

Research Paper

Association of White Blood Cell Count With Metabolic Syndrome in Obese Men and Women



Sima Hashemipour<sup>1</sup> , \*Azam Ghorbani<sup>1</sup> , Niloofar Jafari Aref<sup>1</sup>

1. Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.



**Citation** Hashemipour S, Ghorbani A, Jafari Aref N. Association of White Blood Cell Count With Metabolic Syndrome in Obese Men and Women. *Journal of Inflammatory Diseases*. 2020; 24(5):444-453. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.5.7>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.5.7>



Received: 24 Aug 2020

Accepted: 11 Nov 2020

Available Online: 01 Dec 2020

**Keywords:**

Obesity, Metabolic syndrome, White blood cell count

**ABSTRACT**

**Background** Despite the widespread obesity epidemic in the world, not all obese people are equally susceptible to the complications of obesity. Inflammatory factors play an important role in the complications of obesity.

**Objective** This study aims to evaluate the association of White Blood Cell (WBC) count with metabolic syndrome in overweight/obese men and women.

**Methods** This cross-sectional study is a part of the Qazvin Metabolic Disease Study (QMDS) conducted in 2010 in Qazvin, Iran. Participants were 622 obese people with a body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, recruited from the QMDS. Metabolic syndrome was defined according to the Adult Treatment Panel III criteria. Data were analyzed using Chi-square test, t-test, and logistic regression analysis (to evaluate the relationship between WBC count quartiles and metabolic syndrome).

**Findings** Prevalence of metabolic syndrome was not significantly different between men and women. In men, prevalence of metabolic syndrome and its components were not different between WBC quartiles. In women, 32.2% and 60.5% had metabolic syndrome in the first and fourth quartiles of WBC count, respectively ( $P < 0.001$ ). Moreover, the prevalence of insulin resistance was higher in fourth quartile compared to the first quartile (47.7% vs. 25.6%,  $P < 0.001$ ). After controlling the effects of age and BMI factors, the risk of metabolic syndrome in the fourth quartile of WBC count remained significant in women (OR=2.56,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion** Association of WBC count with metabolic syndrome is significant in obese women compared to obese men.

**Extended Abstract**

**1. Introduction**

Obesity has become an epidemic in the world especially in recent decades. About one third of worlds' population are overweight or obese [1]. People with similar Body Mass Index (BMI) have a different risk of obesity complications [2]. In

Wildman et al.'s study, about half of the overweight and one third of obese subjects were metabolically healthy [3]. This phenotype is called "metabolically healthy obesity" [4]. There are different definitions for this concept, but the most common definition is having two or more metabolic syndrome components [5]. There are various mechanisms for justifying different effects of obesity on metabolic risk factors. Difference in fat distribution and adiponectin level, oxidative stress, and free fatty acids are contributing factors

**\* Corresponding Author:**

**Azam Ghorbani**

**Address:** Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

**Tel:** +98 (28) 33790620

**E-Mail:** ghorbani\_az@yahoo.com

**Table 1.** Demographic and metabolic characteristics of obese men and women

Variables	Mean±SD		P
	Women N=355	Men N=267	
Age (year)	41.8±2.2	44.8±7.7	0.0001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.3±5.4	27.2±9.2	0.0001
Waist Circumference (cm)	93.8±1.6	97.6±9.9	0.0001
Fasting blood sugar (mg/dL)	102.34±9.8	101.25±2.6	NS
Blood sugar after glucose tolerance test (mg/dL)	126.56±2.1	112.45±9.3	0.002
Triglycerides	143.72±5.6	194.145±1.1	0.0001
HDL	43.10±9.8	36.8±8.4	0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	112.18±7.7	120.18±2.2	0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.12±5.4	76.11±7.7	0.0001
HOMA-IR	3.2±3.2	3.2±4.8	NS
WBC count	6100±1600	6500±1600	NS

Journal of  
Inflammatory Diseases

NS=Not significant.

in producing different metabolic complications in obese people [7]. Association of inflammatory markers such as White Blood Cells (WBC) count with metabolic complications of obesity has been reported in recent studies. In most cross-sectional and prospective studies, it has been reported that WBC count is associated with hypertriglyceridemia, impaired fasting glucose, hypertension, and metabolic syndrome; [8, 9] however, this association is different based on gender and ethnicity factors [10]. In most studies, association of inflammatory markers with metabolic complications has been reported to be stronger in high-risk groups including older people or diabetic patients [11, 12]. Gender differences of this association has also been reported in some studies [12]. Limited studies have compared inflammatory factors with metabolic disorders in healthy and unhealthy overweight or obese people. In most of these studies, small sample size or only female subjects have been used [13, 15]. Regarding the effect of gender difference in association of inflammatory markers with metabolic health, this study aims to compare the association of WBC count with metabolic health in obese men and women.

## 2. Materials and Methods

This cross-sectional study is a part of Qazvin Metabolic Disease Study (QMDS) conducted on 622 subjects with BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> recruited from those participated in the QMDS (1107 people aged  $\geq 20$  years living in Minoodar district of Qazvin province selected using a two-stage clus-

ter sampling technique). For more details, see Reference No.16. This study has been approved by the Research Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences. Two general practitioners examined subjects. After 12-14 hours of fasting, 10-cc serum level was collected for evaluating Fasting Blood Sugar (FBS), total cholesterol, High-Density Lipoprotein (HDL), triglyceride, and insulin levels. Measurement of insulin was performed using an ELISA kit (Monobind Inc., USA). Insulin resistance (HOMA-IR) was calculated using the Formula 1:

$$1. \text{HOMA-IR} = \text{Insulin (}\mu\text{m/L)} \times \text{Glucose (mg/dL)} / 405$$

Insulin resistance in obese subjects was defined as HOMA-IR  $\geq 3.4$ . Metabolic syndrome was defined according to Adult Treatment Panel III definition, i.e., the presence of three or more of the following criteria: systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg, diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg, HDL  $\geq 40$  mg/dL in men and  $\geq 50$  mg/dL in women, triglyceride  $\geq 150$  mg/dL, FBS  $\geq 100$  mg/dL, waist circumference  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women.

In statistical analysis, t-test and chi-squared test were used for comparing quantitative and qualitative variables, respectively, and logistic regression analysis was used for evaluating the association of WBC count quartiles with metabolic syndrome after adjusting based on age and BMI. A  $P \leq 0.05$  was considered as a significance level.

### 3. Results

The demographic characteristics of participants and the distribution of metabolic syndrome risk factors are shown in [Table 1](#). The prevalence of most metabolic disorders (Impaired fasting glucose, hypertension, hypertriglyceridemia) was higher in men than in women. In women, the frequency of metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, and insulin resistance increased in the fourth quartile of WBC count compared to the first quartile. Among metabolic disorders, the prevalence of hypertriglyceridemia in the first quartile of WBC count in women was significantly lower than in the third (22.5% vs. 41.6%,  $P<0.01$ ) and fourth quartiles (22.5% vs. 51.2%,  $P<0.001$ ). According to the results of logistic regression analysis, there was a 2.8-fold higher risk of metabolic syndrome in women in the fourth quartile of WBC count compared to the first quartile ( $P<0.001$ ).

### 4. Discussion and Conclusion

In this study, in obese individuals, gender played a key role in the association of WBC count with metabolic syndrome such that even after controlling the effect of age and BMI, metabolic syndrome was about 2.5 times more prevalent in women with the highest WBC count than in women with the lowest WBC count. In men, the number of WBCs was not associated with metabolic syndrome. The association of inflammatory factors with metabolic problems has been reported in several studies.

In previous cross-sectional studies, higher WBC count was reported to be associated with higher visceral adiposity [20], higher risk of metabolic syndrome, higher insulin resistance, pancreatic beta-cell dysfunction [21], and higher risk of glucose metabolism disorders [11]. In our study, the frequency of hypertriglyceridemia in the third and fourth quartiles of WBC count in women was significantly higher than in the first quartile. The association of WBC count with metabolic syndrome and insulin resistance was observed only in obese women. Some studies have been conducted on the role of gender in metabolic disorders. In a study by Wannamethee et al. on older men and women, inflammatory factors and cardiovascular risk factors were lower in non-diabetic women than in non-diabetic men [27]. In some studies, insulin resistance in women has been associated with more abnormalities in inflammatory, coagulation, and endothelial factors [30]. It seems that, due to the fact that there are better resistances mechanisms against metabolic disorders in healthy women, more advanced stages of inflammatory disorders are needed to develop metabolic syndrome or diabetes [27].

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

This study obtained its ethical approval from the Research Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences (Code: IR.QUMS.RCE.1394.818).

#### Funding

This research was supported by the research project-Funded by Metabolic Diseases Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin.

#### Authors' contributions

Conceptualization, supervision, methodology, editing & review, and data analysis: Sima Hashemipour; Initial draft preparation, data analysis, editing & review: Azam Ghorbani; Data collection: Niloofar Jafari Aref.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Acknowledgments

The authors would like to thank the participants and the Metabolic Diseases Research Center staff at Qazvin University of Medical Sciences for their cooperation.

## تفاوت جنسیتی و ارتباط تعداد گلبول‌های سفید با سندرم متابولیک در افراد چاق یا دارای اضافه‌وزن

سیما هاشمی‌پور<sup>۱</sup>، \*عظم قربانی<sup>۱</sup>، نیلوفر جعفری عارف<sup>۱</sup>

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۰۳ شهریور ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۲۱ آبان ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ آذر ۱۳۹۹

**زمینه:** با وجود اپیدمی گسترده چاقی در جهان، همه افراد چاق به طور یکسان مستعد عوارض چاقی نیستند. عوامل انتهایی نقش مهمی در ایجاد عوارض چاقی دارند.

**هدف:** این مطالعه به بررسی ارتباط تعداد گلبول‌های سفید (WBC) با سلامت متابولیک در افراد چاق پرداخت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی بخشی از مطالعه بیماری‌های متابولیک قزوین است که در سال ۱۳۸۹ انجام شد. مطالعه حاضر روی افراد دارای نمایه توده بدنی بیشتر یا مساوی با ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع که در مطالعه بیماری‌های متابولیک قزوین شناسایی شده بودند، انجام شد. سندرم متابولیک بر اساس معیارهای پانل III درمان بزرگسالان (ATP III) تعریف شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مجذور کای و تی انجام شد. آنالیز لجستیک رگرسیون برای ارزیابی بین چارک‌های گلبول‌های سفید و سندرم متابولیک انجام شد.

**یافته‌ها:** اطلاعات از ۶۲۲ نفر گرفته شد. فراوانی کلی سندرم متابولیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در مردان فراوانی سندرم متابولیک و اجزای آن در چارک‌های WBC تفاوت معنی‌داری نداشت. در زنان، در چارک اول WBC، ۳۲/۲٪ زنان مبتلا به سندرم متابولیک بودند، در حالی که در چارک چهارم، فراوانی سندرم متابولیک ۶۰/۵ درصد بود ( $P < 0.001$ ). همچنین فراوانی مقاومت به انسولین به طور معنی‌داری در چارک چهارم WBC به بیشتر از چارک اول بود ( $P < 0.001$ ) (به ترتیب ۴۷/۷٪ در مقابل ۲۵/۶٪ درصد در زنان). پس از تعدیل با سن و BMI همچنان ریسک ابتلا به سندرم متابولیک در چارک چهارم WBC با ریسک ۲/۵۶ برابری سندرم متابولیک همراه بود ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** در افراد مبتلا به اضافه‌وزن یا چاقی، به‌ویژه در زنان تعداد WBC با سندرم متابولیک ارتباط دارد.

## کلیدواژه‌ها:

چاقی، سندرم متابولیک، شمارش گلبول‌های سفید

## مقدمه

امروزه چاقی، به عنوان یک اپیدمی گسترده در سراسر جهان مطرح است و یک‌سوم جمعیت جهان مبتلا به افزایش وزن یا چاقی هستند که تعداد آن‌ها نیز در حال افزایش است [۱]. اگرچه نمایه توده بدنی وسیله ساده‌ای برای تعریف چاقی است، با این حال، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که افراد با نمایه توده بدنی بالا شامل طیف وسیعی از افراد با تظاهرات متابولیک هتروژن هستند. این به آن معناست که افراد با نمایه توده بدنی مشابه، دارای میزان ریسک متفاوت عوارض چاقی هستند [۲].

در مطالعه وایدمن<sup>۱</sup> حدود ۵۱/۳ درصد افراد دارای اضافه‌وزن و ۳۱/۷ درصد افراد چاق از لحاظ متابولیک سالم بودند [۳]. این فنوتیپ به نام MUHO<sup>۲</sup> نامیده شده است [۴]. تعاریف مختلفی

برای MHO وجود دارد. یکی از رایج‌ترین تعاریف، وجود دو یا کمتر از دو مورد از اجزای سندرم متابولیک در فرد چاق است. با این تعریف در واقع افراد مبتلا به سندرم متابولیک در گروه افراد چاق ناسالم از نظر متابولیک یا MUHO<sup>۳</sup> و افراد چاق غیرمبتلا به سندرم متابولیک در گروه MHO قرار می‌گیرند [۵]. بروز هم‌زمان ریسک فاکتورهای متعدد متابولیکی نظیر هایپرگلیسمی، دیس لیپیدمی، هایپر تانسیون و چاقی شکمی سندرم متابولیک نامیده می‌شود [۶]. مکانیسم‌های متعددی برای توجیه تأثیرات متفاوت چاقی بر عوارض متابولیک و قلبی عنوان شده است. تفاوت در توزیع چربی، میزان متفاوت ادیپونکتین، فاکتورهای التهابی، استرس اکسیداتیو، اسیدهای چرب آزاد به عنوان پاره‌ای از مکانیسم‌های احتمالی در تفاوت عوارض در افراد چاق با و بدون بیماری متابولیک عنوان شده‌اند [۷].

1. Widman
2. Metabolic healthy Obesity

## 3. Metabolic Unhealthy Obesity

\* نویسنده مسئول:

عظم قربانی

نشانی: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک.

تلفن: ۳۳۷۹۰۶۲۰ (۲۸) ۹۸+

رایانامه: ghorbani\_az@yahoo.com

فیزیکی را انجام دادند. نمایه‌های تن‌سنجی شامل دور کمر، وزن و قد پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن، اندازه‌گیری شدند.

دور کمر در فاصله میانی حاشیه دنده و ستیغ ایلپاک و در انتهای بازدم اندازه‌گیری شد. فشار خون در وضعیت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت، سه بار و در یک نوبت با فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی گلوکز، انسولین، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی بالا<sup>۶</sup>، لیپوپروتئین با چگالی پایین<sup>۷</sup>، تری‌گلیسرید پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتا و در آزمایشگاه واحد اندازه‌گیری شدند. در افراد بدون سابقه دیابت، آزمون تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی انجام شد. انسولین با روش الایزا و با کیت Monobind و با ضریب تغییرات درون‌سنجی ۴/۹ اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هموستاتیک برای مقاومت به انسولین (HOMA-IR) محاسبه شد [۱۱۷].

نقطه برش مقاومت به انسولین در افراد چاق یا دارای اضافه‌وزن ۳/۴ در نظر گرفته شد [۱۱۸]. طبق معیارهای ATP III<sup>۸</sup> دارا بودن سه یا بیشتر از موارد زیر به عنوان سندرم متابولیک در نظر گرفته شد:

فشارخون سیستولی  $\leq 130$  میلی‌متر جیوه، فشار خون دیاستولی  $\leq 85$  میلی‌متر جیوه، HDL  $\geq 40$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و HDL  $\geq 50$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان، قند خون ناشتا  $\leq 100$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و تری‌گلیسرید  $\leq 150$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر، دور کمر  $\leq 102$  سانتی‌متر در مردان و  $\leq 88$  سانتی‌متر در زنان [۱۱۹].

برای انجام آزمایش شمارش گلبول‌های سفید ۲ سی‌سی خون از ورید جلوی آرنجی با سرنگ یک‌بار مصرف و استریل گرفته شد و جهت آزمایش در ویال‌های حاوی EDTA ریخته شد. تعداد WBC کمتر یا مساوی از ۵۵۰۰ به عنوان چارک اول، تعداد WBC بیشتر از ۵۵۰۰ و کمتر یا مساوی ۶۴۰۰ به عنوان چارک دوم، WBC بیشتر از ۶۴۰۰ یا کمتر یا مساوی ۷۵۰۰ هزار به عنوان چارک سوم و WBC بیشتر از ۷۵۰۰ هزار به عنوان چارک چهارم در نظر گرفته شد. برای مقایسه یافته‌های کمی دارای توزیع نرمال، از آزمون تی و برای یافته‌های کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. برای بررسی ارتباط مستقل چارک‌های گلبول سفید با سندرم متابولیک از آزمون رگرسیون لجستیک به تفکیک دو جنس استفاده شد.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری تعریف شد. در موارد مقایسه‌های متعدد از آزمون بن‌فرونی جهت تعیین سطح معنی‌داری استفاده شد.

در سال‌های اخیر ارتباط التهاب با مشکلات متابولیک بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. در اکثر مطالعات، ارتباط فاکتورهای التهابی مانند تعداد گلبول‌های سفید با مقاومت به انسولین و عوارض قلبی‌عروقی گزارش شده است. این مطالعات در جمعیت‌هایی با خصوصیات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در اکثر مطالعات مقطعی و آینده‌نگر میزان گلبول سفید با هیپرتری‌گلیسریدمی، اختلالات قند خون، فشار خون بالا و خصوصیات آنروپومتریک سندرم متابولیک رابطه داشته‌اند [۹، ۸]. ارتباط فاکتورهای التهابی با مشکلات متابولیک در گروه‌های مختلف متفاوت است و به نظر می‌رسد تابعی از فاکتورهای زمینه‌ای مانند نژاد، جنسیت و میزان اختلالات متابولیک پایه‌ای افراد باشد [۱۰]. در اغلب مطالعات، ارتباط فاکتورهای التهابی با مشکلات متابولیک در گروه‌های پُرخطرتر قوی‌تر گزارش شده است. این گروه‌ها شامل افراد سالخورده یا پُرخطر از نظر بروز دیابت بوده‌اند [۱۲، ۱۱]. همچنین در بعضی از مطالعات ارتباط تعداد گلبول‌های سفید با عوارض متابولیک در دو جنسیت، متفاوت گزارش شده است [۱۲].

مطالعات محدودی به مقایسه فاکتورهای التهابی مثل گلبول‌های سفید با مشکلات متابولیک در افراد چاق سالم در برابر افراد چاق غیرسالم پرداخته‌اند. در اغلب این مطالعات حجم نمونه محدود بوده یا گروه مورد مطالعه منحصر به زنان بوده و یا نتایج به صورت کلی گزارش شده و تفاوت جنسیتی در این ارتباط مورد بررسی قرار نگرفته است [۱۳-۱۵]. با توجه به تأثیر جنسیت در ارتباط فاکتورهای التهابی با سلامت متابولیک در سایر گروه‌های جمعیتی، مطالعه حاضر به مقایسه ارتباط تعداد گلبول‌های سفید<sup>۴</sup> با سلامت متابولیک در زنان و مردان چاق یا دارای اضافه‌وزن پرداخت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بخشی از مطالعه بزرگ بیماری‌های متابولیک قزوین<sup>۵</sup> است که از مهر ۱۳۸۹ تا فروردین ۱۳۹۰ انجام شد. مطالعه حاضر روی ۶۲۲ فرد دارای نمایه بدنی بیشتر و مساوی با ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع که در مطالعه بیماری‌های متابولیک قزوین شناسایی شده بودند، انجام شد. مطالعه فوق توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تأیید شده است. جزئیات کامل مطالعه بیماری‌های متابولیک قزوین شامل نحوه نمونه‌گیری، اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی و آزمایشگاهی پیش از این منتشر شده است [۱۶].

به طور خلاصه در مطالعه بیماری‌های متابولیک قزوین ۱۱۰۷ فرد بالای ۲۰ سال از منطقه مینودر قزوین با نمونه‌گیری خوشه‌ای چندمرحله‌ای انتخاب شدند. دو پزشک عمومی سوابق پزشکی، سوابق خانوادگی و مصرف داروی افراد را ثبت کردند و معاینه

6. High-density Lipoprotein (HDL)  
7. low-density Lipoprotein (LDL)  
8. Adult Treatment Panel III

4. White Blood Cell (WBC)  
5. Qazvin Metabolic Disease Study (QMDS)



## یافته‌ها

لجستیک رگرسیون انجام شد. در زنان گروه چارک چهارم WBC نسبت به چارک اول WBC ریسک ۲/۸ برابری سندرم متابولیک وجود داشت ( $P < 0/001$ ). این ارتباط پس از تعدیل با سن و BMI همچنان معنی‌دار باقی ماند (ریسک ۲/۵۶ برابر،  $P < 0/01$ ). در مقابل، در مردان ریسک سندرم متابولیک در چارک‌های مختلف WBC چه قبل و چه بعد از تعدیل تفاوت معنی‌داری نداشت. در مقایسه چارک‌ها با استفاده از تست بن‌فرونی، سطح معنی‌داری پی کمتر از ۰/۰۱ تعریف شد (جدول شماره ۳).

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، در افراد چاق یا دارای اضافه‌وزن، جنسیت نقش اساسی در ارتباط تعداد WBC با سندرم متابولیک داشت؛ به گونه‌ای که حتی پس از تعدیل با سن و نمایه توده بدنی، در زنانی که تعداد گلبول‌های سفید خون آنان در بالاترین چارک بود سندرم متابولیک حدود ۲/۵ برابر شایع‌تر از زنانی بود که دارای کمترین چارک گلبول‌های سفید خون بودند. در مردان تعداد WBC ارتباطی با سندرم متابولیک نداشت.

ارتباط فاکتورهای التهابی با عوارض متابولیک در مطالعات متعددی گزارش شده است. در مطالعات مقطعی پیشین، میزان بالاتر گلبول سفید با میزان بالاتر چربی احشایی، ریسک بالاتر سندرم متابولیک، مقاومت بیشتر به انسولین و کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و ریسک بالاتر اختلال متابولیسم گلوکز همراه بوده است [۲۱، ۲۰، ۱۱]. در مطالعات محدود طولی نیز تعداد گلبول‌های سفید پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک و نیز دیابت در آینده بوده است [۲۳، ۲۲]. در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که توسط یونگ<sup>۱</sup> و همکاران روی ۱۱۳۵ فرد کره‌ای

9. Jung

نتایج از ۶۲۲ فرد دارای اضافه‌وزن یا چاق گرفته شد. خصوصیات پایه‌ای و نیز توزیع فاکتورهای خطر سندرم متابولیک به تفکیک جنس، در جدول شماره ۱ آمده است. فراوانی اکثر اختلالات متابولیک (اختلال گلوکز ناشتا، هیپر تانسین هیپر تری گلیسریدی) در مردان بیشتر از زنان بود. در مقابل، فراوانی دور کمر بیش از معیارهای ATP III، اختلال تحمل گلوکز و HDL پایین در زنان بیشتر از مردان بود. فراوانی کلی سندرم متابولیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین میانگین اندکس HOMA-IR و تعداد گلبول‌های سفید در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت.

مقایسه فراوانی اختلالات متابولیک در چارک‌های گلبول‌های سفید در جدول شماره ۲ آمده است. در مردان فراوانی سندرم متابولیک و اجزای آن در چارک‌های گلبول‌های سفید تفاوت معنی‌داری نداشت. در زنان، فراوانی سندرم متابولیک، هیپر تری گلیسریدی و مقاومت به انسولین در چارک چهارم WBC نسبت به چارک اول افزایش یافت. در چارک اول WBC، ۳۲/۲ درصد از زنان مبتلا به سندرم متابولیک بودند، در حالی که در چارک چهارم، فراوانی سندرم متابولیک ۶۰/۵ درصد بود ( $P < 0/001$ ). همچنین فراوانی مقاومت به انسولین در چارک چهارم WBC زنان به طور معنی‌داری بیشتر از چارک اول بود (به ترتیب ۴۷/۷ در مقابل ۲۵/۶ درصد،  $P < 0/001$ ).

از بین اجزای سندرم متابولیک، فراوانی هیپر تری گلیسریدی در چارک اول WBC در زنان به طور معنی‌داری کمتر از چارک سوم و چهارم بود (به ترتیب ۲۲/۵ در مقابل ۴۱/۶ درصد،  $P < 0/001$  و در مقابل ۵۱/۲ درصد،  $P < 0/001$ ). جهت بررسی ارتباط مستقل چارک‌های WBC با سندرم متابولیک آزمون

جدول ۱. مقایسه فاکتورهای خطر متابولیک به تفکیک جنس در جمعیت چاق یا دارای اضافه‌وزن

سطح معنی‌داری	میانگین ± انحراف معیار		متغیر
	زنان (۳۵۵ نفر)	مردان (۲۶۷ نفر)	
۰/۰۰۰۱	۴۱/۸ ± ۲/۲	۴۴/۸ ± ۷/۷	سن (سال)
۰/۰۰۰۱	۲۹/۳ ± ۵/۴	۲۷/۲ ± ۹/۲	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۰۰۱	۹۳/۸ ± ۱/۶	۹۷/۶ ± ۹/۹	دور کمر (سانتی‌متر)
NS	۱۰۲/۳۴ ± ۹/۸	۱۰۱/۲۵ ± ۲/۶	قند ناشتا
۰/۰۰۲	۱۲۶/۵۶ ± ۲/۱	۱۱۲/۴۵ ± ۹/۳	قند پس از تست تحمل گلوکز
۰/۰۰۰۱	۱۴۳/۷۲ ± ۵/۶	۱۹۴/۱۴۵ ± ۱/۱	تری‌گلیسرید
۰/۰۰۰۱	۳۳/۱۰ ± ۹/۸	۳۶/۸ ± ۸/۴	HDL
۰/۰۰۰۱	۱۱۲/۱۸ ± ۷/۷	۱۲۰/۱۸ ± ۲/۲	فشار خون سیستولیک
۰/۰۰۰۱	۷۱/۱۲ ± ۵/۴	۷۶/۱۱ ± ۷/۷	فشار خون دیاستولیک
NS	۳/۲ ± ۴/۲	۳/۲ ± ۴/۸	اندکس هما
NS	۶۱۰۰ ± ۱۶۰۰	۶۵۰۰ ± ۱۶۰۰	WBC

جدول ۲. مقایسه فراوانی اختلالات متابولیک در چارک‌های گلبول سفید به تفکیک جنس (برحسب درصد)

سطح معنی داری	چارک ۴	چارک ۳	چارک ۲	چارک ۱	کل گروه		
	۳۲/۳	۲۵/۸	۳۰/۴	۲۷/۱	۲۸/۴	دور کمتر > معیار ATP III	
	۵۰/۰	۳۹/۲	۳۳/۳	۴۴/۳	۴۱/۴	قند ناشتای مختل	
	۶۲/۹	۵۷/۶	۵۲/۶	۴۴/۳	۵۴/۳	تری‌گلیسرید بالا	
NS	۶۸/۹	۶۵/۲	۷۱/۰	۷۰/۰	۶۸/۸	HDL پایین	مردان
	۴۲/۶	۴۰/۳	۳۶/۸	۳۷/۷	۳۹/۷	پرفشاری خون	
	۵۲/۸	۴۵/۸	۴۱/۲	۴۰/۶	۴۴/۷	سندرم متابولیک	
	۴۷/۲	۳۳/۸	۳۷/۳	۳۷/۱	۳۸/۳	مقاومت به انسولین	
NS	۸۳/۷	۶۸/۵	۷۰/۵	۷۱/۴	۷۳/۶	دور کمتر > معیار ATP III	
NS	۴۰/۷	۳۱/۵	۲۵/۰	۲۶/۴	۳۱/۴	قند ناشتای مختل	
<۰/۰۰۰۱	۵۱/۲	۴۱/۶	۲۹/۵	۲۲/۵*	۳۶/۱	تری‌گلیسرید بالا	
NS	۸۳/۷	۷۹/۸	۷۱/۶	۶۸/۱	۷۵/۸	HDL پایین	زنان
NS	۲۵/۶	۲۵/۸	۲۰/۵	۱۸/۷	۲۲/۱	پرفشاری خون	
<۰/۰۱	۶۰/۵	۴۶/۱	۳۹/۱	۳۲/۲**	۴۵/۲	سندرم متابولیک	
<۰/۰۵	۴۷/۷	۳۳/۷	۳۳/۶	۲۵/۶**	۳۴/۹	مقاومت به انسولین	

مجله  
بیماری‌های التهابی

\* رابطه معنی دار با چارک سوم (کمتر از ۰/۰۱)،

\*\* رابطه معنی دار با چارک چهارم (کمتر از ۰/۰۰۱)،

† رابطه معنی دار با چارک چهارم (کمتر از ۰/۰۰۱).

معنی داری بیشتر از چارک‌های اول WBC بود. نقش جنسیت در ارتباط میزان گلبول‌های سفید با سلامت متابولیک کمتر بررسی شده است. در برخی از مطالعات ارتباط تعداد گلبول‌های سفید با عوارض متابولیک در هر دو جنس مشابه بوده [۲۱]. در حالی که در مطالعات دیگر این ارتباط در جنسیت زنان به صورت قوی تری دیده شده است [۱۲، ۲۷، ۲۸]. در مطالعه حاضر ارتباط گلبول‌های سفید با سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین فقط در جنس مؤنث مشاهده شد.

علت تفاوت نتایج مطالعات در مورد تأثیر جنسیت بر ارتباط تعداد گلبول سفید با عوارض متابولیک کمتر بررسی شده است. با توجه به پاتوفیزیولوژی ارتباط عوامل التهابی با عوارض متابولیک می‌توان فرضیه‌هایی در مورد این تفاوت جنسیتی را ارائه کرد. افزایش تعداد و حجم سلول‌های چربی سفید منجر به ارتشاح

انجام شد، تعداد گلبول سفید در ابتدای مطالعه، پیش‌بینی کننده بروز سندرم متابولیک در آینده بود. حتی پس از تعدیل با مقادیر پایه قند خون، تری‌گلیسرید، اندکس HOMA-IR و فشار خون باز هم چارک‌های بالاتر گلبول‌های سفید در ابتدای مطالعه پیش‌بینی کننده وقوع سندرم متابولیک در آینده بودند [۲۴].

نتایج مطالعات در مورد رابطه تعداد گلبول‌های سفید با هریک از اجزای سندرم متابولیک متفاوت است. به نظر می‌رسد ارتباط تعداد WBC با هیپرتریگلیسریدمی ثابت‌تر از ارتباط با سایر اجزای سندرم متابولیک است [۲۴، ۲۵، ۲۰، ۱۱]. برعکس، در مطالعات مختلف ارتباط تعداد WBC با اختلالات گلوکز پلاسمای ناشتا متفاوت گزارش شده است و در بعضی از مطالعات ارتباطی گزارش نشده است [۲۶]. در مطالعه ما نیز در زنان، فراوانی هیپرتری‌گلیسریدمی در چارک‌های سوم و چهارم WBC به طور

جدول ۳. ریسک خام و تعدیل شده سندرم متابولیک در چارک‌های گلبول سفید به تفکیک جنس تعدیل برای سن و BMI

چارک گلبول سفید	مردان		زنان	
	خام	تعدیل شده	خام	تعدیل شده
۱	رفرانس	رفرانس	رفرانس	رفرانس
۲	۱/۰۵ (۰/۵۲-۲/۰۲)	۱/۲۶ (۰/۵۹-۲/۶۹)	۱/۱۸ (۰/۶۴-۲/۱۷)	۱/۱۳ (۰/۵۸-۲/۱۹)
۳	۱/۲۴ (۰/۶۲-۲/۴۱)	۱/۶۷ (۰/۱۹-۳/۵۳)	۱/۵۷ (۰/۱۶-۲/۱۶)	۱/۶۶ (۰/۱۶-۲/۱۹)
۴	۱/۶۴ (۰/۱۹-۳/۳۷)	۲/۰۵ (۰/۹۲-۴/۵۷)	۲/۱۲ (۱/۵۳-۵/۱۸)**	۲/۵۸ (۱/۳۲-۵/۰۴)*

مجله  
بیماری‌های التهابی

\* ارتباط معنی داری (کمتر از ۰/۰۰۱)،

\*\* ارتباط معنی داری (کمتر از ۰/۰۱).

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با شماره IR.QUMS.RCE.1394.818 تأیید شده است.

### حامی مالی

کلیه مخارج این مطالعه بر عهده معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین بوده است.

### مشارکت نویسندگان

نظارت و روش‌شناسی: سیما هاشمی‌پور؛ تهیه پیش‌نویس و نگارش: اعظم قربانی؛ مرور و تجزیه و تحلیل: سیما هاشمی‌پور و اعظم قربانی؛ جمع‌آوری اطلاعات؛ نیلوفر جعفری عارف.

### تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری اعضای هیئت علمی و کارکنان مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک واقع در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و شرکت‌کنندگان در مطالعه تشکر می‌کنند.

ماکروفازها در این بافت‌ها می‌شود. تجمع این ماکروفازها در چربی احشایی به‌مراتب شدیدتر است. این پدیده باعث به وجود آمدن یک التهاب خفیف، اما مزمن و پایدار در بدن می‌شود که به نوبه خود باعث تغییرات سیگنالینگ انسولین و در نهایت مقاومت به انسولین می‌شود [۲]. البته این فرایند دوطرفه است، به این معنا که مقاومت به انسولین نیز می‌تواند به نوبه خود التهاب مزمن ایجاد کند و به این طریق سیکل معیوب ایجاد می‌شود [۲۹]. علت اینکه چرا بعضی از افراد چاق از ایجاد پدیده التهابی و در نهایت مقاومت به انسولین مصون هستند، به‌درستی معلوم نیست. نژاد، ژنتیک و جنسیت می‌تواند نقش اساسی در این مسئله ایفا کند [۱۱].

مطالعاتی در مورد نقش جنسیت در عوارض اختلالات متابولیک انجام شده است. در مطالعه وانامتی<sup>۱۰</sup> و همکاران که در زنان و مردان سالخورده انجام شد در زنان غیردیابتی فاکتورهای التهابی و عوامل خطر قلبی‌عروقی کمتر از مردان غیردیابتی بود [۲۷]. با این حال، در زنان مبتلا به دیابت، عوامل التهابی مانند تعداد گلبول‌های سفید و فاکتور ون ویلبراند و نیز عوامل خطری همچون پرفشاری خون، بالاتر از مردان دیابتی بود. در بعضی از مطالعات مقاومت به انسولین در زنان با اختلال بیشتر در عوامل التهابی، انعقادی و اندوتلیال همراه بوده است [۳۰]. به نظر می‌رسد با توجه به اینکه در زنان سالم مکانیسم‌های مقاومتی بهتری در مقابل اختلالات متابولیک وجود دارد، برای ایجاد سندرم متابولیک یا دیابت، مراحل پیشرفته‌تر اختلالات التهابی لازم است [۲۷]. تفاوت مطالعات در مورد ارتباط گلبول‌های سفید با اختلالات متابولیک از این رهگذار تا حدودی قابل توجیه است. به نظر می‌رسد در مطالعاتی که در جمعیت عمومی انجام شده است این تفاوت جنسیتی به چشم نمی‌خورد، اما در مطالعاتی مانند مطالعه وانامتی [۲۷] و نیز مطالعه حاضر که جمعیت مورد بررسی جمعیت مبتلا به افزایش وزن بود و در واقع ریسک شدیدتر متابولیک وجود داشت، قابل توجیه است.

مطالعه حاضر دارای مزایا و محدودیت‌هایی بود. مزیت اصلی مطالعه بررسی جمعیت دچار چاقی و افزایش وزن و همچنین بررسی جداگانه جنسیتی ارتباط گلبول‌های سفید با سلامت متابولیک بود. محدودیت اصلی، طراحی مقطعی مطالعه بود که به همین علت، بررسی پیشامد نهایی اختلال التهاب بیشتر در زنان چاق مبتلا به سندرم متابولیک امکان‌پذیر نیست. به‌طور خلاصه در مطالعه ما در زنان چاق یا دارای اضافه‌وزن، تعداد گلبول‌های سفید با سلامت متابولیک ارتباط مستقل داشت، اما در مردان چنین ارتباطی دیده نشد.



## References

- [1] Chan Z, Chooi YC, Ding C, Choo J, Sadananthan SA, Michael N, et al. Sex differences in glucose and fatty acid metabolism in Asians who are nonobese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(1):127-36. [DOI:10.1210/jc.2018-01421] [PMID]
- [2] Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7:22. [DOI:10.3389/fcvm.2020.00022] [PMID] [PMCID]
- [3] Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1617-24. [DOI:10.1001/archinte.168.15.1617] [PMID]
- [4] Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: Clinical challenges and implications for management. *Circulation.* 2018; 137(13):1391-406. [DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617] [PMID] [PMCID]
- [5] Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: *J Clin Invest.* 2019; 129(10):3978-89. [DOI:10.1172/JCI129186] [PMID] [PMCID]
- [6] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365(9468):1415-28. [DOI:10.1016/S0140-6736(05)66378-7]
- [7] Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(10):3990-4000. [DOI:10.1172/JCI129187] [PMID] [PMCID]
- [8] Yang H, Fu YQ, Yang B, Zheng JS, Zeng XY, Zeng W, et al. Positive association between the metabolic syndrome and white blood cell counts in Chinese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017; 26(1):141-7. [DOI:10.6133/apjcn.102015.13] [PMID]
- [9] Caporaso NE, Jones RR, Stolzenberg-Solomon RZ, Medgyesi DN, Kahle LL, Graubard BI. Insulin resistance in healthy U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; 29(1):157-68. [DOI:10.1158/1055-9965.EPI-19-0206] [PMID]
- [10] Pratley RE, Wilson C, Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: Effect of race and gender. *Obes Res.* 1995; 3(6):563-71. [DOI:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00191.x] [PMID]
- [11] Jiang H, Yan WH, Li CJ, Wang AP, Dou JT, Mu YM. Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(5):5497-509. [DOI:10.3390/ijerph110505497] [PMID] [PMCID]
- [12] Nilsson G, Hedberg P, Jonason T, Lönnberg I, Tenerz Å, Öhrvik J. White blood cell counts associate more strongly to the metabolic syndrome in 75-year-old women than in men: A population based study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007; 5(4):359-64. [DOI:10.1089/met.2007.0012] [PMID]
- [13] Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016; 30:11-24. [DOI:10.1016/j.smrv.2015.10.002] [PMID]
- [14] Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7):4145-50. [DOI:10.1210/jc.2005-0482] [PMID]
- [15] Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(10):E1610-9. [DOI:10.1210/jc.2013-2038] [PMID]
- [16] Ziaee A, Esmailzadehha N, Ghorbani A, Asefzadeh S. Association between uric acid and metabolic syndrome in Qazvin Metabolic Diseases Study (QMDS), Iran. *Glob J Health Sci.* 2013; 5(1):155-65. [DOI:10.5539/gjhs.v5n1p155]
- [17] Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013; 13:47. [DOI:10.1186/1472-6823-13-47] [PMID] [PMCID]
- [18] Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* 2016; 53(2):251-60. [DOI:10.1007/s00592-015-0782-4] [PMID]
- [19] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-421. [PMID]
- [20] Abbasalizad Farhangi M, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Ostadrahimi AR, Saboor-Yaraghi AA. White blood cell count in women: Relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31(1):58-64. [DOI:10.3329/jhpn.v31i1.14749] [PMID] [PMCID]
- [21] Hanley AJG, Retnakaran R, Qi Y, Gerstein HC, Perkins B, Raboud J, et al. Association of hematological parameters with insulin resistance and beta-cell dysfunction in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(10):3824-32. [DOI:10.1210/jc.2009-0719] [PMID]
- [22] 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(5):324-9. [DOI:10.1016/j.ejim.2015.04.009] [PMID]
- [23] Shitole SG, Biggs ML, Reiner AP, Mukamal KJ, Djoussé L, Ix JH, et al. Soluble CD14 and CD14 variants, other inflammatory markers, and glucose dysregulation in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care.* 2019; 42(11):2075-82. [DOI:10.2337/dc19-0723] [PMID] [PMCID]

- [24] Jung CH, Lee WY, Kim BY, Park SE, Rhee EJ, Park CY, et al. The risk of metabolic syndrome according to the white blood cell count in apparently healthy Korean adults. *Yonsei Med J.* 2013; 54(3):615-20. [DOI:10.3349/ymj.2013.54.3.615] [PMID] [PMCID]
- [25] Li PF, Chen JS, Chang JB, Chang HW, Wu CZ, Chuang TJ, et al. Association of complete blood cell counts with metabolic syndrome in an elderly population. *BMC Geriatr.* 2016; 16:10. [DOI:10.1186/s12877-016-0182-9] [PMID] [PMCID]
- [26] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes.* 2001; 50(10):2384-9. [DOI:10.2337/diabetes.50.10.2384] [PMID]
- [27] Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia.* 2012; 55(1):80-7. [DOI:10.1007/s00125-011-2284-4] [PMID]
- [28] Wannamethee SG, Papacosta O, Whincup PH, Carson C, Thomas MC, Lawlor DA, et al. Assessing prediction of diabetes in older adults using different adiposity measures: A 7 year prospective study in 6,923 older men and women. *Diabetologia.* 2010; 53(5):890-8. [DOI:10.1007/s00125-010-1670-7] [PMID] [PMCID]
- [29] Yan Y, Li Sh, Liu Y, Bazzano L, He J, Mi J, et al. Temporal relationship between inflammation and insulin resistance and their joint effect on hyperglycemia: The Bogalusa Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18:109. [DOI:10.1186/s12933-019-0913-2]
- [30] Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care.* 1999; 22 Suppl 3:C25-30. [PMID]