

**Como citar este artigo:**

Mendes BB, Oliveira AC, Alcântara KC. Comparação das razões neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos. *einstein* (São Paulo). 2019;17(1):eAO4403. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AO4403](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4403)

**Autor correspondente:**

Brena Barros Mendes  
Primeira Avenida, s/n  
Setor Leste Universitário  
CEP: 74605-020 – Goiânia, GO, Brasil  
Tel.: (62) 99122-3572  
E-mail: bren4mendes@gmail.com

**Data de submissão:**

30/1/2018

**Data de aceite:**

24/6/2018

**Conflitos de interesse:**

não há.

**Copyright 2018**

Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

**ARTIGO ORIGINAL**

# Comparação das razões neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos

Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects

Brena Barros Mendes<sup>1</sup>, Anniely Carvalho Rebouças Oliveira<sup>1</sup>, Keila Correia de Alcântara<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

**DOI:** 10.31744/einstein\_journal/2019AO4403

**RESUMO**

**Objetivo:** Comparar a razão neutrófilo-linfócito e a razão plaqueta-linfócito como possíveis parâmetros de inflamação sistêmica em indivíduos hiperglicêmicos e normoglicêmicos. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, em que foram coletados dados dos pacientes que realizaram glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e hemograma na mesma data, entre julho e dezembro de 2016. Os pacientes foram divididos em um Grupo Hiperglicêmico e um Grupo Normoglicêmico, pareados por idade e sexo. Os dados foram analisados no Epi Info™, versão 7.2.1.0, em plataforma Windows®. **Resultados:** Foram incluídos 278 indivíduos, sendo 139 hiperglicêmicos e 139 normoglicêmicos. O número absoluto de leucócitos e neutrófilos foi maior no Grupo Hiperglicêmico ( $p=0,006$  e  $p=0,004$ , respectivamente). Não houve diferença da razão neutrófilo-linfócito entre o Grupo Hiperglicêmico e o Grupo Normoglicêmico (2,1 *versus* 2,0;  $p=0,264$ ), assim como a razão neutrófilo-linfócito e razão plaqueta-linfócito não apresentou diferença entre aqueles com HbA1c  $\geq 7\%$  ( $n=127$ ) e com HbA1c  $< 7\%$  ( $n=12$ ;  $p=0,778$  e  $p=0,490$ ). Contrariamente, a razão plaqueta-linfócito mostrou-se menor no Grupo Hiperglicêmico (117,8 *versus* 129,6;  $p=0,007$ ). **Conclusão:** Indivíduos hiperglicêmicos apresentaram razão neutrófilo-linfócito semelhante a dos normoglicêmicos, mas tiveram razão plaqueta-linfócito menor. Pesquisas futuras, de modo prospectivo, seriam úteis para analisar a importância e o valor prognóstico da razão neutrófilo-linfócito e da razão plaqueta-linfócito no estado hiperglicêmico.

**Descritores:** *Diabetes mellitus* tipo 2; Neutrófilos; Linfócitos; Plaquetas; Inflamação; Hemoglobina A glicada

**ABSTRACT**

**Objective:** To compare the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as possible parameters of systemic inflammation in hyperglycemic and normoglycemic subjects. **Methods:** A retrospective, cross-sectional study of data collected from patients tested for fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) and blood count on the same day, between July and December 2016. Patients were divided into hyperglycemic and normoglycemic, and matched by age and sex. The data were analyzed using Epi Info™, version 7.2.1.0, for the Windows® platform. **Results:** We enrolled 278 subjects, 139 hyperglycemic and 139 normoglycemic. The absolute number of leukocytes and neutrophils was higher in the Hyperglycemic Group ( $p=0.006$  and  $p=0.004$ , respectively). There was no difference in the neutrophil-to-lymphocyte ratio between the Hyperglycemic Group and the Normoglycemic Group (2.1 *versus* 2.0;  $p=0.264$ ), and both neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios showed no differences between those with HbA1c  $\geq 7\%$  ( $n=127$ ,  $p=0.778$ ) and those with HbA1c  $< 7\%$  ( $n=12$ ,  $p=0.490$ ). In contrast,

the platelet-to-lymphocyte ratio was lower in the Hyperglycemic Group (117.8 versus 129.6;  $p=0.007$ ). **Conclusion:** Hyperglycemic subjects had a neutrophil-to-lymphocyte ratio similar to that of normoglycemic subjects, but had a lower platelet-to-lymphocyte ratio. Future prospective studies will be useful to determine the importance and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in the hyperglycemic state.

**Keywords:** Type 2 *diabetes mellitus*; Neutrophils; Lymphocytes; Blood platelets; Inflammation; Glycated hemoglobin A

## INTRODUÇÃO

A hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de diversas complicações em decorrência de processo inflamatório, como neuropatia, retinopatia, insuficiência renal, hipercoagulabilidade, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, dentre outras. Os níveis de glicose sanguínea elevados são tóxicos ao organismo diante da glicação de proteínas, da hiperosmolalidade e do aumento dos níveis de sorbitol intracelular.<sup>(1,2)</sup>

A glicação é uma reação não enzimática de ligação irreversível entre glicose e proteína – por exemplo, à hemoglobina –, originando o termo hemoglobina glicada (HbA1c). A hemoglobina A (HbA) é a forma principal da hemoglobina, com os subtipos A1 e A2. A HbA1 total corresponde às formas carregadas mais negativamente pela adição de glicose e outros carboidratos. A fração A1c é a que se refere à HbA1c, cujo terminal valina da cadeia beta está unido à glicose. Além da dosagem de glicemia, a dosagem da HbA1c tornou-se importante ferramenta para o diagnóstico de *diabetes mellitus* (DM), o acompanhamento do controle glicêmico e na predição de riscos de complicações vasculares.<sup>(3)</sup>

O processo inflamatório está intimamente relacionado com resistência à insulina, no qual o excesso de tecido adiposo produz adipocinas pró-inflamatórias, que geram uma inflamação crônica de baixo grau, a qual pode prejudicar a resposta do tecido à insulina, levando ao DM tipo 2 (DM2).<sup>(4,5)</sup> Níveis de HbA1c  $>7\%$  estão associados a um maior risco de lesões orgânicas e irreversíveis, mas a HbA1c não prediz processos inflamatórios.<sup>(1,6)</sup>

Nos últimos anos, a razão neutrófilo-linfócito (RNL) e a razão plaqueta-linfócito (RPL), derivadas de um cálculo matemático dos parâmetros do hemograma, foram introduzidas como potenciais marcadores inflamatórios em doenças cardíacas, neoplasias e complicações associadas com o diabetes.<sup>(7-10)</sup>

Há poucos estudos no Brasil sobre a RNL e a RPL nos estados hiperglicêmicos. Tendo conhecimento de que a hiperglicemia prolongada causa graves complica-

ções e elevada morbimortalidade, são de suma importância mais estudos que auxiliem no prognóstico das complicações crônicas do DM2.<sup>(11,12)</sup> Deste modo, busca-se a potencial utilização de parâmetros do hemograma, como a RNL e a RPL, como fatores prognósticos de processos inflamatórios, para minimizar a incidência das complicações em pacientes diagnosticados com DM2, tendo em vista a importância da inflamação no início e na progressão da doença.<sup>(13,14)</sup>

## OBJETIVO

Comparar a razão neutrófilo-linfócito e a razão plaqueta-linfócito de indivíduos hiperglicêmicos e indivíduos normoglicêmicos.

## MÉTODOS

Estudo transversal retrospectivo, realizado pela análise dos resultados de exames laboratoriais, arquivados no software Laudos®, versão 1.0.220, dos pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, entre julho e dezembro de 2016.

Para a coleta de dados da população do estudo, foram selecionados todos os pacientes com idade  $\geq 40$  anos, que fizeram os exames glicemia em jejum, HbA1c e hemograma na mesma data no Laboratório Clínico, tendo sido selecionados no total 1.027 indivíduos no período proposto.

Foram excluídos do estudo pacientes com doenças hematológicas, doença renal crônica, gestantes, indivíduos com infecção aguda, conforme descrito no campo de indicações clínicas da ficha de cadastro do paciente e/ou se eles apresentassem alterações em outros exames laboratoriais. Além disto, de acordo com os critérios diagnósticos para DM de 2015-2016 da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>), e de 2014 da *American Diabetes Association* (ADA)<sup>(6)</sup> foram excluídos indivíduos pré-diabéticos, com glicemia em jejum entre 100 e 125mg/dL.

Os pacientes selecionados ( $n=278$ ) foram divididos em um Grupo Hiperglicêmico, com glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dL e HbA1c  $\geq 6,5\%$ , e em um Grupo Normoglicêmico, com glicemia de jejum  $<100$ mg/dL e HbA1c  $<6,5\%$ , pareados por idade e sexo, conforme a ADA.<sup>(6)</sup> O Grupo Hiperglicêmico foi estratificado em um grupo com HbA1c  $<7,0\%$  e outro com HbA1c  $\geq 7,0\%$ .

Para avaliação hematológica, foram coletados, para todos os grupos, os dados dos seguintes parâmetros do hemograma: contagem de leucócitos, neutrófilos totais,

linfócitos e plaquetas. A RNL foi calculada dividindo o número total de neutrófilos pelo número de linfócitos e a RPL, dividindo o número de plaquetas pelo número de linfócitos. A contagem de células sanguíneas foi feita utilizando o analisador hematológico Pentra DF Nexus (Horiba Medical, Montpellier, França). A dosagem de glicemia e HbA1c foi realizada utilizando o analisador Architect c4000 (Abbott Laboratories, Illinois, EUA).

O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa institucional, conforme parecer número 855.670, CAAE: 21377413.7.0000.5078 de 29 de outubro de 2014.

### Análise estatística

Para todos os grupos, foram calculados mediana, máximo e mínimo das variáveis idade, sexo, glicemia, HbA1c, contagem de leucócitos, neutrófilos totais, linfócitos, plaquetas, RNL e RPL. A comparação foi feita pelo teste não paramétrico Kruskal-Wallis e pelo teste  $\chi^2$  (apenas para a variável sexo), sendo os resultados considerados significativos com o valor de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados utilizando o programa Epi Info™, versão 7.2.1.0, para Windows®.

## RESULTADOS

Dos 1.027 indivíduos selecionados, foram incluídos no estudo 278, sendo 139 hiperglicêmicos e 139 normoglicêmicos. Deste total, 71% (198/278) eram do sexo feminino, 54% (149/278) tinham acima de 60 anos de idade e 99,3% (276/278) eram pacientes ambulatoriais (Tabela 1). A RNL foi semelhante entre o Grupo

**Tabela 1.** Parâmetros demográficos e laboratoriais do Grupo Hiperglicêmico e do Grupo Normoglicêmico

Parâmetros	Grupo Hiperglicêmico (n=139)	Grupo Normoglicêmico (n=139)	Valor de p
Idade*	62 (40-92)	63 (40-96)	0,761
Sexo, F/M†	99/40	99/40	0,500
Glicemia em jejum, mg/dL*	190 (129-568)	91 (60-99)	<0,001
HbA1c, %*	8,5 (6,5-15,3)	5,5 (4,7-6,4)	<0,001
Leucócitos totais, mm <sup>3</sup> *	6.600 (3.600-15.700)	6.200 (4.400-10.700)	0,006
Neutrófilos totais, mm <sup>3</sup> *	4.032 (1.620-11.932)	3.550 (1.927-7.383)	0,004
Linfócitos, mm <sup>3</sup> *	1.960 (567-5.324)	1.825 (1.000-3.885)	0,213
Plaquetas, mm <sup>3</sup> *	232.000 (64.000-428.000)	238.000 (150.000-399.000)	0,270
RNL*	2,1 (0,5-12,1)	2,0 (0,8-6,2)	0,264
RPL*	117,8 (36,4-296,1)	129,6 (52,6-269,8)	0,007

Resultados expressos em mediana (mínimo-máximo). \* teste não paramétrico Kruskal-Wallis; † teste  $\chi^2$ . F: feminino; M: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada; RNL: razão neutrófilo-linfócito; RPL: razão plaqueta-linfócito.

Hiperglicêmico (2,1; 0,5 a 12,1) e o Grupo Normoglicêmico (2,0; 0,8 a 6,2) com  $p=0,264$ , enquanto a RPL mostrou-se menor no Grupo Hiperglicêmico (117,8; 36,4 a 296,1) em comparação ao Grupo Normoglicêmico (129,6; 52,6 a 269,1), com  $p=0,007$ .

A mediana da RNL para o grupo com HbA1c <7% (n=12) foi de 2,0 (0,9 a 8,8) e, para o grupo com HbA1c  $\geq 7\%$  (n=127), foi 2,1 (0,5 a 12,1), com  $p=0,778$ . A RPL para o grupo com HbA1c <7% foi de 106,4 (72,6 a 269,5) e, para o Grupo Descompensado com HbA1c  $\geq 7\%$ , foi de 117,9 (36,4 a 296,1), com  $p=0,490$  (Tabela 2).

**Tabela 2.** Parâmetros demográficos e laboratoriais do Grupo Hiperglicêmico, de acordo com a hemoglobina glicada (HbA1c)

Parâmetros	HbA1c <7% (n=12)	HbA1c $\geq 7\%$ (n=127)	Valor de p
Idade*	65 (52-83)	61 (40-92)	0,042
Sexo, F/M†	6/6	93/34	0,080
Glicemia em jejum, mg/dL*	152 (129-257)	194 (129-568)	0,007
Leucócitos totais, mm <sup>3</sup> *	7.150 (3.600-12.100)	6.600 (3.600-15.700)	0,344
Neutrófilos totais, mm <sup>3</sup> *	4.218 (1.620-9.163)	4.032 (1.804-11.932)	0,435
Linfócitos, mm <sup>3</sup> *	2.061 (909-3.388)	1.955 (5.67-5.324)	0,997
Plaquetas, mm <sup>3</sup> *	251.000 (89.000-308.000)	230.000 (64.000-428.000)	0,848
RNL*	2,0 (0,9-8,8)	2,1 (0,5-12,1)	0,778
RPL*	106,4 (72,6-269,5)	117,9 (36,4-296,1)	0,490

Resultados expressos em mediana (mínimo-máximo). \* teste não paramétrico Kruskal-Wallis; † teste  $\chi^2$ . F: feminino; M: masculino; RNL: razão neutrófilo-linfócito; RPL: razão plaqueta-linfócito.

## DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado que o processo inflamatório crônico desempenha um papel importante no desenvolvimento e na progressão do DM2.<sup>(15-17)</sup> A RPL e a RNL foram utilizadas recentemente como marcadores de inflamação sistêmica em doenças crônicas, bem como preditor de prognóstico em doenças cardiovasculares e neoplasias.<sup>(18,19)</sup> O presente estudo demonstrou RPL mais baixa entre os indivíduos hiperglicêmicos e não encontrou diferença quanto à RNL, quando comparados os grupos de indivíduos hiperglicêmicos e aqueles normoglicêmicos.

A RPL menor pode estar relacionada ao aumento da ativação e à agregação plaquetária em pacientes com DM2. Esse fato é devido à deficiência de insulina, que também tem como função inibir a agregação plaquetária, bem como a presença de estresse oxidativo e a lesão endotelial, ocasionadas pela glicotoxicidade. A menor contagem de plaquetas nos indivíduos diabéticos pode depender da diminuição da sobrevivência e/ou da produção e o aumento do *turnover* de plaquetas.<sup>(20)</sup>

Apesar de não apresentar RNL maior do que o Grupo Normoglicêmico, o Grupo Hiperglicêmico apresentou número de leucócitos totais e neutrófilos superiores ao controle, em consonância com o descrito por outros estudos.<sup>(10,21)</sup> A inflamação crônica no DM2 cursa com recrutamento de leucócitos para o ambiente vascular em resposta ao estresse oxidativo e produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>(22)</sup> Os resultados de Vozarova et al., mostraram que alta contagem de leucócitos é um fator preditivo para o desenvolvimento das complicações do DM2.<sup>(23)</sup> Deste modo, a inflamação crônica de baixo grau pode desempenhar papel importante na progressão para DM2, bem como no aumento da morbidade e da mortalidade em pacientes com DM.<sup>(2,24)</sup>

A RPL e, principalmente, a RNL têm sido associadas com complicações microvasculares e macrovasculares em diabetes, sobretudo com o avanço e o descontrole metabólico da doença.<sup>(25-28)</sup> No estudo de Sefil et al., a RNL teve correlação positiva com HbA1c.<sup>(29)</sup> Neste estudo, não houve diferença das razões entre hiperglicêmicos com HbA1c <7,0% e hiperglicêmicos com HbA1c ≥7,0%. Fatores como tempo de duração da doença, uso de medicamentos e outras condições clínicas podem ter contribuído para o resultado encontrado.

Apesar das limitações, há poucos estudos no Brasil correlacionando RNL, RPL e estados hiperglicêmicos. Diante disso, é relevante o estudo destas razões, visto que, no Brasil, a prevalência do DM2 é elevada e com alta demanda de recursos assistenciais e financeiros, sendo as razões RNL e RPL de baixo custo e fácil acesso.

## CONCLUSÃO

A razão plaqueta-linfócito encontrada entre pacientes hiperglicêmicos foi significativamente menor do que a razão plaqueta-linfócito de pacientes normoglicêmicos, enquanto a razão neutrófilo-linfócito não diferiu entre os grupos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás e a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, pelos dados disponibilizados para a realização deste trabalho.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Mendes BB: <http://orcid.org/0000-0001-9526-1470>

Oliveira AC: <http://orcid.org/0000-0003-1807-8378>

Alcântara KC: <http://orcid.org/0000-0002-4477-2833>

## REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes. 2015-2016. Monitoramento da Glicemia na Doença Renal Crônica [Internet]. São Paulo: SBD; 2015 [citado 2018 Fev 21]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
- Lang F. Hormones – late complications of prolonged hyperglycemia (diabetes mellitus). In: Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology. New York: Thieme Stuttgart; 2000. p. 290-1.
- Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfinej AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801. Review. Erratum in: *J Clin Invest.* 2006; 116(8):2308.
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3171-82. Review.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
- Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Relações Neutrófilo-Linfócito e Plaqueta-Linfócito como preditores de insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(6):606-13.
- Zhou B, Zhan C, Wu J, Liu J, Zhou J, Zheng S. Prognostic significance of preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Med Sci Monit.* 2017;23:5574-88.
- Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(3):445-8.
- Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11420-7.
- Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci.* 2016;12(3):571-5.
- DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016; 28(8):410-4. Review.
- Akbas EM, Hamur H, Demirtas L, Bakirci EM, Ozcicek A, Ozcicek F, et al. Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:55.
- Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yıldız H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):593-9.
- Das A, Mukhopadhyay S. The evil Axis of obesity, inflammation and type-2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2011;11(1):23-31. Review.
- 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.
- Huang L, Xie Y, Dai S, Zheng H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic microangiopathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(2):1223-32.
- Kim BJ, Cho SH, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. The combined impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(2):115-22.
- Urrejola GI, Bamps CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga AM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II ressecado. *Rev Med Chile.* 2013;141(5):602-8.
- El Houari ME, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41(1):119-23. Review.

21. Zhang H, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X, Qin L, et al. White blood cell subtypes and risk of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):31-7.
22. Schuster DP. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:253-62.
23. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455-61.
24. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and Insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582(1):97-105. Review.
25. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524-30.
26. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(7):1794-801.
27. Luo P, Li R, Yu S, Xu T, Yue S, Ji Y, et al. The Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and intracerebral hemorrhage in type 2 diabetes mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(5):930-7.
28. Wang RT, Zhang JR, Li Y, Liu T, Yu KJ. Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):245-9.
29. 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(2):581-8.