

Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon Belirteci Olarak Lökosit Sayımı

Leukocyte Count as a Chronic Inflammation Marker in Type 2 Diabetes Patients

Esra Durmuş¹, Cenk Aypak¹, Süleyman Görpelioglu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

Öz

Amaç: Epidemiyolojik araştırmalar periferik kandaki lökosit sayısı ile Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) arasında ilişki bulunduğunu göstermesine rağmen bu ilişki sistematik olarak incelenmemiştir. Bu çalışmada, T2DM tanısı olan hastaların (T2DM(+)) lökosit sayımı ve biyokimya tetkik sonuçlarının diyabeti olmayan hastaların (T2DM(-)) sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya; 02.02.2015-30.09.2015 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'ne başvuran hastalar alınmıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerinin sonuçları kaydedilmiştir ve bu değerler T2DM(+) ile T2DM(-) grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 286 hastanın yaş ortalaması 58,7±10,5 yıl olarak saptandı. T2DM(+) (n=108) ve T2DM(-) (n=178) gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu. T2DM(+) grubun ortalama lökosit sayısının T2DM(-) grubundan yüksek olduğu saptandı (7,73 × 10³/ml; 7,17 × 10³/ml; p=0,001). T2DM(+) grubun bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), alanin aminotransferaz (ALT) ve trigliserid değerleri T2DM(-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL) ve yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu.

Sonuç: Lökosit sayısı normal sınırlar içerisinde dahi T2DM hastalarında diyabeti olmayan bireylerden daha yüksektir. Bizim sonuçlarımız kronik inflamasyonun Tip 2 diyabetteki rolünü desteklemektedir. İnflamasyonun diyabetteki rolünü açıklayacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, diyabet, lökosit sayımı

Abstract

Objectives: Epidemiological studies have revealed an association between higher total peripheral white blood cells (WBC) count and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). However, the association has not been systematically investigated. The aim of this study was to compare peripheral leukocyte count and biochemical test results in diabetic and non-diabetic patients.

Materials and Methods: The study was conducted among the patients had been followed by Family Medicine Outpatient Clinics of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital between 02.02.2015-30.09.2015. Patients anthropometric measurements, complete blood cell count and biochemical tests' results were recorded and these values were compared between two groups (T2DM(+) and T2DM(-)).

Results: A total of 286 patients (mean age: 58.7±10.5 years) were enrolled. There were no differences in age and sex distribution between T2DM(+) (n=108) and T2DM (-) (n=178) groups. In T2DM(+) group, leukocyte count was found to be higher than T2DM(-) group (7.73 × 10³/ml; 7.17 × 10³/ml; p=0.001).

Waist circumference, body mass index, fasting blood glucose, alanine amino transferase and triglycerides levels were also found to significantly higher in T2DM(+) group. Conversely, high density lipoprotein and low-density lipoprotein levels were found to be significantly lower in T2DM(+) group.

Conclusion: Leukocyte count, even within normal range, was higher in T2DM patients compared to non-diabetic individuals. Our results support the role of chronic inflammation in T2DM. There is a need for comprehensive studies to explain the role of inflammation in diabetes.

Key words: Inflammation, diabetes, leukocyte count

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Cenk Aypak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği
06110, Ankara / Türkiye

e-posta: cenkaypak@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.05.2017

Kabul Tarihi: 30.11.2017

Giriş

İnflamasyon kesitsel ve prospektif çalışmalarda sıklıkla diyabetle ilişkilendirilmektedir.^{1,2} Metabolik dokulardaki inflamatuvar aktivasyon, insülin direncini ve metabolik hastalıkları üç esasa etkili hale getirmektedir.³ İlki; inflamatuvar sinyal yollarının insülin reseptör substrat proteinindeki serin fosforilasyonunu direk inhibe ederek insülin sinyalizasyonunu engellemesidir.³ İkincisi; salgılanan inflamatuvar mediatörler tarafından dolaşıma salınan lökositlerin, hücrel strese maruz dokularda inflamatuvar sinyalizasyonunu ve hücrelerin doku remodelling kapasitesini güçlendirmesidir.³ Üçüncüsü; salgılanan inflamatuvar mediatörlerin insülin direnciyle sistematik iletişim sağlamasıdır.³ İlk etki hepatosit, adiposit ve miyosit gibi hücreleri etkilemesine rağmen diğer iki etki; dokudaki sinyal döngüsünü besleyerek, lökositleri arttırarak, lokal ve sistemik inflamasyonu ve insülin direncini arttırmaktadır.³

Günlük pratikte sıklıkla kullanılan hemogram testi ile ölçülebilen lökosit sayısı iyi bilinen bir inflamasyon göstergesidir. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda lökosit sayısı ile diyabet riski arasında ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki sistematik olarak incelenmemiştir.⁴ Çalışmada, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı olan hasta grubunun (T2DM(+)) kan sayımı ve biyokimya tetkik sonuçlarının diyabeti olmayan hasta grubunun (T2DM(-)) sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine 02.02.2015-30.09.2015 tarihleri arasında başvuran T2DM tanılı hastalar (n=175) ile diyabetik gruba yaş ve cinsiyeti eşleştirilen diyabetik olmayan (n=284) toplam 459 erişkinin retrospektif olarak dosya taraması yapıldı. Hastalardan sigara içen (n=43), kronik akciğer (n=10) ve kronik karaciğer (n=5) hastalığı olan, varfarin kullanan (n=9), steroid ve immunmodulator ilaç kullanan (n=8), romatizmal hastalığı olan (n=9), lökosit sayısı $4 \times 10^3/\text{ml}$ altında olan (n=3), lökosit sayısı $10 \times 10^3/\text{ml}$ üzerinde olan (n=22), anemisi olan (hemoglobün değeri 12 g/dl 'nin altında olan kadın hasta (n=21) ve $13,5 \text{ g/dl}$ altında erkek hasta (n=13), trombosit sayısı $150 \times 10^3/\text{mL}$ altında olan (n=8), $400 \times 10^3/\text{mL}$ üzerinde olan (n=6) ve veri eksikliği olanlar (n=16) çalışmadan çıkarıldı. Hastalar T2DM (+) (n=108) ve T2DM (-) (n=178) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, bel çevreleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi. VKİ; vücut ağırlığı (kg)/boy (m)² formülüne göre hesaplandı. Hastaların hemogram sonuçları ve biyokimyasal değerleri (Açlık kan şekeri (AKŞ), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol (T. Kol), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL)) hasta dosyalarındaki kayıtlardan alındı.

Hastaların özgeçmiş bilgileri, sigara kullanım durumları ve kullandığı ilaçların bilgileri, hastalarla yüz yüze ya da telefonla görüşülerek kaydedildi.

Hastanemizde biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri 8-12 saat açlık sonrası alınmaktadır. Biyokimyasal tetkikler Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında "ADVIA 2400" cihazında; tam kan sayımı ise "ADVIA 2120" cihazında gerçekleştirilmektedir. Dipotasyum EDTA'lı tüplerde toplanan hemogram örnekleri bir saat içerisinde çalışılmaktadır.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18 paket programı ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma veya minimum ve maksimum aralık olarak belirtildi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Student-t testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 286 hastanın yaş ortalaması $58,7 \pm 10,5$ yıl olarak saptandı. T2DM (+) (n=108) ve T2DM (-) (n=178) gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu. T2DM (+) grubunun bel çevresi, VKİ, AKŞ, ALT, trigliserid değerlerinin T2DM (-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu (sırası ile $p=0,008$; $p=0,009$; $P=0,000$; $P=0,000$ ve $p=0,017$) ancak LDL ve HDL değerlerinin ise daha düşük (sırası ile $p=0,008$ ve $p=0,001$) olduğu tespit edildi. Hemogram değerlerinin karşılaştırılmasında ise T2DM (+) grubunun ortalama lökosit sayısının T2DM (-) grubundan yüksek olduğu saptandı ($7,73 \times 10^3/\text{ml}$; $7,17 \times 10^3/\text{ml}$; $p=0,001$). Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal tetkik sonuçları Tablo 1'de, hemogram sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Diyabetik Hasta Grubunun ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırılması

Değişken	T2DM(-) Grup (n=178)	T2DM(+) Grup (n=108)	P
Yaş (Yıl)	57,84 \pm 10,22	60,16 \pm 10,87	0,070
VKİ (kg/m ²)	31,60 \pm 4,55	33,16 \pm 5,11	0,009
BÇ (cm)	99,43 \pm 9,68	102,63 \pm 9,29	0,008
T-Kol (mg/dL)	224,41 \pm 43,66	216,20 \pm 44,25	0,196
TG (mg/dL)	167,59 \pm 84,55	200,13 \pm 140,79	0,017
LDL (mg/dL)	159,28 \pm 29,72	148,85 \pm 34,89	0,008
HDL (mg/dL)	50,65 \pm 12,84	45,18 \pm 9,42	0,001
AKŞ (mg/dl)	90,67 \pm 9,68	148 \pm 67,91	0,000
AST (U/L)	20,44 \pm 5,30	21,52 \pm 6,42	0,244
ALT (U/L)	19,01 \pm 7,73	23,53 \pm 12,08	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, T-Kol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol HDL: Yüksek yoğunluklu kolesterol AKŞ: Açlık kan şekeri AST: Aspartataminotransferaz ALT: Alaninaminotransferaz

Tablo 2. Diyabetik Hasta Grubunun ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması

Değişken	T2DM(-) Grup (n=178)	T2DM(+) Grup (n=108)	P
Lökosit sayısı (10 ³ /mL)	7,17±1,43	7,73±1,22	0,001
Rbc (10/mL)	4,85±0,39	4,92±0,40	0,109
Hb (g/dl)	13,82±1,04	14,03±1,15	0,118
MCV (fl)	87,02±4,90	86,86±3,97	0,776
RDW (%)	13,89±1	13,81±1,10	0,540
HCT (%)	42,18±3,02	42,76±3,27	0,131
Trombosit (10 ³ /mL)	259,20±54,80	260,38±58,29	0,863
MPV (fl)	9,13±1,02	9,14±1,05	0,912

RBC: Eritrosit sayısı, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği
HCT: Hematokrit MPV: Ortalama trombosit volümü

Tartışma

Kronik inflamasyon insülin direnci ve T2DM patogeneğinde anahtar komponenttir.⁵ Kronik inflamasyon; sitokin ve akut faz reaktanlarının üretiminin artması ve inflamasyon sinyallerinin aktivasyonu ile karakterizedir.⁴ Kronik subklinik inflamasyonu göstermek için akut faz reaktanlarından yararlanılır. İnflamatuvar yanıtta rol alan mediatörler: adiponektin, tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), plazminojen aktivatör inhibitördür. Bu akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen, IL-6'ya cevap olarak salınmaktadır.⁶ Yapılan daha önceki çalışmalarda IL-6, TNF α , CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin diyabetle ilişkili olduğu söylenmiştir.^{7,8} TNF α 'nın insülin sinyal yolları ve β hücre fonksiyonlarını etkilediği ve bu durumun lökosit sayımı ve diyabetle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{9,10} IL-6 genindeki polimorfizimin farklı beyaz küre sayısı (WBC) ile ilişkili olabileceği, IL-6'nın lökosit sayımı ve diyabeti etkilediği söylenmiştir.⁹ Lökosit sayısı ve diyabet arasındaki ilişkinin çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin fonksiyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹¹ Diyabet için majör risk faktörü olan obezite kronik inflamasyon durumudur.¹² İnflamasyon ve T2DM arasındaki ilişkiye de eşlik etmektedir.⁴ Obezlerde adipoz dokudan insülin sinyal transdüksiyonunu inhibe eden proinflamatuvar sitokinler sekrete edilmektedir.¹³ Sekrete edilen sitokinler aynı zamanda indirekt olarak adiposit inflamasyonunu arttırarak β hücre fonksiyonlarını etkileyebilmektedir.⁵ Obezite artmış CRP ve IL-6 ile ilişkilidir.^{14,15} Çalışmamızda VKİ ile lökosit sayısı arasında bir bağlantı saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda CRP gibi inflamasyonu gösteren belirteçler incelenmemiştir.

Kronik inflamasyon obezite olmaksızın insülin sinyallerini etkileyerek indirekt olarak T2DM riskini arttırmaktadır.^{4,16} Aynı zamanda dolaşan inflamatuvar moleküller kontrolsüz apoptozis ve sekresyon disfonksiyonuyla β hücrelerinin fonksiyonunu direk azaltmaktadır.¹⁷ Daha önceki epidemiyolojik çalışmalarda T2DM ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki belirtilmektedir.^{1,16,18,19} Yirmi kesitsel ve kohort çalışmalarını içeren metaanalizde (8.647 DM hastası ve 8.5040 diyabetik olmayan)

lökosit sayısının T2DM' de arttığı, total granülositlerin ve lenfositlerin T2DM ile ilişkili olduğu monositlerin ilişkili olmadığı belirtilmiştir.⁴ Borne ve arkadaşlarının çalışmasında da lökosit diyabet gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir.¹¹ Benzer sonuçlar beyazlar, Pima kızıl deriler, Asyalı Hintliler ve Japonlarla yapılan çalışmalarda da bulunmasına rağmen kardiyovasküler sağlık çalışmasında glukoz metabolizma hastalıklarının gelişmesi ile lökosit sayısı arasında bağlantı bulunmamıştır.²⁰⁻²⁴ Orta yaşlı ve yaşlı Çinlilerde yapılmış çalışmada ise artmış lökosit sayısı insülin glukoz oranı (IGR) ve T2DM için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.²⁵ T2DM hastalarında lökosit sayısının arttığı belirtilmesine rağmen altında yatan mekanizma tam net değildir, kısmen insülin direnci sorumlu tutulmaktadır.²¹ İnsülin duyarlı dokularda (yağ, kas, karaciğer) insülinin etkisindeki bozukluk kronik düşük dereceli inflamasyona yol açmaktadır.²⁵ Amerika'da yapılan bir çalışmada; 45-60 yaş arasında ve 12330 diyabetik olmayan katılımcı yedi yıl takip edilmiş ve diyabet gelişimi ile artmış lökosit sayısı arasında ilişki bulunmuştur.⁷ Twig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise normoglisemik genç erkeklerde, yaygın kolay ulaşılabilen basit metotla ölçülebilen lökosit sayısının da diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabet riskini tahmin etmede kullanılabileceğini ve her 1000/mm³ artışta diyabet riskinin %7,60 arttığı gösterilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda da diyabetik hasta grubunun lökosit sayısının diyabeti olmayan hasta grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu (p=0,001) bulunmuştur.

Çalışmamızda T2DM (+) grubunun trigliserid değerlerinin T2DM (-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ancak LDL ve HDL değerlerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışmaya alınan hastaların statin veya diğer lipid düşürücü ilaç kullanım durumları dışlanmadığı için bu bulgu tartışmaya açıktır. Başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Gözlenen lipid anormalliği düşük dereceli inflamasyonun sonucu da olabilir.²⁷ Geçmişteki kesitsel çalışmalarda metabolik sendromun komponenti olan düşük HDL ve yüksek TG arasında ilişki gözlenmiştir.^{28,29} Jiang ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik olan veya olmayan grupta LDL ile lökosit sayısı arasında ilişki bulunmamıştır.²⁵

Yaptığımız araştırmalara göre çalışmamız, Türk hasta popülasyonu yapılmış olan az sayıdaki çalışmalardan olmasına rağmen çalışmamızın çeşitli sınırlılıklarının olduğu da göz önüne alınmalıdır. Öncelikle yukarıda açıklandığı gibi lökosit sayısı dışında CRP gibi başka inflamasyon belirteçleri incelenmemiştir. Ayrıca kronik inflamasyon dışında pek çok durum da lökosit sayısını değiştirmektedir. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda lökosit sayısını etkileyebilecek hem inflamasyon hem de inflamasyon dışı durumlar dikkate alınarak dışlanmaya çalışılmıştır. Hastaların muayene bulgularına bakılarak ve lökosit sayısı $4 \times 10^3/\text{ml}$ ile $10 \times 10^3/\text{ml}$ aralığında olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Ancak tüm karıştırıcı faktörleri elimine etmek mümkün olmamıştır. Bunun yanında bazı hastalara ait bilgilerin telefonla edinilmiş olması, bu tür çalışmalarda öngörülen dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu çalışmayla ilgili sonuçlar tüm bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda lökosit sayısı diyabetik bireylerde diyabeti olmayan bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Bu durum T2DM zemininde kronik inflamasyonun yatabileceğini desteklemektedir.^{1,4,19} İnflamasyonun diyabet gelişiminde ve ilerlemesindeki rolünü açıklayacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamasyonun diyabetteki rolünün tam olarak aydınlatılması gelecekte yeni tedavi stratejileri açısından da önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):98-107.
3. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic homeostasis. *Science* 2013;339(6116):172-7.
4. Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, et al. Differential White blood cell count and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of cross-sectional and prospective studies. *PLoS One* 2010;5(10):13405.
5. Kılıçlı MF, Acıbcu F. Chronic Inflammation, Insulin Resistance and Diabetes. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol- Special Topics* 2015;3(3):30-5.
6. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, et al. Low grade inflammation may play a role in the etiology of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: HIFMECH study. *Metabolism* 2004;53:852-7.
7. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353(9165):1649-52.
8. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998;18(8):1199-202.
9. Muller-Steinhardt M, Ebel B, Hartel C. The impact of interleukin-6 promoter -597/-572/-174 genotype on interleukin-6 production after lipopolysaccharide stimulation. *Clin Experiment Immunol* 2007;147(2):339-45.
10. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51(12):3391-9.
11. Borné Y, Smith JG, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, Engström G. Total and Differential Leukocyte Counts in Relation to Incidence of Diabetes Mellitus: A Prospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(2):e0148963.
12. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
13. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389:610-4.
14. 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? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
15. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4196-200.
16. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
17. 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.
18. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud* 2007;4(2):98-104.
19. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52(7):1799-805.
20. Fritsche A, Haring H, Stumvoll M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 2004;129(6):244-8.

21. Vozarova B, Weyer C, Lindsay R.S, Pratley R.E, 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.
22. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(3):205-10.
23. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002;45(1):42-8.
24. Manolio TA, Burke GL, Psaty BM et al. Black-white differences in subclinical cardiovascular disease among older adults: The cardiovascular health study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(9):1141-52.
25. Hua J, Wen-Hua Y, Chan-Juan L, An-Ping W, Jing-Tao D, Yi-Ming M. 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.
26. Twig G, Afek A, Shamiss A et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* 2013;36(2):276-82.
27. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45(7):1169-96.
28. Boucher A.A, Edeoga C, Ebenibo S, Wan J, Dagogo-Jack S. Leukocyte Count and cardiometabolic risk among healthy participants with parental type 2 diabetes: The pathobiology of prediabetes in a biracial cohort study. *Ethn Dis* 2012;22(4):445-50.
29. Oda E, Kawai R, Aizawa Y. Lymphocyte count was significantly associated with hyper-LDL cholesterolemia independently of high-sensitivity Creactive protein in apparently healthy Japanese. *Heart Vessels* 2012;27(4):377-83.