

**ARTIGO - ARTICLE - ARTÍCULO**

Efeito da glicemia sérica na razão neutrófilo-linfócito em homens

Effect of serum glucose on the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men

Efecto de la glucosa sérica sobre la proporción neutrófilos-linfocitos en hombres

Blenda Maria dos Santos Erdes , Monique Tonani Novaes , Ricardo Gassmann Figueiredo 
Jean Carlos Zambrano Contreras , Caroline Santos Silva , Ricardo Brianezi Tiraboschi , José de Bessa Junior 

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, Bahia, Brasil

RESUMO

Introdução: Aumentos da glicemia podem levar a anormalidades metabólicas que contribuem para o desenvolvimento de um ambiente pró-inflamatório. A razão de neutrófilos-linfócitos (RNL) tem se mostrado um marcador inflamatório clínico viável para avaliar a inflamação sistêmica. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo investigar o papel diagnóstico e prognóstico da RNL em pacientes hiperglicêmicos. **Métodos:** Este é um estudo observacional e prospectivo que avalia a RNL como biomarcador de atividade inflamatória em pacientes ambulatoriais com ou sem hiperglicemia. **Resultados:** Foram avaliados 1.827 homens com 60 anos (52-69), dos quais, 665 eram hiperglicêmicos. Os valores encontrados para o marcador de inflamação NRL foram, no grupo hiperglicêmico, 1,84 (1,35-2,38) e, no grupo normoglicêmico, 1,75 (1,35-2,21) ($p = 0,0036$). **Conclusão:** Existem diferenças significativas na RNL em homens hiperglicêmicos e normoglicêmicos. Esses achados reforçam a possibilidade de utilização dessa razão como marcador de atividade inflamatória em pacientes com hiperglicemia.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Inflamação; Síndrome metabólica; Saúde do Homem.

Histórico do Artigo

Recebido 22 Agosto 2023
Aprovado 02 Novembro 2023

Correspondência

Blenda Maria dos Santos Erdes
Revista de Saúde Coletiva da UEFS
Av. Transnordestina s/nº, Novo Horizonte - CEP 44036-900
Feira de Santana, Bahia.
E-mail: blendamerdes@gmail.com

Como citar

Erdes BMS, Novaes MT, Figueiredo RG, Contreras JCZ, Tiraboschi RB, Bessa Júnior J. Efeito da glicemia sérica na razão neutrófilo-linfócito em homens. Rev. Saúde Col. UEFS 2024; 14(1): e10144.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório crônico é caracterizado por desregulação imunológica e perda da natureza autolimitada das células de defesa. Tal processo inflamatório parece contribuir significativamente para um maior número e maior gravidade de complicações em diabéticos^{1,2,3}. A disglucemia promove anormalidades metabólicas que favorecem alterações genéticas, intracelulares e teciduais que contribuem para o desenvolvimento de um ambiente pró-inflamatório^{4,5,6}.

As complicações decorrentes ou associadas ao diabetes mellitus (DM), como hipertensão, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, neuropatias, insuficiência renal crônica, doença vascular periférica apresentam estreita relação com o status inflamatório sistêmico^{4,7,8}. Complementarmente, a inflamação subclínica, medida por biomarcadores inflamatórios, tem sido associada a complicações do DM e a outras doenças como depressão de difícil tratamento e a aumento de eritropoietina em pacientes em hemodiálise crônica^{9,10,11}. A perpetuação de inflamação crônica, especialmente presente em estados hiperglicêmicos, tem papel destacado no curso da DM e está intimamente associada às complicações microvasculares e macrovasculares^{2,12,13}.

A razão neutrófilo/linfócito (RNL) tem se caracterizado como um promissor marcador inflamatório. A facilidade de obtenção (calculado a partir da divisão entre a contagem de neutrófilos pela contagem de linfócitos no sangue periférico) e o relativo baixo custo possibilita sua utilização como marcador clínico universalmente acessível para avaliar a inflamação sistêmica. Tem sido empregado como marcador de gravidade e prognóstico no DM e de doenças cardiovasculares, neoplásicas, auto imunes e, mais recentemente, na COVID19^{14,15,16,17}.

A despeito da potencial utilidade, não existe um valor absoluto de normalidade que se aplique a todos os casos^{12,13}. Os valores da RNL variam com a idade e aspectos étnicos e a resposta inflamatória pode ser variável frente a aspectos ambientais^{18,19}.

O presente estudo tem como objetivo investigar as correlações da RNL com a hiperglicemia em pacientes diabéticos. Hipotetizou-se diferenças na RNL entre os hiperglicêmicos e normoglicêmicos e que a tal razão fosse maior nas formas mais graves.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise transversal, de uma coorte prospectiva de homens consecutivamente avaliados num programa de atenção primária a saúde, nos pacientes do sexo masculino, avaliados em programa de detecção precoce do câncer de próstata, no período de 2018 a junho de 2021. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia.

As variáveis clínicas e laboratoriais de interesse foram: idade, níveis séricos de glicemia, perfil lipídico, ureia, creatinina e hemograma.

A razão neutrófilo-linfócito foi obtida pela razão simples da contagem total de neutrófilos e linfócitos no sangue periférico.

Foram considerados hiperglicêmicos aqueles com glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl no sangue periférico no momento da coleta, diagnóstico de DM previamente estabelecido por médico, uso de hipoglicemiantes orais ou insulina em acordo com os critérios de síndrome metabólica do NCEP-ATP III para hiperglicemia atualizado pela Associação Americana de Diabetes (ADA)²⁰.

As variáveis contínuas foram descritas pelas medianas e interquartis como medidas de tendência central e dispersão das variáveis. Variáveis categóricas ou qualitativas são definidas em valores absolutos e proporções. Na comparação das variáveis contínuas empregamos teste t de Student ou Mann-Whitney (2 grupos) ou ANOVA (3 grupos). A correlação entre as variáveis contínuas foi avaliada pela correlação de Spearman e modelos de regressão múltipla foram empregado para avaliar o efeito de confundidores.

Valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Os dados foram submetidos à análise estatística por meio dos programas estatísticos computacionais GraphPadPrism – versão 9.03, GraphPad Software – San Diego – CA/EUA e MedCalc® Statistical Software version 20.027 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

RESULTADOS

Foram avaliados 1.827 homens, com idade mediana de 60 (52-69) anos, dos quais, 665 (36,4%) foram considerados hiperglicêmicos (Grupo hiperglicêmicos). As características clínicas da amostra estão detalhadas na (Tabela 1).

Em indivíduos hiperglicêmicos, a mediana de RNL foi significativamente maior do que em indivíduos normoglicêmicos, respectivamente 1,84 (1,35-2,38) e 1,75 (1,35-2,21) ($p = 0,0036$).

A RNL aumentou progressivamente com quartis de glicemia, respectivamente 1,73 (1,34-2,14); 1,79 (1,36-2,32); 1,79 (1,37-2,26); 1,85 (1,34-2,47) ANOVA ($p < 0,001$) (Figura 1).

Tabela 1. Características clínicas da amostra, n = 1.827, Feira de Santana, Bahia, 2018-2021

Parâmetros	n (Mediana)*
Hipertensos**	1.000 (54,9%)
Idade	60 (52-69)
Glicemia em jejum, mg/dL	96 (89-106)
Triglicérides mg/dL	130 (96-178)
HDL mg/dL***	44 (38-52)
Colesterol mg/dL	189 (163-217)
Neutrófilos/mm ³	3293 (2.623-4.045)
Linfócitos/mm ³	1855 (1.527-2.237)
RNL****	1,78 (1,35-2,28)

*Mediana (Intervalo interquartil). ** n (%). ***HDL: High density lipoprotein. **** RNL: razão neutrófilo-linfócito.

Fonte: Elaborado pelos autores.

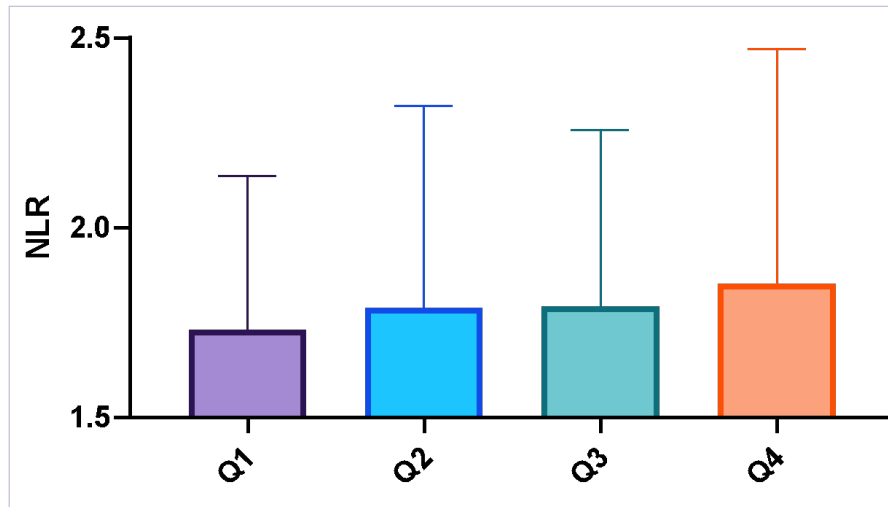


Figura 1. Valores da RNL e os quartis de glicemia*, n = 1.827, Feira de Santana, Bahia, 2018-2021

*RNL: Razão Neutrófilo Linfócito, Q1: Quartil 1 glicemia ≤ 89 ; Q2: Quartil 2 glicemia 90-96; Q3: Quartil 3 glicemia 97-106 e Q4: Quartil 4 glicemia ≥ 107 . (p < 0,001).

Fonte: Elaborado pelos autores.

Quando analisado como dado contínuo, a Glicemia correlacionou positivamente com a RNL ($r = 0.074$) ($p = 0.001$) (Figura 2).

Tal associação permaneceu significativa, mesmo após ajuste pela idade num modelo de regressão múltipla. ($r = 0.063$).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou uma correlação positiva entre a hiperglicemia e o marcador inflamatório RNL. Podemos demonstrar uma diferença quando analisamos a amostra de modo dicotômico (hiperglicêmicos e normoglicêmicos), mas, também, o efeito positivo dos valores da glicemia na RNL, mesmo após ajuste pela idade.

Achados semelhantes foram descritos em um estudo transversal com 852 pessoas, na China, através de um inquérito epidemiológico, onde altos níveis de neutrófilos estavam diretamente relacionados à síndrome metabólica e resistência insulínica, mas os valores linfócitos também estava aumentados nessa população²¹.

Mendes et al.², em estudo realizado na Região Centro-Oeste, não demonstrou aumento significativo da RNL no grupo hiperglicêmico, a despeito de uma neutrofilia significativamente maior, o que favorece a hipótese de um perfil inflamatório em pacientes diabéticos. As diferenças nos pontos de corte da definição e os valores maiores da RNL, possivelmente associados a diferenças étnicas, além do menor tamanho amostral, podem explicar estas diferenças.

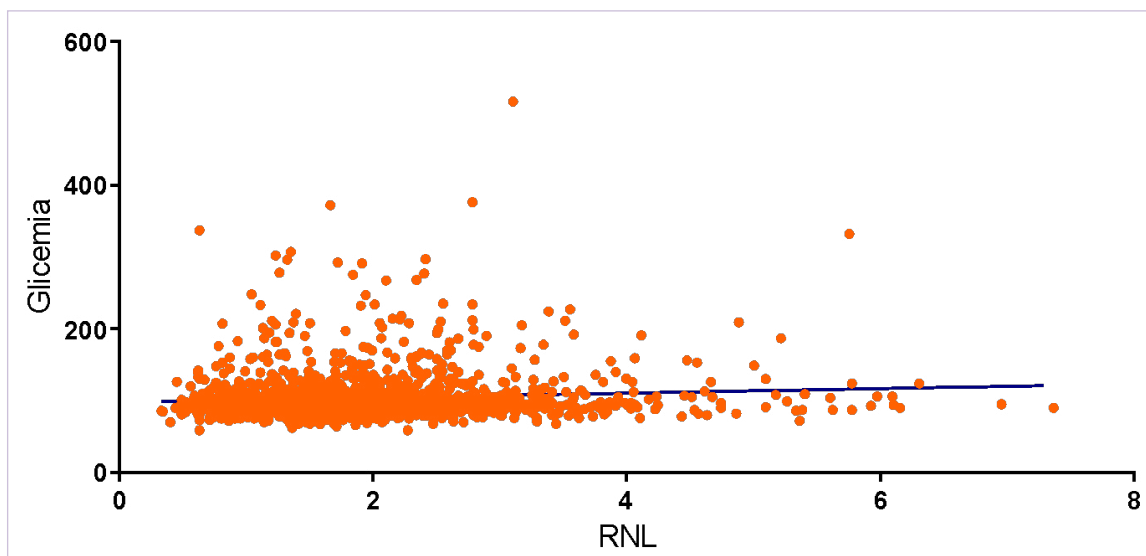


Figura 2. Correlação entre glicemia e razão neutrófilo-linfócito em homens, n = 1.827, Feira de Santana, Bahia, 2018-2021

Fonte: Elaborado pelos autores.

Observamos ainda uma prevalência de diabetes de 36,4% em nosso estudo, notadamente maior do que o descrito anteriormente na região nordeste do Brasil, que é de 9,5% para a população masculina³. Vislumbra-se que essa diferença pode ser parcialmente explicada pela idade mais avançada da amostra quando comparada com a do referido estudo que teve apenas 16,6% de idosos com idade maior que 60 anos. Outra possível explicação é a pandemia da obesidade, sabidamente associada ao DM e com o avanço da idade²².

Estudos anteriores^{23,24} mostraram de maneira consistente variações do diabetes em função da idade e etnia, bem como a importância da idade com a RNL.

Esses aspectos podem explicar a variação nos achados em estudos realizados em populações etnicamente distintas e com idade variável. Apesar da consistência dos resultados aqui relatados e da semelhança com outros autores que abordaram o mesmo tema, este estudo apresenta como principal limitação o seu caráter unicêntrico o que restringe a validação externa. Merece uma reflexão, a despeito da diferença estatística e da magnitude da diferença da RNL observada (aproximadamente 0,1 pontos), o que certamente limita o seu uso como marcador isolado de diabetes ou seu emprego como método diagnóstico.

A identificação de biomarcadores inflamatórios associada ao processo patológico do DM parece importante. É fator chave para evitar complicações clínicas, com potencial de grande impacto, tanto na qualidade de vida dos pacientes quanto nos recursos econômicos²⁵.

Esses achados sugerem a associação positiva entre a atividade inflamatória medida pela RNL com os níveis glicêmicos. Faz-se necessária validação com biomarcadores mais consistentes, como a proteína C Reativa Ultra-sensível. Além disso, mais estudos são necessárias para estabelecer a validade clínica e prognóstica desse marcador na prática clínica. Vislumbramos que talvez possa ser usado para descrever o “status inflamatório” destas pessoas.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra diferenças na RNL em homens com e sem hiperglicemia e uma associação positiva dos valores da glicemia sérica e da RNL em homens avaliados num programa de diagnóstico precoce de câncer na região. Tais achados sugerem a possibilidade do uso da RNL como marcador de atividade inflamatória em pacientes com hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

- Zhong J, Shi G. Editorial: Regulation of inflammation in chronic disease. *Front. Immunol* 2019; 10: e737.
- Mendes BB, Oliveira ACR, Alcantara KC de. Comparação das razões neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos. *Einstein* 2019; 17(1):1-5.
- Vieira E, Mirizio GG, Barin GR, de Andrade RV, Nimer NFS, La Sala L. Clock genes, inflammation and the immune system- Implications for diabetes, obesity and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24):e9743.
- Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep* 2013; 13(3):435-44.
- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(6):809-24.
- Prasad M, Chen EW, Toh SA, Gascoigne NRJ. Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. *J Leukoc Biol* 2020; 107(5):739-48.
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34(5):575-84.
- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol* 2020; 10:e1607.
- Herder C, Hermanns N. Subclinical inflammation and depressive symptoms in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Semin Immunopathol* 2019; 41(4):477-89.
- Hamer M, Malan NT, Harvey BH, Malan L. Depressive symptoms and sub-clinical atherosclerosis in Africans: Role of metabolic syndrome, inflammation and sympathoadrenal function. *Physiol Behav* 2011; 104(5):744-8.
- Valga F, Monzón T, Henriquez F, Santana-del-Pino A, Antón-Pérez G. Índices plaquetas-linfócito y neutrófilo-linfócito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica: estudio transversal-multicéntrico. *Nefrología* 2020; 40(3):320-7.
- Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci* 2019; 19(1):1602.
- Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(7):e23259.
- Liu C-C, Ko H-J, Liu W-S, Hung C-L, Hu K-C, Yu L-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine* 2019; 98(43):e17537.
- Liu G, Zhang S, Hu H, Liu TT, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J* 2020; 65(4):154-60.

16. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2021; 51(1):e13404.
17. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J* 2021; 42(9):896.
18. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS One* 2014; 9(11):e112361.
19. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med* 2021; 40:1-14.
20. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical Management of Metabolic Syndrome Report of the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24(2):e19-24.
21. Chen H, Xiong C, Shao X, Ning J, Gao P, Xiao H, et al. Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12:2117-2123.
22. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, da Silva RS, de Andrade Schramm JM. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad Saude Publica* 2021; 37(5):e00076120.
23. Giral P, Deflorenne E, Kontush A. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: the impact of racial differences? *Eur Heart J* 2021; 42(39):4092-4092.
24. Lee DC, Young T, Koziatek CA, Shim CJ, Osorio M, Vinson AJ, et al. Age Disparities Among Patients With Type 2 Diabetes and Associated Rates of Hospital Use and Diabetic Complications. *Prev Chronic Dis* 2019; 16(8):e101.
25. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2017; Suppl 1:S127-31.

ABSTRACT

Introduction: Increased blood glucose may lead to metabolic abnormalities that contribute to the development of a pro-inflammatory environment. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has been shown to be a feasible clinical inflammatory marker to assess systemic inflammation. **Objectives:** This study aims to investigate the diagnostic and prognostic role of NLR in hyperglycemic patients. **Methods:** This is an observational study and prospective evaluating the NLR as a biomarker of inflammatory activity in outpatients with or without hyperglycemia. **Results:** There were 1827 men aged 60 (52-69) of which 665 were hyperglycemic. The values found for the inflammation marker NLR were in the hyperglycemic group 1.84 (1.35-2.38) and the normoglycemic group 1.75 (1.35 -2.21) ($p = 0.0036$). **Conclusions:** There are significant differences in NLR in hyperglycemic and normoglycemic men. These findings reinforce the possibility of using this ratio as a marker of inflammatory activity in patients with hyperglycemia.

Keywords: Diabetes Mellitus; Inflammation; Metabolic syndrome; Men's health.

RESUMEN

Introducción: Los aumentos de glucosa en sangre pueden provocar anomalías metabólicas que son positivas para el desarrollo de un ambiente proinflamatorio. Se ha demostrado que la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) es un marcador inflamatorio clínico viable para evaluar la inflamación sistémica. **Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo investigar el papel diagnóstico y pronóstico de la NLR en pacientes hiperglucémicos. **Métodos:** Este es un estudio observacional y prospectivo que evalúa el NLR como biomarcador de actividad inflamatoria en pacientes ambulatorios con o sin hiperglucemia. **Resultados:** Se evaluaron 1.827 hombres de 60 años (52-69), de los cuales 665 presentaban hiperglucemia. Los valores encontrados para el marcador de inflamación NRL fueron, en el grupo hiperglucémico, 1,84 (1,35-2,38) y, en el grupo normoglucémico, 1,75 (1,35-2,21) ($p = 0,0036$). **Conclusión:** Existen diferencias significativas en el NLR en hombres hiperglucémicos y normoglucémicos. Estos hallazgos refuerzan la posibilidad de utilizar este índice como marcador de actividad inflamatoria en pacientes con hiperglucemia.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Inflamación; Síndrome metabólico; Salud de los hombres.