の観察期間におけるIFG、および2型糖尿病の発症は176人であり、発症率は25.7/1,000人年であった。IFG、および2型糖尿病発症のハザード比をみると、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、定期的運動、空腹時血糖を調整したモデル1、およびモデル1に収縮期血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリットを追加して調整した

モデル2では、白血球数が増加するほどIFG、および2型糖尿病発症のハザード比は有意に高値を示した (Test for trend: それぞれ $p=0.003$, $p=0.012$)。しかし、モデル2に喫煙本数を追加したモデル3では、白血球数とIFG、および2型糖尿病発症との間には有意な関連をみとめなかった。2型糖尿病をみると、6年間に75人が2型糖尿病を発症し、発症率は10.5/1,000人年であった。2型糖尿病発症のハザード比も、モデル1、モデル2では白血球数が増加するほど有意に高値を示したが (Test for trend: それぞれ $p=0.006$, $p=0.032$)、モデル3では白血球数と2型糖尿病発症との間には有意な関連をみとめなかった。

表3に喫煙状況別、白血球数別にみた6年間における糖尿病発症率とハザード比を示す。喫煙状況別にみた6年の観察期間におけるIFG、および2型糖尿病の発症率は、非喫煙者が19.0/1,000人年、喫煙者が32.3/1,000人年であり、喫煙者のIFG、および2型糖尿病の発症率は有意に高率を示した ($p<0.001$)。多変量調整ハザード比をみると、非喫煙者ではモデル2におい

表2 白血球数別にみた6年間における糖尿病発症率とハザード比

	白血球数 ($10^3/\text{mm}^3$)				Test for trend P 値
	~5.39	5.40~6.19	6.20~7.39	7.40~	
IFG, および2型糖尿病					
発症(人)	28	31	52	65	
観察人年	1722	1619	1752	1760	
発症率(/1,000人年)	16.3	19.2	29.7	36.9	
年齢調整ハザード比(95%信頼区間)	1.00	1.19(0.71-1.99)	1.82(1.15-2.87)	2.25(1.45-3.51)	<0.001
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)					
モデル1*	1.00	1.20(0.72-2.01)	1.67(1.05-2.65)	1.84(1.17-2.88)	0.003
モデル2†	1.00	1.16(0.69-1.94)	1.57(0.98-2.51)	1.69(1.07-2.69)	0.012
モデル3‡	1.00	1.06(0.63-1.79)	1.42(0.88-2.28)	1.35(0.83-2.20)	0.141
2型糖尿病					
発症(人)	9	14	19	33	
観察人年	1767	1662	1838	1869	
発症率(/1,000人年)	5.1	8.4	10.3	17.7	
年齢調整ハザード比(95%信頼区間)	1.00	1.66(0.72-3.83)	2.02(0.91-4.46)	3.43(1.64-7.17)	<0.001
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)					
モデル1*	1.00	1.59(0.69-3.70)	1.79(0.81-3.98)	2.67(1.27-5.62)	0.006
モデル2†	1.00	1.44(0.62-3.63)	1.56(0.70-3.49)	2.20(1.03-4.73)	0.032
モデル3‡	1.00	1.27(0.54-2.98)	1.34(0.59-3.02)	1.59(0.72-3.52)	0.246

注 *モデル1: コーホート設定時の年齢、Body mass index、糖尿病の家族歴、飲酒、定期的運動、空腹時血糖を調整。
†モデル2: モデル1にコーホート設定時の収縮期血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリットを追加して調整。
‡モデル3: モデル2にコーホート設定時の喫煙を追加して調整。

ても白血球数が増加するにともない有意に高値を示し、白血球数が「 $\sim 5.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」を1.0とする「 $5.40 \sim 6.19 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」, 「 $6.20 \sim 7.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」, 「 $7.40 \sim 10^3/\text{mm}^3$ 」の調整ハザード比は、それぞれ1.16 [95%信頼区間 (CI) : 0.56-2.41], 1.68 (95%CI : 0.84-3.37), 2.39 (95%CI : 1.14-5.02) であった (Test for trend : $p=0.015$)。一方、喫煙者においては、年齢調整、多変量調整のいずれにおいても白血球数とIFG、および2型糖尿病の発症との間に有意な関連をみとめなかった。

IV 考 察

6年間における糖尿病の発症を調査した本研究では、コーホート設定時の年齢、BMI、糖尿病の家族歴、飲酒、運動、血圧、血清脂質、尿酸、ヘマトクリット、および空腹時血糖値を調整したIFG、および2型糖尿病発症のハザード比は、白血球数が増加するにともない有意に高値を示し、白血球数と糖尿病の発症との間には正の量・反応関係がみられた。しかし、喫煙を独立変数に加えて白血球数とIFG、および2型糖尿病発症の関連をみると白血球数はIFG、お

よび2型糖尿病発症の独立した因子として残らなかった。喫煙状況別に白血球数とIFG、および2型糖尿病発症との関係をみると、非喫煙者においてのみ白血球数はIFG、および2型糖尿病発症と有意な正の量・反応関係がみられた。本研究の結果は、非喫煙者においては白血球数はIFG、および2型糖尿病発症の独立した危険因子となること、一方、喫煙者ではIFG、および2型糖尿病発症に及ぼす白血球数の影響が喫煙により弱められることを示すものである。しかし、非喫煙者に比べて喫煙者において白血球数とIFG、および2型糖尿病発症との関連が弱いことは、喫煙がIFG、および2型糖尿病発症のリスクを低下させることを意味するものではない。白血球数が「 $\sim 5.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ 」において喫煙状況別に6年間のIFG、および2型糖尿病発症率をみると、喫煙者では28.8/1,000人年であり、非喫煙者の12.3/1,000人年に比べて有意に高く ($p=0.020$)、白血球数がIFG、および2型糖尿病発症に及ぼす影響が喫煙により覆い隠されたと考えるのが妥当であろう。

本研究の成績は、イギリスとアメリカから最近報告された成績と一致するものであり²⁰⁾²¹⁾、健常者においても白血球数が糖尿病発症の危険

表3 喫煙状況別、白血球数別にみた6年間における糖尿病発症率とハザード比

		白血球数 ($10^3/\text{mm}^3$)				Test for trend P 値
		~ 5.39	$5.40 \sim 6.19$	$6.20 \sim 7.39$	$7.40 \sim$	
非喫煙者						
発症(人)	16	14	18	17		
観察人年	1305	876	822	412		
発症率(/1,000人年)	12.3	16.0	21.9	41.3		
年齢調整ハザード比(95%信頼区間)	1.00	1.32(0.64-2.70)	1.80(0.92-3.52)	3.32(1.68-6.58)		<0.001
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)						
モデル1*	1.00	1.19(0.57-2.46)	1.61(0.81-3.19)	2.41(1.19-4.88)		0.012
モデル2†	1.00	1.16(0.56-2.41)	1.68(0.84-3.37)	2.39(1.14-5.02)		0.015
喫煙者						
発症(人)	12	17	34	48		
観察人年	417	743	931	1349		
発症率(/1,000人年)	28.8	22.9	36.5	35.6		
年齢調整ハザード比(95%信頼区間)	1.00	0.81(0.39-1.70)	1.26(0.65-2.44)	1.24(0.66-2.34)		0.196
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)						
モデル1*	1.00	0.89(0.43-1.87)	1.24(0.64-2.40)	1.11(0.59-2.10)		0.548
モデル2†	1.00	0.87(0.41-1.84)	1.17(0.60-2.27)	1.03(0.54-1.97)		0.716
モデル3‡	1.00	0.77(0.36-1.63)	1.11(0.57-2.15)	0.88(0.46-1.69)		0.953

注 *モデル1：コーホート設定時の年齢、Body mass index、糖尿病の家族歴、飲酒、定期的運動、空腹時血糖を調整。
†モデル2：モデル1にコーホート設定時の収縮期血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、ヘマトクリットを追加して調整。
‡モデル3：モデル2にコーホート設定時の喫煙を追加して調整。

因子となる可能性を支持するものである。しかし、白血球数が糖尿病発症の危険因子となるメカニズムは、未だ十分には解明されていない。インスリンは炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン-6の放出を減少させることから、インスリン抵抗性は白血球数をはじめとする炎症の各種指標を上昇させることが指摘されている²²⁾。また、インターロイキン-6は脂肪組織により産出され、とくに肥満者ではその放出が大きいこと²³⁾、食事の摂取により上昇する血糖とインスリンに反応して増加することが報告されており²⁴⁾、インターロイキン-6は糖・脂質代謝調整機構に介在していると考えられている。さらに、肥満にともない肥大化した脂肪細胞より分泌される炎症性サイトカインのTNF- α は、脂肪組織をはじめ肝臓・骨格筋などのインスリン標的組織のインスリン受容体に影響し、インスリンの活性の障害とインスリンの分泌の抑制を引き起こし、インスリンの抵抗性を高めることが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。糖尿病や肥満症モデルマウスより得られた脂肪細胞ではTNF- α の産生が亢進しており、脂肪細胞から産生されるTNF- α が末梢組織でのインスリン抵抗性の発現に寄与することが示されている²⁷⁾。レプチンも、炎症性因子の1つとして作用し、インスリンの活性を障害するとともに、インスリンの分泌を抑制することが報告されている²⁸⁾。白血球数は炎症性サイトカイン、とくにインターロイキン-6により増加すること、炎症時の脂質代謝異常(高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症)¹⁸⁾は白血球数が高値を示すほどトリグリセライド値が高く、HDLコレステロール値が低いという本研究の成績と一致することを鑑みると、健常者においても白血球数の増加は低レベルの炎症を示唆するものであり、白血球数の増加が糖尿病発症の危険因子となる可能性を示すものであろう。しかし、本研究の成績からも、白血球数が高値の者では喫煙者の割合が高く、BMI、トリグリセライドは高値を示すこと、一方、運動を定期的に行っている者の割合は少なく、HDLコレステロールは低値であることが示されており、喫煙、肥満、運動不足

などの不健康な生活習慣が白血球数の増加に影響を及ぼし、白血球数と糖尿病発症との間に有意な関連をみとめたとも考えられる。白血球数が糖尿病発症の独立した危険因子となるかについては、今後も検討すべき課題である。

生活習慣の欧米化にともない、わが国の糖尿病患者数は600万とも700万とも言われており、糖尿病の一次予防のみならず、二次予防の充実が急務の課題となっている。本研究の成績は、地域や職域の健康診断で汎用されている白血球数の検査が、糖尿病の発症の予測因子として活用できる可能性を示すものである。

謝辞

本研究の一部は、財団法人動脈硬化予防研究会の「生活習慣病予防等に関する研究助成金」により行った。

文 献

- 1) Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290(23): 1275-8.
- 2) Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304(8): 465-8.
- 3) Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83(3): 836-44.
- 4) Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA*. 1992; 267(9): 1253-6.
- 5) Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic diseases *JAMA*. 1987; 257(17): 2318-24.
- 6) Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
- 7) Targher G, Seidell JC, Tonoli M, et al. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996; 239(5): 435-441.
- 8) Wilson PW, Garrison RJ, Abbott RD, et al.

- Factors associated with lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *Arteriosclerosis* 1983 ; 3(3) : 273-81.
- 9) Hansen LK, Grimm RH, Neaton JD. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990 ; 19(4) : 881-8.
 - 10) Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, et al. The leucocyte count : correlates and relationship to coronary risk factors : the CARDIA study. *Int J Epidemiol* 1990 ; 19(4) : 889-93.
 - 11) Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA*. 1992 ; 267(9) : 1253-6.
 - 12) Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, et al. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern Med* 1992 ; 232(3) : 267-72.
 - 13) Targher G, Seidell JC, Tonoli M, et al. The white blood cell count : its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996 ; 239(5) : 435-41.
 - 14) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37(12) : 1595-607.
 - 15) Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system : association of acute-phase reactants and interleukin -6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997 ; 40(11) : 1286-92.
 - 16) Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, et al. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18(8) : 1199-202.
 - 17) Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998 ; 41(10) : 1241-8.
 - 18) Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Cytokines and intermediary metabolism. In : Remick DG, Friedland JS, eds. *Cytokines in health and disease*, 2nd edn. New York : Marcel Dekker, 1997 : 381-99.
 - 19) Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study) : a cohort study. *Lancet* 1999 ; 353(9165) : 1649-52.
 - 20) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus : Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001 ; 103(3) : 357-62.
 - 21) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20(7) : 1183-97.
 - 22) Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 1992 ; 12(4) : 1789-97.
 - 23) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin -6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82(12) : 4196-200.
 - 24) Orban Z, Remaley AT, Sampson M, et al. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84(6) : 2126-33.
 - 25) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997 ; 389(6651) : 610-4.
 - 26) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996 ; 271(5249) : 665-8.
 - 27) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259(5091) : 87-91.
 - 28) Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance ? *Diabetes Metab* 1997 ; 23(Suppl 3) : 16-24.