

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI PREDİYABETİK HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ TAHMİNİNDE HOMA-IR İNDEKSİNE ALTERNATİF BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?: BİR RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

COULD THE NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO BE AN ALTERNATIVE MARKER FOR THE PREDICTION OF INSULIN RESISTANCE IN PREDIABETIC PATIENTS?: A RETROSPECTIVE STUDY

Durmuş AYAN¹ , Kader ZEYBEK AYDOĞAN² , Tefrik BALCI¹ , Esmâ ÖZMEN³ , Umut KARABAY⁴ 

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Niğde, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Niğde, Türkiye

³Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Niğde, Türkiye

⁴Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye

ORCID ID: D.A. 0000-0003-2615-8474; K.Z.A. 0000-0001-6212-0444; T.B. 0000-0002-9331-9349; E.Ö. 0000-0003-3223-6854; U.K. 0000-0002-9632-360X

Atf/Citation: Nötrofil/Lenfosit oranı prediyabetik hastalarda insülin direnci tahmininde HOMA-IR indeksine alternatif bir belirteç olabilir mi?; bir retrospektif çalışma. Journal of Advanced Research in Health Sciences 2023;6(1):33-39. <https://doi.org/10.26650/JARHS2023-1183085>

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda prediyabet ve diyabet olmayan hastalarda HOMA-IR indeksi ile Trigliserid/Glukoz (TyG) indeksi, LDL-K/HDL-K oranını, Trigliserid/HDL-K oranını ve Nötrofil/ Lenfosit Oranını (NLO) bir biri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2019-2021 yılları arasında başvuran 18-75 yaş arasında 673'ü kadın 890'ü erkeklerden oluşan toplam 1433 hasta dahil edilmiştir. HOMA-IR indeksi, TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı, NLO hesaplamaları analizi yapılan testler vasıtasıyla yapılmıştır.

Bulgular: Bulgularımıza göre diyabetik olmayan grupta Trigliserid/HDL-K oranının ve pre-diyabetik grupta NLO'nun rutinde kullanılan yöntem olan HOMA-IR indeksine göre hem de IR tahmininde kullanılan diğer indekslere göre duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca diyabetik olmayan grupta Trigliserid/HDL-K oranı ile HOMA-IR indeksi arasında pozitif anlamlı bir korelasyon sonucuna ulaşılırken ($r=0,219$; $p<0,001$), pre-diyabetik grupta NLO ile HOMA-IR indeksi arasında anlamlı bir korelasyon sonucu bulunamadı ($r=0,034$; $p=0,290$).

Sonuç: Sonuç olarak, NLO pre-diyabetik hastalarda IR tahmininde HOMA-IR yerine alternatif bir parametre olabilir. Ancak bunun referans yöntem ile verifikasyonu yapılan prospektif çalışmalar ile doğrulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Trigliserid/HDL-K oranı, TyG indeksi, HOMA-IR oranı, LDL-K/HDL-K oranı, NLO insülin resistansı, metabolik sendrom

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to compare Triglyceride/Glucose (TyG) index, LDL-C/HDL-C ratio, Triglyceride/HDL-C ratio, and Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) with the HOMA-IR index in non-diabetes and prediabetes.

Material and methods: A total of 1433 patients were included 673 women, and 890 men, aged between 18-75 years, applied to Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital between 2019-2021 in our study. HOMA-IR index, TyG index, LDL-C/HDL-C ratio, Triglyceride/HDL-C ratio, and NLO values were calculated by means of the analyzed tests.

Results: According to our findings, the sensitivity and specificity of the Triglyceride/HDL-C ratio in the non-diabetic group and the NLR in the pre-diabetic group were higher than the routinely used method, the HOMA-IR index, as well as other indexes used in IR estimation. In addition, while a positive significant correlation was found between the Triglyceride/HDL-C ratio and the HOMA-IR index in the non-diabetic group ($r=0.219$; $p<0.001$), there was no significant correlation between NLR and HOMA-IR index in the pre-diabetic group ($r=0.219$; $p<0.001$), $r=0.034$; $p=0.290$).

Conclusion: NLR may be an alternative parameter to predict IR in pre-diabetic patients. However, we think that there is a need for prospective studies that are verified by the reference method.

Keywords: Triglyceride/HDL-C ratio, TyG index, HOMA-IR ratio, LDL-C/HDL-C ratio, NLO insulin resistance, metabolic syndrome

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Durmuş AYAN E-mail: durmusayan@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 01.10.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.12.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 03.12.2022 • **Kabul/Accepted:** 16.12.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 15.02.2023



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

İnsülin rezistansı (IR) başta metabolik sendrom olmak üzere, tip 2 diyabet, iskelet kasına ile adipositlere glukoz girişini etkileyen insülin sinyali bozukluklarına yol açan ve bu patolojilerin gelişimini destekleyen bir durumdur (1). IR belirlemede çeşitli yöntemler kullanılsa da altın standart yöntem olarak hiperinsülinemik öglisemik klemp testi kabul edilmektedir. Ancak bu yöntemin pahalı, zaman alıcı ve kolay erişilebilir olmamasından dolayı klinik laboratuvarlarda daha pratik yöntemler tercih edilmektedir (2,3). Bunların başında HOMA-IR indeksi hesaplama yöntemi gelmektedir. HOMA-IR indeksi hesaplaması yapılırken açlık glukoz ve insülin seviyeleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemde HOMA-IR indeksi ile IR hesaplanırken bir takım güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bunlardan ilki HOMA-IR indeksi hesaplamasında kullanılan serum insülin düzeylerinin ölçümü ile ilgili standardizasyonun henüz yeterli düzeyde olmayışı hem de insülin düzeylerinin biyolojik çeşitliliğinin (bireysel ve bireyler arası değişkenlik sırasıyla %21,1 ve %58,3) yüksek olmasıdır (4). Buna bağlı olarak HOMA-IR indeksi gibi insülin seviyeleri kullanılarak geliştirilmiş ve IR tahmininde doğrudan etkili olan formüllerinde standardizasyonunu etkilemiş olacaktır (4). Diğeri ise özellikle serum insülin testinin sağlık tüm laboratuvarlarda mevcut olan bir test olmayışı ve aynı zamanda insülin ölçüm yönteminin günlük pratik kullanım için yüksek maliyete sahip olmasıdır (5). Bu sebeplerden dolayı, kolay ulaşılabilir, güvenilir ve ucuz yöntemlere ihtiyaç olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır. IR oluşmaya başladığında en çok etkilenen metabolizmalardan birisi lipid metabolizmasıdır. Özellikle lipid anormalliklerine yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri eşlik ederken, IR ile birlikte hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin artması sonucunda HDL2 düzeyleri azalırken, kolesterol oranı yüksek olan HDL3 ve LDL düzeyleri artmaktadır. Lipoprotein Lipaz aktivitesinin azalması sonucu ise, HDL kolesterol düzeyleri azalırken, trigliserid düzeyleri artmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak LDL-K/HDL-K, Trigliserid/HDL-K oranları daha önce IR hesaplama yöntemleri olarak kullanılmıştır (6, 7). Son dönemlerde ise, IR hem de kardiyovasküler hastalık riskini tespit etmek amacıyla daha ucuz bir yöntem olan trigliserid/glukoz (TyG) indeksi geliştirilmiştir (8, 9). Yapılan bir çalışma IR tespit etmede kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp testinin, HOMA-IR indeksi hesaplama yöntemine göre TyG ile daha iyi bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (9).

IR'ye bağlı olarak pek çok metabolik hastalığın ortaya çıkması, bilim insanlarını IR üzerine odaklanmaya ve çalışmalar yapmaya yönlendirse de IR karmaşık bir patogeneze sahiptir ve mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. IR'nin pek çok hastalığa sebebiyet vermesinin yanı sıra günümüzde IR mekanizması inflamasyon ile de ilişkilendirilmiştir. Hatta NLO'nunsubklinikinflamasyonda yeni bir biyobelirteç olarak kabul görmesiyle son dönemlerde NLO ile IR de birbirleriyle ilişkilendirilmiştir (10, 11).

Bu bilgiler ışığında hastanemize başvurmuş pre-diyabet ve diyabet olmayan hastaların hem HOMA-IR indeksini hem de TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranını ve NLO'yi hesaplayıp bir biri ile kıyasladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza Niğde Ömer

Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesine 2019-2021 yılları arasında başvuran 18-75 yaş arasında 673'ü kadın 890'ü erkeklerden oluşan toplam 1433 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar (Amerikan Diyabet Derneği) ADA kriterlerine göre HbA1c değerlerine göre diyabet olmayan (<%5,7) ve prediyabet olan (\geq 5.7%-6.4% (<6,5%)) olmak üzere iki gruba ayrıldı (12). Diyabet olmayan hastalar grup I (n=441), prediyabet (n=992) olan hastalar ise grup II olarak gruplandırıldı. Bu hastalardan aynı örnekten istemi yapılan ve sabah saatlerinde verilmiş kan numunesinden serum HDL, LDL, Trigliserid, insülin ve glukoz (plazma cut-off \geq 126 serum cutoff \geq 120; DM tanısı için düzeyleri ile tam kan numunelerinden hemogram ve HbA1c düzeyleri retrospektif olarak incelendi (12). Açlık serum glukoz, HDL, Trigliserid düzeyleri Cobas c701 (Roche) biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçülürken, açlık serum insülin düzeyleri Cobas e801 (Roche) hormon analizöründe elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. Tam kan sayımı XN-1000 (Sysmex) cihazında analiz edilirken, HbA1c düzeyleri Tosoh G8 cihazında HPLC yöntemi ile analiz edildi.

LDL-K düzeyleri modifiye edilmiş Friedewald yöntemi ile hesaplandı (13). Böylece trigliserid düzeyleri 1000 mg/dL ye kadar olan hastalarda oluşabilecek sapmanın önüne geçildi. HOMA-IR indeksi; (açlık glukoz \times açlık insülin)/405 formülüne göre hesaplandı ve cut-off değeri 2,5 olarak alındı. Buna göre HOMA-IR indeksi 2,5 ve üzeri olan hastalar IR yönünden pozitif olarak kabul edildi (14). TyG indeksi; $\ln[(\text{açlık trigliserid (mg/dL)} \times \text{açlık glukoz (mg/dL)})/2]$ formülüne göre hesaplanırken, LDL-K/HDL-K; $[(\text{fasting LDL (mg/dL)} \times \text{HDL (mg/dL)})]$, Trigliserid/HDL-K; $[(\text{açlık trigliserid (mg/dL)} \times \text{HDL (mg/dL)})]$, NLO; $[(\text{nötrofil} \times 10^3/\text{uL}) / (\text{Lenfosit} \times 10^3/\text{uL})]$ oranları direkt olarak sayısal değerler bir birine bölünerek hesaplandı.

Çalışmaya dâhil etme ve etmeme kriterleri:

- 18-75 yaş arasındaki hastalar
- Sabah 07:00-10:00 saatlerinde ve yaklaşık 8-10 saat açlığı takiben kan numunesi alınan hastalar
- Hikâyesinde ticari insülin kullanım olmayanlar (hastane kayıtları dikkate alınarak belirlendi)
- Ek olarak hastane tanı bilgilerine göre pankreatik bir hastalığı, karaciğer yetmezliği, akut enfeksiyon tanısı ve kronik hastalığı olmayan bireyler çalışmaya dâhil edilirken, yukarıdaki kriterleri karşılamayan bireyler ise çalışma dışı tutulmuştur.

Ayrıca insülin testi için standardizasyonunda yaşanan yetersizlikler sebebiyle CLSI-EP15A3 kriterlerine göre 5 gün 5 çalışma 5*5 toplam 25 tekrar ile tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi CV'ler hesaplandı. Seviye 1 kontrol için (ortalama: 21,84 bulundu), katalog verisi 21,9 idi. Tekrarlanabilirlik CV: %1,1 bulundu (katalog verisi EP5A2 ye göre %3,2 idi). Laboratuvar içi CV: %2,39 bulundu (katalog verisi EP5A2 ye göre %4,2 idi). Seviye 2 kontrol için, tekrarlanabilirlik CV: %0,77 bulundu (katalog verisi %3,7 idi). Laboratuvar içi CV: %1,35 bulundu (katalog verisi %4,6 idi).

BULGULAR

Hastalarımıza ait yaş ve değerlendirilen parametrelerin ortalaması ve ortalamasının standart hatası (standard error of mean, SEM) değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

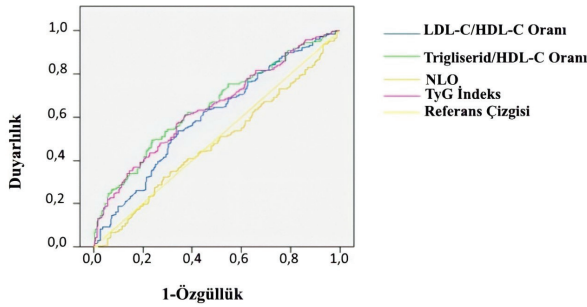
Tablo 1: Değerlendirilen parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

| Parametreler, unite | Diyabet olmayan (n=441) Grup I | | Pre-diyabet (n=992) Grup II | | p |
|--------------------------------|-----------------------------------|------|--------------------------------|------|-------|
| | Ortalama | ±SEM | Ortalama | ±SEM | |
| Yaş (yıl) | 37,5 | 0,57 | 43,6 | 0,26 | <0,01 |
| Açlık Glukoz mg/dL | 87,7 | 0,29 | 101,3 | 0,27 | <0,01 |
| Açlık İnsülin | 13,1 | 0,29 | 14,5 | 0,16 | <0,01 |
| HDL mg/dL | 51,1 | 0,58 | 43,9 | 0,26 | <0,01 |
| Trigliserid mg/dL | 127,7 | 3,56 | 123,1 | 2,52 | 0,225 |
| LDL mg/dL | 103,1 | 1,75 | 77,5 | 1,31 | <0,01 |
| HbA1c % | 5,2 | 0,01 | 5,85 | 0,01 | <0,01 |
| Nötrofil X 10 ³ /uL | 4,03 | 0,06 | 8,37 | 0,13 | <0,01 |
| Lenfosit X 10 ³ /uL | 2,4 | 0,03 | 2,42 | 0,02 | 0,589 |
| TyG indeksi | 8,49 | 0,02 | 8,63 | 0,01 | <0,01 |
| HOMA-IR indeksi | 2,19 | 0,06 | 3,65 | 0,04 | <0,01 |
| LDL-K/HDL-K oranı | 2,14 | 0,04 | 1,75 | 0,03 | <0,01 |
| Trigliserid /HDL-K oranı | 2,86 | 0,12 | 2,93 | 0,07 | 0,631 |
| Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) | 1,82 | 0,05 | 4,68 | 0,19 | <0,01 |
| WBC X 10 ³ /uL | 6,19 | 0,11 | 9,48 | 0,35 | <0,01 |

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein- Kolesterol (High Density Lipoprotein- Cholesterol), LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein- Kolesterol (Low Density Lipoprotein- Cholesterol), TyG: Trigliserid/Glukoz, WBC; beyaz kan hücreleri (White Blood Cell).

Grup I'nin TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO değerlerine ait cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri ROC analizi yapılarak belirlenmiştir (Şekil 1). Mevcut çalışmada retrospektif olarak taranan hastalarda IR belirlemek için rutinde kullanılan HOMA-IR indeksi için cut-off değeri 2,5 alındığında, TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO arasında en yüksek AUC (0,650) değeri Trigliserid/HDL-K oranına aittir. Ayrıca diyabet olmayan grubun (Grup I) Trigliserid/HDL-K oranına ait duyarlılık (%61) ve özgüllük (%61) değerleri diğer parametrelere göre daha yüksek bulunurken, cut-off değerimiz tüm popülasyon için 2,20 olarak belirlendi (Tablo 2).

ROC EĞRİSİ



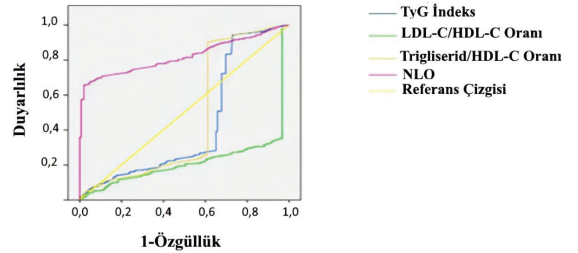
Şekil 1: Diyabetik olmayan hastalar için ROC eğrisi; TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-C oranı ve NLO'ye karşı HOMA-IR indeksi

Tablo 2: Diyabetik olmayan hastalarda değerlendirilen parametrelerin AUC, Cutt-off (kesim noktası), duyarlılık ve özgüllük değerleri

| Parametreler | AUC (95%) | Cutt-off | p | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|-------------------------|-----------|----------|--------|----------------|--------------|
| TyG indeksi | 0,641 | 8,48 | <0,001 | 61 | 60 |
| LDL-K/HDL-K oranı | 0,601 | 1,97 | <0,001 | 58 | 58 |
| Trigliserid/HDL-K oranı | 0,650 | 2,20 | <0,001 | 61 | 61 |
| NLO | 0,481 | 1,61 | 0,481 | 49 | 49 |

TyG: Trigliserid/Glukoz, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein- Kolesterol (High Density Lipoprotein- Cholesterol), LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein- Kolesterol (Low Density Lipoprotein- Cholesterol), NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı.

ROC EĞRİSİ



Şekil 2: Pre-diyabetik hastalar için ROC eğrisi; TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-C oranı ve NLO'ye karşı HOMA-IR indeksi

Grup II'nin TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO değerlerine ait cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri ROC analizi yapılarak belirlenmiştir (Şekil 2). Mevcut çalışmada retrospektif olarak taranan hastalarda IR belirlemek için rutinde kullanılan HOMA-IR indeksi için cut-off değeri 2,5 alındığında, TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO arasında en yüksek AUC (0,822) değeri NLO'ye aittir. Ayrıca pre-diyabet grubun (Grup II) NLO için duyarlılık (%74) ve özgüllük (%75) değerleri diğer parametrelere göre daha yüksek bulunurken, cut-off değerimiz tüm popülasyon için 2,04 olarak belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Pre-diabetic hastalar (Grup II) için değerlendirilen parametrelerin AUC, Cut-off (kesim noktası), duyarlılık ve özgüllük Değerleri

| Parametreler | AUC (95%) | Cutt-off | p | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|-------------------------|-----------|----------|--------|----------------|--------------|
| TyG indeksi | 0,431 | 8,52 | 0,006 | 39 | 35 |
| LDL-K/HDL-K oranı | 0,218 | 1,95 | <0,001 | 27 | 27 |
| Trigliserid/HDL-K oranı | 0,466 | 2,28 | 0,176 | 26 | 39 |
| NLO | 0,822 | 2,04 | <0,001 | 74 | 75 |

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

Grup I'in korelasyon sonuçlarına göre; HOMA-IR indeksi ile, TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,311$; $p<0,001$, $r=0,181$; $p<0,001$, $r=0,219$; $p<0,001$, $r=0,150$; $p=0,002$).

Grup II'inkorelasyon sonuçlarına göre; HOMA-IR indeksi ile, TyG indeksi ve Trigliserid/HDL-K oranı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilirken (sırasıyla $r=0,287$; $p<0,001$, $r=0,340$; $p<0,001$), LDL-K/HDL-K oranı ve NLO ile herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır (sırasıyla $r=-0,013$; $p=0,672$, $r=0,034$; $p=0,290$).

Grup I'in HbA1c sonuçları ile Trigliserid/HDL-K ve TyG indeksi arasında pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edilirken (sırasıyla $r=0,121$; $p<0,01$, $r=0,153$; $p<0,01$), NLO ve HOMA-IR indeksi ile HbA1c sonuçları arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır (sırasıyla $r=-0,005$; $p=0,910$, $r=0,083$; $p=0,082$).

Grup II'nin HbA1c sonuçları ile Trigliserid/HDL-K, TyG, ve

HOMA-IR arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0,089$; $p=0,005$, $r=0,159$; $p<0,01$, $r=0,217$; $p<0,01$) NLO ile HbA1c arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,234$; $p<0,01$).

Grup I ve Grup II'nin sonuçları dikkate alındığında; Grup I için duyarlılık ve özgüllük en yüksek Trigliserid/HDL-K oranı olarak tespit edilmiştir.

Farklı yaş dekatlarına göre yapılan istatistiksel değerlendirme neticesinde 30-39 dekatında kadınların NLO ortalaması, erkeklerin NLO ortalamasına göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. 40-49 yaş dekatında ise erkeklerin NLO ortalaması, kadınların NLO ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ayrıca 20-29, 50-59, 60-69 yaş dekatlarında erkekler ile kadınların NLO değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmada retrospektif olarak elde edilen hasta sonuçlarından TyG indeksi, LDL-K/HDL-K oranı, Trigliserid/HDL-K oranı ve NLO ile rutinde insülin direnci tahmininde kullanılan HOMA-IR indeks değerleri hesaplanıp bir biri ile kıyaslandı. Elde ettiğimiz sonuçlara göre öne çıkan ilk bulgumuz, diyabeti olmayan hastalarda (Grup I) Trigliserid/HDL-K oranının, pre-diyabetik hastalarda ise NLO'ya ait AUROC, duyarlılık ve özgüllük değerinin istatistiksel olarak IR tahmininde kullanılan diğer indeks ve oranlara göre daha yüksek olmasıydı.

HOMA-IR indeksinde kullanılan serum insülin düzeyleri ilgili özellikle epidemiyolojik çalışmalarının sınırlı sayıda olması, standardizasyonunda yaşanan sorunlar ve birinci basamak gibi yalnızca basit testlere izin verilen her sağlık kurumunda analizinin yapılmaması IR tahmininde bu indeksin kullanılmasında sorun teşkil etmektedir (4, 5). Bu sebeple IR gibi hem metabolik sendrom hem de koroner kalp hastalığı, polikistik over sendromu (PCOS), karaciğer yağlanması gibi bir çok hastalıkta yarar sağlayan böyle bir tanıl durumun değerlendirilmesi için fiyat etkinliği ve standardizasyonu sağlanmış indekslerin kullanılması popüler hale gelmiştir. Trigliserid/HDL-K oranı ve IR arasındaki ilişkinin farklı etnik kökenler açısından incelendiği bazı çalışmalar, Trigliserid/HDL-K oranı ve IR arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu savunurken, Sumner ve arkadaşları ise Trigliserid/HDL-K oranı ve IR arasında zayıf bir ilişki olduğunu savunmuşlardır (15-19). Metabolik sendrom IR ile ilişkili bir durumdur. Bu

Tablo 4: Kadın ve erkek arasında farklı yaş gruplarında NLO'nun karşılaştırılması

| Grup | Sayı | | Ortalama yaş (Yıl) | | p değeri | NLO (medyan-IQR)/ ortalama± s.s. | | |
|-------|------------|-------------|--------------------|------|----------|----------------------------------|------------------|----------|
| | K | E | K | E | | K | E | p değeri |
| 20-29 | 21 (%75) | 7 (%25) | 23,9 | 27,0 | <0,01 | 1,91 (1,32-2,55) | 1,75 (1,50-2,14) | 0,693 |
| 30-39 | 56 (%40,9) | 81 (%59,1) | 35,3 | 36,8 | <0,01 | 1,96±0,33 | 1,80±0,54 | <0,01 |
| 40-49 | 85 (%12,9) | 575 (%87,1) | 43,9 | 42,2 | <0,01 | 1,67±0,60 | 4,86±1,94 | <0,01 |
| 50-59 | 63 (%68,4) | 29 (%31,6) | 54,3 | 52,9 | <0,01 | 1,37 (1,15-1,84) | 1,66 (1,30-1,88) | 0,084 |
| 60-69 | 41 (%75,9) | 13 (%24,1) | 60,4 | 63,4 | <0,01 | 1,54 (1,23-2,04) | 1,70 (1,47-1,90) | 0,491 |

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, K:kadın, E: erkek, IQR: Inter quartile range (inter kuartil aralık), SS: Standart sapma

yüzen metabolik sendrom ile ilişkili dislipidemiye karşımıza çıkan başta LDL-K/HDL-K oranı olmak üzere lipid oranlarındaki değişimlerde IR ile ilişkilendirilebilmektedir (20). Hatta farklı bir çalışmadan elde edilen veriler LDL-K/HDL-K oranının, prediyabet gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmekle birlikte lipid düşürücü tedavinin pre-diyabet gelişim riskini azaltacağı vurgulanmıştır (21). Her ne kadar genel kanı LDL-K/HDL-K oranının, IR tahmininde yararlı olabileceği yönünde olsa da hem abdominal obezitesi bulunan tip 2 diyabetli hastalarda LDL-K/HDL-K oranının IR ile korelasyon göstermediği hem de metabolik sendromu olarak hastalarda HOMA-IR ile LDL-K/HDL-K korelasyon görülmediği tespit edilmiştir (22, 23).

Mevcut çalışmada diyabetik olmayan grup ve pre-diyabetik grupta Trigliserid/HDL-K oranı ile HOMA-IR indeksi arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyondan yola çıkarak Trigliserid/HDL-K oranı ve IR ilişkisinden bahsedebiliriz. Ayrıca diyabetik olmayan grupta ROC analizi ile elde edilen verilere gören yüksek AUROC, duyarlılık ve özgüllük değeri Trigliserid/HDL-K oranına aittir. Ancak lipid panelinin kullanıldığı diğer parametreler olan LDL-K/HDL-K oranı ile TyG indeksine ait AUROC, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin Trigliserid/HDL-K oranına oldukça yakın olduğu görüldü. Değerler arasındaki bu derece yakınlığın, diyabetik olmayan grupta lipid panelindeki değişikliklerin IR tahmininde yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

NLO subklinik inflamasyonun belirteci olarak bilinmektedir ve IR mekanizması inflamasyon ile ilişkili olduğu için NLO'nin IR tahmininde yarar sağladığını savunan yayınlar bulunmaktadır (10, 24-25). NLO'nin obez hastalarda glukoz intoleransının erken tahminindeki yeri değerlendirilirken, NLO'nin sadece IR bulunan obez hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur (24). Sağlıklı katılımcılar ile kıyaslandığında obez hastalarda NLO'nin daha yüksek bulunduğu çalışmada bu durumun aynı zamanda IR ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (25). Yeni tanı almış diyabetik hastalarda yüksek NLO değerlerinin IR ile önemli ölçüde ilişkili olabileceği savunulurken, NLO ölçümünün ucuz ve prediktif bir belirteç olduğu bildirilmiştir (10). Benzer bir yorum metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmada ortaya konulmuş ve NLO'nin IR tahmininde önemli bir belirteç olduğu savunulmuştur (26). Aşırı kilolu ve obez çocuklarda yapılan çalışmada, artmış NLO değerlerinin IR varlığının göstergesi olabileceği bildirilmiştir (27). Gestasyonel diyabet ve NLO ilişkisinin incelendiği araştırmada, yükselmiş NLO düzeylerinin gebelik sırasında hiperglisemik olan hastalarda klinik olarak olumsuz bir faktör olabileceği bildirilmiştir (28). Yapılan çalışmaların çoğu artmış NLO düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalarda zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu savunmuştur (29-31). Bunların yanı sıra Akin ve arkadaşları NLO'nin diyabetik hastaların takibinde kolay ölçülebilir, kan alma dışında girişimsel işlem gerektiremeyen, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkinliği olan bir parametre olarak kullanılabileceği bildirmiştir (31). Çalışmaların aksine Mendes ve arkadaşları hiperglisemik hasta grubu ile normoglisemik hasta grubu arasında NLO düzeyleri açısından bir farka rastlamamıştır (32). Metabolik sendrom ve NLO ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar, NLO'nun artan düzeyleri ile birlikte metabolik sendrom risk artışının ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (33, 34). Düşük de-

receli bir inflasyon belirteci olan NLO'nin santral obezite ile ilişkili olduğunu savunan çalışma, diyabet insidansının ve şiddetinin NLR ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ayrıca hipertansiyon ve hiperlipidemi durumunda daha yüksek NLR düzeylerinin oluştuğunu ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu savunulmuştur (34). Mevcut çalışmada pre-diyabetik grupta NLO değerine ait AUROC, duyarlılık ve özgüllük değerleri istatistiksel olarak IR tahmininde kullanılan Trigliserid/HDL-K oranı ve LDL-K/HDL-K ile TyG indekslerine göre daha yüksek bulunmuştur.

NLO yaşa göre farklı dekatlarda değişiklik gösteren bir parametredir. Sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışma farklı dekatlarda NLO değerinin en yaşlı grupta (>70 yaş) en yüksek, en genç grupta (<20 yaş) en düşük değere sahip olduğunu bildirmiştir (35). Çalışmamızda 20-29, 50-59 ve 60-69 yaş dekatları arasında kadın ve erkek yaş grupları arasında NLO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi. Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Ancak hastaneye başvuran ve çalışma dahil etme kriterlerine göre incelenen hastaların cinsiyet dağılımlarının homojen olmaması yaş dekatları ve cinsiyete göre değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle homojen dağılım gösteren örneklemenin seçildiği çalışmaların yapılması ile daha doğru sonuçlar elde edilebileceği düşüncesindeyiz.

Ulusal Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'nin düzenlemiş olduğu rapor neticesine göre HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, açlık plazma glukozu veya oral glukoz tolerans testi ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan [vücut ağırlığı, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden] daha olumsuz durumda olduklarını bildirilmiştir (36). Çalışmamızda, pre-diyabetik hasta grubunda HbA1c sonuçları ile Trigliserid/HDL-K oranı, TyG indeksi, HOMA-IR indeksi ve NLO arasında anlamlı korelasyon sonuçlarına ulaşılmıştır. Dolayısıyla, bu indeks ve oranlar kullanılarak IR tahmininin yanı sıra pre-diyabetik dönemde metabolik açıdan olumsuz durumlar hakkında bilgi edinilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, NLO'nin IR direnci tahmininde belirteç olarak kullanılması yararlı olabilir ancak rutinde hali hazırda IR tahmininde kullanılan HOMA-IR ile NLO arasında prediyabetik grupta anlamlı bir korelasyonun olmaması, NLO'yu kanıta ve çalışmaya ihtiyaç duyan zayıf bir parametre haline getirmektedir. Bu sebeple NLO'nin oranının IR tahminindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için, özellikle IR belirlemede altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi ile validasyonu yapılmalıdır. Mevcut çalışmada elde edilen sonuçların hastalık gruplarına, yaş, cinsiyet ve popülasyonlara göre ayrılan prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Çalışmanın sınırlamaları

Çalışmamız iyi bir şekilde tasarlanmasına rağmen bir takım sınırlamalar mevcuttu. Bunlardan birincisi hastalar retrospektif tarandığı için IR'ye neden temel mekanizmalardan olan oksidatif stress, inflamasyon, insülin reseptör mutasyonu gibi hücresel mekanizmalar hakkında bilgi edinilemedi. İkincisi çalışmanın

yine retrospektif olmasından dolayı lipid metabolizmasında önem arz eden antropometrik ölçüm sonuçlarına (BMI, bel çevresi, boyun çevresi, kilo ve boy) gibi sonuçlara ulaşamadık.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 10.09.2022, No: E-95860085-050.02.04-248104).

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B., U.K.; Veri Toplama- D.A., T.B., E.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B., U.K.; Yazı Taslağı- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B.; Son Onay ve Sorumluluk- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B., U.K.; Malzeme ve Teknik Destek- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B., U.K.; Süpervizyon- D.A., T.B., E.Ö., K.Z.A., U.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Niğde Ömer Halisdemir University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 10.09.2022, No: E-95860085-050.02.04-248104).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B., U.K.; Data Acquisition- D.A., T.B., E.Ö.; Data Analysis/ Interpretation- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B., U.K.; Drafting Manuscript- D.A., K.Z.A., E.Ö., T.B.; Critical Revision of Manuscript- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B.; Final Approval and Accountability- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B., U.K.; Material and Technical Support- D.A., K.Z.A., E.Ö. T.B., U.K.; Supervision- D.A., T.B., E.Ö., K.Z.A., U.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Yaribeygi H, Farrokhi R F, Butler E A, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* 2019;234(6):8152-61.
2. Buchanan T A, Watanabe R M, Xiang A H. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4874-6.
3. Thompson DS, Boyne MS, Osmond C, Ferguson TS, Tulloch-Reid MK, Wilks RJ, et al. Limitations of fasting indices in the measurement of insulin sensitivity in Afro-Caribbean adults. *BMC Res Notes* 2014;7(1):98.
4. Unger G, Benozzi F S, Perruza F, Pennacchiotti L G. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr* 2014;61(10):533-40.
5. Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, et al. Triglycerides/ glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes* 2017;41(5):789-92.
6. Roa Barrios M, Arata-Bellarbarba G, Valeri L, Velázquez-Maldonado

- E. Relationship between the triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol ratio, insulin resistance index and cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Nutr* 2009;56(2):59-65.
7. Aslan Çin NN, Yardımcı H, Koç N, Uçaktürk SA, Akçil Ok M. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(6):777-84.
8. Hong S, Han K, Park C-Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med* 2020;18(1):361.
9. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MaG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3347-51.
10. 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 Endocr Disord* 2015;15:9.
11. Rodríguez-Rodríguez E, Salas-González MD, Ortega RM, López-Sobaler AM. Leukocytes and neutrophil-lymphocyte ratio as indicators of insulin resistance in overweight/obese school-children. *Front Nutr* 2021;8:811081.
12. American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44 (Supplement_1):15-33.
13. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis* 2010;9(1):52.
14. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriya H, Koyama K, Fujiu K, et al. Association between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in non-diabetic general population. *Eur Heart J* 2020;41(Supplement_2):3057.
15. Hirschler V, Maccallini G, Sanchez M, Gonzalez C, Molinari C. Association between triglyceride to HDL-C ratio and insulin resistance in indigenous Argentinean children. *Pediatr Diabetes* 2015;16(8):606-12.
16. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care* 2011;34(8):1869-74.
17. Kang HT, Yoon JH, Kim JY, Ahn SK, Linton JA, Koh SB, et al. The association between the ratio of triglyceride to HDL-C and insulin resistance according to waist circumference in a rural Korean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(12):1054-60.
18. Yeh WC, Tsao YC, Li WC, Tzeng IS, Chen LS, Chen JY. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2019;18(1):176.
19. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1395-400.

20. Kimm H, Lee SW, Lee HS, Shim KW, Cho CY, Yun JE, et al. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin: usefulness of lipid ratios in Korean men and women. *Circ J* 2010;74(5):931-7
21. Kuang M, Peng N, Qiu J, Zhong Y, Zou Y, Sheng G. Association of LDL:HDL ratio with prediabetes risk: a longitudinal observational study based on Chinese adults. *Lipids Health Dis* 2022;21(1):44.
22. Novida H, Murtiwi S, Tjokroprawiro A, Pranoto A, Sutjahjo A, Soelistijo SA, et al. Are there any correlations between ratio LDL-C/HDL-C and lipoprotein (A) with insulin resistance in type 2 diabetes patients with abdominal obesity? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106(Supp1):S208.
23. Rahmayani R, Aman AK, Safril S. The association of insulin resistance and lipid profile ratio in metabolic syndrome. *Indones J Clin Path Med Labor* 2019;25(1):21-5.
24. Efendioğlu EM, Mustafa A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and insulin resistance relationship in obese individuals with normal and impaired glucose tolerance. *Exper Appl Med Sci* 2022;3(1):265-72.
25. Karakaya S, Altay M, Efe FK, Karadağ İ, Ünsal O, Bulur O, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obesity. *Turk J Med. Sci* 2019;49(1):245-8.
26. Zafar U, Ali Z, Khaliq S, Lone KP. Correlation of insulin resistance with neutrophil to lymphocyte ratio and serum ferritin in male patients of metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc* 2022;72(4):696-701.
27. Rodríguez-Rodríguez E, Salas-González MD, Ortega RM, López-Sobaler AM. Leukocytes and neutrophil-lymphocyte ratio as indicators of insulin resistance in overweight/obese school-children. *Frontiers Nut* 2022;8:811081.
28. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Sha C-X, Cui Y-B. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in women with hyperglycemia. *Postgraduate Med* 2020;132(8):702-8.
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.
30. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2017;33(6):1366-70.
31. Akin S, Aydin Z, Yilmaz G, Aliustaoglu M, Keskin O. Evaluation of the relationship between glycaemic regulation parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients. *EMJ Diabet* 2019;7(1):91-6.
32. Mendes BB, Oliveira ACR, Alcântara KC. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects. *Einstein (Sao Paulo)* 2019;17(1):eAO4403.
33. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Med (Baltimore)* 2019;98(43):e17537. doi: 10.1097/MD.00000000000017537.
34. Hashemi Moghanjoughi P, Neshat S, Rezaei A, Heshmat-Ghahdarjani K. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio an exceptional indicator for metabolic syndrome disease and outcomes? *Endocr Pract* 2022;28(3):342-8.
35. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal* 2015;29(6):437-43.
36. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.