

HbA1c Değerlerinin İnflamatuvar Belirteçleri ile İlişkisi

Relation of HbA1c Levels with Inflammatory Status Markers

Belkız Öngen İpek **Mustafa Erinç Sitar**

Maltepe Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 7 Haziran 2018

Kabul Tarihi: 10 Eylül 2018

ÖZET

Amaç: Sağlıklı, prediyabetik ve diyabetik gruplarda, HbA1c ile sistemik inflamasyonun yeni belirteçlerinden kabul edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) ile güçlü inflamasyon belirteçleri olarak kabul gören C Reaktif Protein (CRP) ve sedimentasyon arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız hastanemize başvuran hasta sonuçlarından retrospektif olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya glukoz, HbA1c değerleri, CRP, sedimentasyon, hemogram sonuçları olan hastalar katılmıştır. NLO tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit mutlak sayısının, TLO ise kan sayımındaki trombosit ve lenfosit sayısının birbirine oranlanması ile bulunmuştur. Hastalar normal (HbA1c <6%), prediyabet (6 – 6.4%) ve ($\geq 6.5\%$) diyabetik olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Prediyabetik, diyabetik hastalar ile kontrol grupları arasında glukoz, CRP, sedimentasyon ve nötrofil mutlak sayısı değerlerinde istatistiksel bir fark bulunurken (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$) lenfosit mutlak sayısı, trombosit sayısı, NLO ve TLO değerlerinde ise istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Gruplar arasında fark bulunan testler için sağlıklı-prediyabetik grup ele alındığında glukoz, CRP, sedimentasyon ve nötrofil mutlak sayısı için istatistiksel fark bulunurken ($p < 0.05$), sağlıklı-diyabetik grup ele alındığında glukoz ve CRP'de istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Prediyabetik-diyabetik grup karşılaştırıldığında ise sadece glukoz değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

Sonuç: HbA1c değerleri ile inflamasyon belirteçleri olan NLO, TLO, CRP ve sedimentasyon arasındaki ilişki araştırılmış, HbA1c ile NLO, TLO ve sedimentasyon arasında bir ilişki saptanamazken, güçlü inflamatuvar belirteç olan CRP ile HbA1c değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu durum NLO ve TLO değerlerinin klinik kullanımda rutine girebilmesi için daha fazla zaman ve veriye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus; HbA1c; Nötrofil lenfosit oranı; Trombosit lenfosit oranı

Yazışma adresi: Belkız Öngen İpek

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-263X>

Maltepe Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: belkiz.ongen@maltepe.edu.tr

ABSTRACT

Objective: For this current study, our aims were to investigate the relationships between HbA1c with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) which are accepted as new markers of systemic inflammation and the relationships between HbA1c with CRP and sedimentation, which are accepted as strong inflammation markers in healthy, prediabetic and diabetic groups.

Materials and Method: Our study was conducted retrospectively from the results of patients who applied to our hospital. Patients, who had glucose, HbA1c, CRP, sedimentation and whole blood test results, were recruited for the research. NLR was calculated by the ratio of the absolute numbers of neutrophils and lymphocytes to each other and PLR was calculated by the ratio of platelets and lymphocytes to each other in whole blood count test result. Patients were divided into 3 groups as normal (HbA1c <6%), prediabetes (HbA1c 6 - 6.4%) and diabetic (HbA1c ≥ 6.5%).

Results: There were statistically significant differences in glucose, CRP, sedimentation, and absolute numbers of neutrophil values ($p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.05$ respectively) whereas there were no statistically significant differences in absolute lymphocyte count, platelet count, NLR and PLR values between prediabetic, diabetic and control groups. For the tests with differences between the groups when the healthy-prediabetic group is considered there were significant differences for glucose, CRP, sedimentation, and neutrophil count ($p<0.05$), when the healthy-diabetic group is considered there were significant differences for glucose and CRP ($p<0.01$ ve $p<0.05$) and when the prediabetic-diabetic group is considered there was a significant difference only for glucose level ($p<0.01$).

Conclusion: We investigated the relationship between HbA1c values and inflammation markers which are NLR, PLR, CRP and sedimentation in our study. There was no relation between HbA1c and NLR, PLR, sedimentation while there was a relationship between HbA1c and CRP which is a strong inflammatory marker. This suggests that more time and more data are needed for the NLR and PLR values to be routinely used in clinical practice.

Keywords: Diabetes Mellitus; HbA1c; Neutrophil lymphocyte ratio; Platelet lymphocyte ratio

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) kronik, önlenilebilir bir metabolik hastalıktır. Yıllarca asemptomatik kalıp nefropati, retinopati gibi mikrovasküler ve iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler inme gibi makrovasküler komplikasyonlar geliştirebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda DM'un diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmesinde etkili olan kronik inflamatuvar bir süreç olduğu gösterilmiştir (1). TURDEP II çalışmasında Türk yetişkin bireylerde diyabet görülme sıklığının %13,7 olduğu belirtilmiştir (2).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamasyonun başlıca belirteçlerinden kabul edilir ve kardiovasküler olayların artmış bir risk faktörü olarak görülür (3, 4). NLO tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit mutlak sayısının birbirine oranlanması ile hesaplanan popüler ve kolay bir testtir. NLO'nun subklinik inflamasyonda bir indikatör olduğu düşünülmektedir (5). Birçok çalışmada NLO'nun artmış kardiovasküler risk ve bazı kanserler-

de artmış mortalite ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (6-8). NLO hesaplanması İnterlökin-6 (IL-6), IL-1 beta, Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçlerin ölçümüne göre çok daha ucuz ve kolaydır (9).

Trombosit lenfosit oranı (TLO) ise kan sayımındaki trombosit ve lenfosit sayısının birbirine oranlanması ile bulunan diğer bir testtir ve aterosklerozis progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). NLO ve TLO tam kan sayımı sonuçlarından kolayca hesaplanan iki parametredir. Tam kan sayımı tüm laboratuvarlarda kullanılabilen kolay ve ucuz bir testtir. Sistemik inflamatuvar markerler olarak kullanılan NLO ve TLO birçok hastalığın prognozunu, mortalite ve morbiditesinin izlenmesinde yararlanılan parametrelerdir (11, 12).

CRP ve sedimantasyon rutin laboratuvarlarda sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Çalışmalarda CRP'nin insülin resistansında lökosit sayısından daha önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (13). Glukoz regülasyonunda CRP ve lökosit sayısının arasındaki

ilişkiyi gösteren birçok araştırma vardır (13-17).

Çalışmamızın temel amacı, son yıllarda popüler, uygulaması kolay, aynı zamanda ucuz ve her laboratuvarında elde edilebilecek parametreler olan NLO ve TLO'nun ülkemizde sık görülen bir hastalık olan Diyabet grubu hastalardaki değerlerini araştırmak ve sağlıklı grup ile karşılaştırmaktır. Diyabette yapılan çalışmalarda NLO ve TLO'nun arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu bulan çalışmalar olduğu gibi tartışmalı bulan çalışmalar da vardır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, HbA1c değerleri ile NLO ve PLO yanında güçlü inflamasyon belirteçleri olduğu kabul edilen CRP ve sedimentasyon arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniklerine Ocak 2018 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran 124 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili detaylı bilgilere veri madencilik prensipleri kullanılarak geriye dönük olarak hastane ve laboratuvar bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastaların 62'si kadın 62'si erkekti. Çalışmaya Glukoz, HbA1c değerleri CRP, sedimentasyon, hemogram sonuçları olan hastalar katılmıştır.

Hastalar, Birleşik Krallık Küresel Diyabet Birliği verilerine ve HbA1c değerlerine göre normal (<6%), prediyabet (6 – 6.4%) ve ($\geq 6.5\%$) diyabet olarak 3 gruba ayrılmıştır (18).

NLO ve TLO oranını etkileyebilecek laboratuvar parametrelerinden anemi, lökopeni, lökositoz, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi bulunan hastalar ile malignite, sistemik enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalık tanısı bulunan hastalar çalışmamızdan dışlandıktan sonra, toplamda 124 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Üç grubun yaş, cinsiyet verileri ile laboratuvar testlerinden glukoz, HbA1c, CRP, sedimentasyon ve tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Glukoz Dimension RxL Max cihazında Hezkokinaz yöntemi ile, CRP (referans aralık: <0.5 mg/dL, ölçüm aralığı: 0,2-12 mg/dL)

Dimension RxL Max cihazında türbidimetrik immünassay yöntemi ile, HbA1c Dimension RxL Max cihazında türbidimetrik inhibisyon immünassay yöntemi ile, Hemogram Sysmex XT 2000i cihazında flow sitometrik yöntem ile sedimentasyon ise Sedy 40 cihazında otomatize yöntem ile ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Kontrol grubu ve deney grupları cinsiyet dağılımı chi-square testi ile karşılaştırılmıştır. Grup değerlendirmeleri için ANOVA- varyans analizi kullanılmıştır. Gruplar arası fark saptandığında çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey ve Bonferroni testleri uygulanmıştır. İki sayısal ölçü arasındaki ilişkiyi araştırmak için ise Pearson korelasyon katsayısı analizi kullanılmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir Tüm veri analizleri SPSS ver. 21.0 programı ile yapılmıştır. (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

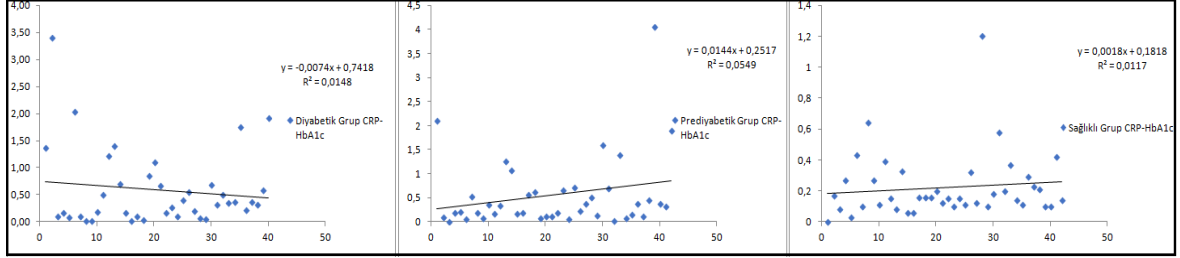
BULGULAR

Deney çalışma grupları içerisindeki prediyabetik ve diyabetik hastalar ile HbA1c'si normal değerlerde olan kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo1).

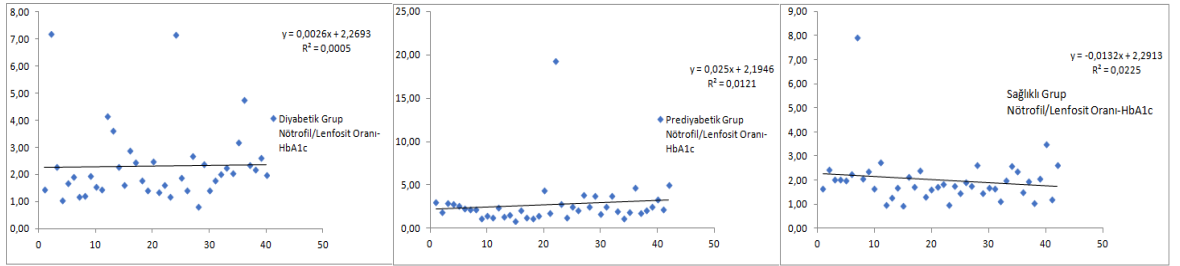
Gruplar arasında glukoz, CRP, sedimentasyon ve nötrofil mutlak sayısı değerlerinde istatistiksel bir fark bulunurken (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$) lenfosit mutlak sayısı, trombosit sayısı, NLO ve TLO değerlerinde ise istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 2).

Gruplar arasında fark bulunan testler için sağlıklı-prediyabetik grup ele alındığında glukoz, CRP, sedimentasyon ve nötrofil mutlak sayısı için istatistiksel fark bulunurken (tüm testlerde $p < 0.05$), sağlıklı ve diyabetik grup ele alındığında glukoz ve CRP'de istatistiksel anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$) sedimentasyon ve nötrofil mutlak sayısı için istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Prediyabetik-diyabetik grup karşılaştırıldığında ise sadece glukoz değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 3).

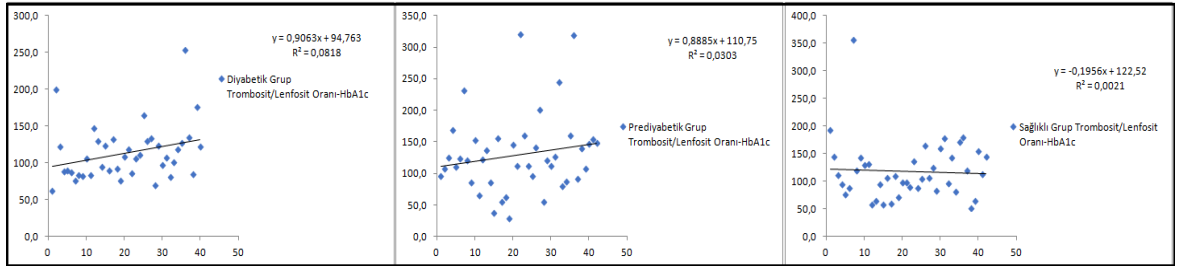
CRP, NLO ve TLO değerlerinin HbA1c ile lasyon değerlerine rastlanmadı (Şekil 1, 2 ve 3).
 korelasyonu incelendiğinde ise diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı grupta güçlü kore-



Şekil 1. CRP ve HbA1c değerlerinin diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı grupta korelasyon bulguları
Figure 1. Correlation of CRP and HbA1c values in between diabetic, prediabetic and healthy groups



Şekil 2. NLO ve HbA1c değerlerinin diyabetik, prediyabetik sağlıklı grupta korelasyon bulguları
Figure 3. Correlation of NLR and HbA1c values in between diabetic, prediabetic and healthy groups



Şekil 3. TLO ve HbA1c değerlerinin diyabetik, prediyabetik sağlıklı grupta korelasyon bulguları
Figure 3. Correlation of TLR and HbA1c values in between diabetic, prediabetic and healthy groups

Tablo 1. Sağlıklı kontrol grubu ile deney grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından inceleme sonucu p=0.74,yaş ortalaması ise p=0.31 olarak hesaplanmıştır.

Table 1. P value of gender distribution is 0.74, p value of age is 0.31 between healthy control and experiment groups.

Grup adı	Sağlıklı kontrol	Prediabetik	Diyabetik	Değerlendirme
HbA1c değerleri	< 6%	6-6.4 %	≥ 6.5 %	
Toplam hasta sayısı	42	42	40	P>0.05
Cinsiyet dağılımı (K/E)	22/20	22/20	18/22	P>0.05
Yaş ortalamaları	60.8±14,8	64.1±14,6	65.2±11,5	P>0.05

Tablo 2. Kontrol ve deney grupları arasında değerlendirilen parametrelerde *, ** ve *** istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

Table 2. The parameters *, ** and *** between the control and experimental groups were found statistically significant (* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

Grup adı HbA1c değerleri	Sağlıklı kontrol < 6%	Prediyaabetik 6-6.4 %	Diyabetik ≥ 6.5 %	Sonuç
Glukoz mg/dL	104± 15	122± 25	158± 49	P<0.001***
CRP mg/dL	0.22± 0.2	0.56± 0.75	0.59± 0.7	P<0.05*
Sedimentasyon (1.saat)	14± 10	21± 14	19± 11	P<0.05*
Nötrofil mutlak sayısı 10 ³ mm ³	3.8± 1	4.8± 2.2	4.6± 1.8	P<0.05*
Lenfosit mutlak sayısı 10 ³ mm ³	2± 0.62	2.1± 1	2.2± 0.77	P>0.05
Trombosit sayısı 10 ³ mm ³	226± 58	238± 70	234± 56	P>0.05
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	2±1	2.7±2.7	2.3±1.3	P>0.05
Trombosit lenfosit oranı (TLO)	118± 53	129± 62	113± 37	P>0.05

Tablo 3. İstatistiksel anlamlı fark bulunan testler için gruplar arası karşılaştırma (* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Table 3. Comparisons of groups which have statistically significant differences (* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Test \ Gruplar	Sağlıklı-prediyaabetik gruplar karşılaştırması	Sağlıklı-diyabetik gruplar karşılaştırması	Prediyaabetik-diyabetik gruplar karşılaştırması
Glukoz	P<0.05*	P<0.01**	P<0.01**
CRP	P<0.05*	P<0.05*	P>0.05
Sedimentasyon	P<0.05*	P>0.05	P>0.05
Nötrofil mutlak sayısı	P<0.05*	P>0.05	P>0.05

TARTIŞMA

İnflamatuvar belirteçler olarak NLO ve TLO son yıllarda farklı klinik patolojilerde ve hasta gruplarında yapılan çalışmalarda sık olarak tercih edilmektedir. Malignite, nörodejenerasyon, akut sistemik enfeksiyon, sigara bağımlılığı gibi durumlar bu çalışma gruplarına dahil edilebilir. Ancak diğer birçok hastalıkta olduğu gibi diyabette de yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar göreceli tutarsız ve tartışmaya açıktır. Meiqin L ve ark (19) yapmış olduğu çalışmada tip 2 DM'li hastalarda insülin resistansı ve NLO arasındaki ilişki araştırılmış ve artmış NLO değerlerinin insülin resistansı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu, böylece yüksek NLO değerlerinin insülin resistansı için güvenilir bir öngörücü biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Sefil F ve ark (20) yapmış olduğu çalışmada Tip 2 DM hastalarında glukoz regülasyonu HbA1c değerleri >7% ve =<7% olarak gruplandırılarak araştırılmış ve HbA1c değerlerinin NLO ile ilişkisine bakılmıştır. Artmış NLO değeri ile

HbA1c değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Shiny A ve ark (21) yapmış olduğu çalışmada normal ile bozulmuş glukoz tolerans testi sonucu olan kişiler ve Tip 2 DM tanılı hastalar seçilmiş ve bu 3 grubun NLO değerleri karşılaştırılmıştır. Tip 2 DM'de en yüksek NLO değerleri elde edilirken bunu bozulmuş glukoz toleranslı hastalar izlemiştir. NLO değerleri ile HbA1c, açlık plazma glukozu ve HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kim ve ark (22) yapmış olduğu çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak NLO değerinin bozulmuş açlık glukozu olan ve diyabet tanısı konan kişilerde plazma açlık glukozu ile anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı, kadınlarda lökosit sayısının, erkeklerde ise CRP değerinin plazma açlık glukozu ile anlamlı bir ilişkisinin bulunduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Kim ve ark. (22) yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak NLO değerlerinin, HbA1c değerleri ile anlamlı bir ilişki-

sinin bulunmadığı ($p>0.05$) ve HbA1c ve NLO değerleri arasında diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı grupta, korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, NLO'nun diabette güvenilir öngörücü bir inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanımının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabette TLO ile yapılan ulusal/uluslararası çalışmalar ise NLO'ya oranla daha kısıtlı sayıdadır. Mertoğlu ve ark (23) yapmış olduğu çalışmada normal glukoz tolerans testi, bozulmuş glukoz tolerans testi (prediyabetik hastalar), OGTT ile yeni diyabet tanısı konmuş ve komplikasyonsuz takipli diyabet hastalarında, NLO ve TLO değerleri karşılaştırılmıştır. NLO'nun prediyabetik ve diyabetik hastalarda önemli derecede düştüğü gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada, TLO değerlerinin ise prediyabet ve diyabetin erken evrelerinde düştüğü ancak diyabetin ilerleyen evrelerinde ise arttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise TLO değerlerinin HbA1c değerleri ile anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı saptanmıştır. TLO ve HbA1c değerlerinin diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı gruplarda korelasyon göstermediği bulunmuştur. Bu durum, diyabet araştırmalarında TLO'nun klinik karşılığını anlamak için, daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif, kontrollü ve çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

CRP hiperglisemi, insülin rezistansı ve Tip 2 DM ile ilişkili subklinik sistemik inflamasyonun duyarlı bir belirteçidir (24-31). Plazmadaki CRP konsantrasyonları ve açlık insülin konsantrasyonları arasında bir korelasyon birçok çalışmada gösterilmiş ve bu durum insülin direnci ve inflamatuvar süreçlerin ilişkili olduğunu göstermiştir (32-34). Pradhan ve ark. (35) sağlıklı orta yaşlı kadınlarda yaptıkları bir çalışmada CRP'nin tip 2 DM gelişmesinde öngörücü bir parametre olduğunu ortaya atmışlardır. Mevcut çalışmamızda da sistemik inflamatuvar süreçte kanıtlanmış bir belirteç olan CRP ile HbA1c değerler için, sağlıklı-prediyabetik grup ile sağlıklı-diyabetik gruplar arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (her iki grupta da $p<0.05$). Prediyabetik ve diyabetik grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. CRP değerleri ile HbA1c sonuç-

ları arasında ise sağlıklı, prediyabetik ve diyabetik grupta ise korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç, CRP değerlerinin yüksek diyabet riski olan ve muhtemel diyabet tanılı hastalarda inflamatuvar süreçlerin ortak bir zeminde ve büyük değişimler göstermeden ilerlediğini düşündürmektedir.

CRP'nin dışında, bir diğer nonspesifik inflamasyon belirteci olan eritrosit sedimentasyon hızı ile diyabet ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Kachekouche ve ark. (36) yaptıkları çalışmada birinci saatte yüksek sedimentasyon hızı olan kişilerin normal sedimentasyon oranına sahip kişilere göre Tip 2 diyabet gelişme riskininin 8 kat arttığını göstermişlerdir. Zhang M ve ark. yaptıkları çalışmada sedimentasyon hızınının Tip 2 DM gelişmesinde risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (37). Muscori ve ark. ise (38) HOMA indeksi ile sedimentasyon ilişkisini anlamlı bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise sedimentasyon-HbA1c düzeylerinde sağlıklı-prediyabetik grup arasında anlamlı ilişkili bulunurken ($p<0.05$), sağlıklı-diyabetik ve prediyabetik-diyabetik grup arasında anlamlı ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri değerlendirildiğinde, retrospektif, tek laboratuvar merkezli olup kısmen az sayıda hasta içeren bir çalışma olması dile getirilebilir. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların randomize seçilmesi, farklı yaş gruplarında olmaları ve farklı polikliniklere müracat etmeleri bu durumu dengelemektedir. Gelecek çalışmalara, karşılaştırılan inflamatuvar belirteçlere CRP ve sedimentasyon yanında diyabet patogenezinde önemli rol alan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi diğer biyobelirteçlerin eklenmesi, araştırmaları daha etkin hale getirecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda HbA1c değerleri ile inflamasyon belirteçleri olan NLO, TLO, CRP ve sedimentasyon arasındaki ilişki araştırılmış, HbA1c ile NLO, TLO ve sedimentasyon arasında bir ilişki saptanamazken, güçlü inflamatuvar belirteçler olan CRP ile HbA1c değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Farklı ırk, yaş, cinsiyet, tedavi süresi, diyabet alt tipleri (gestasyonel diyabet, Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet vb.) makrovasküler komplikasyonlu diyabet gibi durumlar göz önünde

bulundurulacak geniş kitleli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu gibi nedenlerle NLO ve TLO değerlerinin klinik kullanımda rutine girebilmesi için daha fazla zamana ve veriye dayalı klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. The review of diabetic studies : RDS. 2007;4(2):98-104.
2. Satman I, Grubu T-İÇ. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet]. 2011.
3. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. International archives of medicine. 2012;5(1):2.
4. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akcay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2014;20(2):159-63.
5. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy. 2001;102(1):5-14.
6. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, Ugan Y, Yilmaz R, Gungor T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. International journal of rheumatic diseases. 2015;18(7):731-5.
7. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. ANZ journal of surgery. 2015;85(6):414-9.
8. Peng B, Wang YH, Liu YM, Ma LX. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. International journal of clinical and experimental medicine. 2015; 8(3):3098-106.
9. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. Renal failure. 2012;34(2):155-9.
10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2008;102(6):653-7.

Teşekkür

Rutin laboratuvar analizleri için tekniker Esra Gülnaroğlu ve Raşan Durusu'ya teşekkür ederiz.

11. Raffetti E, Donato F, Casari S, Castelnuovo F, Sighinolfi L, Bandera A, et al. Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a MASTER cohort study. BMC infectious diseases. 2017;17(1):193.
12. Aggarwal A, Aggarwal S, Sarkar PG, Sharma V. Predisposing factors to premature coronary artery disease in young (age <= 45 years) smokers: a single center retrospective case control study from India. Journal of cardiovascular and thoracic research. 2014;6(1):15-9.
13. Xu Y, Zhao Z, Li X, Bi Y, Xu M, Ning G. Relationships between C-reactive protein, white blood cell count, and insulin resistance in a Chinese population. Endocrine. 2011;39(2):175-81.
14. 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.
15. Veronelli A, Laneri M, Ranieri R, Koprivec D, Vardaro D, Paganelli M, et al. White blood cells in obesity and diabetes: effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. Diabetes care. 2004;27(10):2501-2.
16. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects. Journal of diabetes and its complications. 1999;13(4):211-5.
17. Çoban E, Sarı R. The levels of serum high sensitivity C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003;4:165-8.
18. Community TGD. Guide to HbA1c, HbA1c in diagnosis 2018 [cited 2018 04.06.2018]. Available from: <https://www.diabetes.co.uk/what-is-hba1c.html>.
19. 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.
20. 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. The Journal of international medical research. 2014;42(2):581-8.
21. 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 technology & therapeutics. 2014;16(8):524-30.

22. Kim JK, Lee AY, Kang JH, Yu BY, Kim SJ. Association of Fasting Glucose Level with Neutrophil-Lymphocyte Ratio Compared to Leukocyte Count and Serum C-Reactive Protein. *Korean journal of family medicine*. 2018;39(1):42-50.
23. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11 Suppl 1:S127-s31.
24. Sandler S, Bendtzen K, Eizirik DL, Welsh M. Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinology*. 1990;126(2):1288-94.
25. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, Sakitani K, Hiramatsu Y, Kamiyama Y, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;27(5):1296-303.
26. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiades CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(12):4167-70.
27. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. 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.
28. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thrombosis research*. 1996;82(3):245-55.
29. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes care*. 1999;22(12):1971-7.
30. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
31. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*. 2000;23(12):1835-9.
32. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(4):972-8.
33. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(8):1986-91.
34. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(6):961-7.
35. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3):327-34.
36. Kachekouche Y, Dali-Sahi M, Benmansour D, Dennouni-Medjati N. Hematological profile associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018;12(3):309-12.
37. Zhang M, Zhang Y, Li C, He L. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Renal failure*. 2015;37(4):659-63.
38. Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, Cavrini G, Dapporto S, Ligabue A, et al. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. *Diabetes care*. 2007;30(9):2362-8.