The relation between neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus

Dr.Tagrid Kaddar*
Dr. Arige Boubou**
Maha jdeed***

(Received 11 / 7 / 2022. Accepted 9 / 8 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus (DM), 50% of DPN patients may be asymptomatic. Further development of DPN can lead to diabetic foot, ulcers, amputation, sriously affecting the quality of patients life. Therefore, searching for a reliable indicator for early diagnosis of DPN are of most significnce.

Research has shown that early microvascular disorders and inflammatory processes play important roles in the occurrence and development of DPN. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has a close relationship with cancer, cardiovascular diseases, and diabetic microvascular concurrency diseases. We aimed to investigate the relation between NLR and DPN.

Methods: A total of 129 newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients were recruited, including 43 patients without complication (DMgroup) as well as 86 patients complicated with DPN (DPN group). Student t test, Mann- Whiney U test, or x^2 test was applied to the data of the 2 groups, including the levels of neutrophils and lymphocytes as well as the NLR values of peripheral blood and other biochemistry indexes, Pearson correlation analysis was used to calculate the correlation of NLR and detected factors.

Results: NLR values were remarkably higher in DPN group compared with those of DM group (2,43±1,05 vs 1,31±0,19,P<0,001), the values of glucose, urea, white blood cells (WBC), neutrophils were higher than in DPN group, whereas the lymphocyte count and haemoglobin of DPN group were lower than that of DM group (P<0,05). The ROC curve analysis confirmed that the optimal cut –off point, specificity, and sensitivity in diagnosing DPN by NLR were, 1,69, 97,6%, 90,7%, respectively. **Conclusion:** We showed that NLR is significcantly correlated with DPN, which suggested that NLR may be an independent risk factor of DPN.

Keywords: Diabetic peripheral neuropathy, Neutrophil to lymphocyte ratio, Type 2 diabetes

*Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. ktagrid@yahoo.fr
** Associate Professor, Department of endocrinology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. arigeboubou@yahoo.fr
***Master Student, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Lattakia.Syria. maha.jded114@gmail.com

العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات والاعتلال العصبي المحيطي السكري عند مرضى السكري نمط 2

د. تغريد قدار [*]

د. اريج بوبو [**]

مها جديد [***]

(تاريخ الإيداع 11 / 7 / 2022. قُبِل للنشر في 9 / 8 / 2022)

□ ملخّص □

يعد اعتلال الأعصاب المحيطي السكري أحد أكثر المضاعفات المزمنة شيوعاً لدى مرضى السكري نمط 2، هناك 50% من مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري غير عرضيين وتطوره لديهم يمكن أن يؤدي إلى حدوث القدم السكرية، القرحات، والبتر مما يؤثر بشكل كبير على حياة المرضى، لذا فالبحث عن مؤشر موثوق للتشخيص المبكر للاعتلال العصبي المحيطي السكري يمتلك أهمية عالية.

أظهرت الأبحاث أن الحدثية الالتهابية واعتلال الأوعية الدموية الدقيقة الباكرة تلعب دوراً هاماً في حدوث وتطور اعتلال الأعصاب السكري. حظيت نسبة العدلات إلى اللمفاويات في الآونة الأخيرة بالاهتمام لما لها من علاقة وثيقة مع السرطان وأمراض القلب والأوعية واعتلال الأوعية الدموية الدقيقة لمرضى السكري. هدفنا إلى التحقق من وجود علاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات والاعتلال العصبي المحيطي السكري.

الطرائق: شملت الدراسة 129 مريضاً سكرياً نمط 2 كان منهم 43 مريضاً سكرياً دون اختلاطات و86 مريضاً مصاباً باعتلال الأعصاب المحيطي السكري. تم استخدام اختبارات إحصائية لتحليل المعطيات لكلا المجموعتين متضمنة مستويات نسبة العدلات إلى اللمفاويات ومشعرات كيميائية أخرى، وتم استخدام اختبار بيرسون لدراسة العلاقة بين هذه النسبة والمشعرات المختلفة.

النتائج: كانت مستويات نسبة العدلات إلى اللمفاويات في مجموعة مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري مرتفعة بشكل ملحوظ مقارنة مع مجموعة الشاهد (2.43 ± 1.05)، (1.31 ± 0.19) حيث0,001 > P. كانت قيم سكر الدم والبولة الدموية وتعداد الكريات البيضاء الكلي والعدلات مرتفعة في مجموعة مرضى الاعتلال العصبي السكري بينما كانت قيم الخضاب الدموي وتعداد اللمفاويات منخفضة مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث 0,05 >p. أظهر تحليل منحني ROC أن القيمة الحدية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات المساعدة في تشخيص الاعتلال العصبي المحيطي السكري كانت (1,69) بحساسية (90,7%) ونوعية (97,6%).

الخلاصة: أظهرت الدراسة أن نسبة العدلات إلى اللمفاويات ذات علاقة مهمة مع الاعتلال العصبي المحيطي السكري والتي يمكن أن تشكل عامل خطورة مستقل في حدوث هذا الاعتلال.

الكلمات المفتاحية: الاعتلال العصبي المحيطي السكري، نسبة العدلات إلى اللمفاويات، الداء السكري نمط 2

[*] **مدرسة–قسم الطب المخبري– كلية الطب البشري–جامعة تشرين–اللاذقية– سورية.** ktagrid@yahoo.fr

[**] **مدرسة–قسم الغدد الصم –كلية الطب البشري– جامعة تشرين –اللاذقية– سورية.** arigeboubou@yahoo.fr

[***] **طالبة دراسات عليا– كلية الطب البشري–جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.** maha.jded114@gmail.com

مقدمة:

ينتشر الداء السكري بشكل واسع حول العالم، ووفقاً لإحصائيات الاتحاد العالمي للداء السكري هناك مايقارب 415 مليون شخصاً مصاباً أو 8,8% من تعداد السكان يعانون من الداء السكري ويتوقع أن يصل العدد إلى 642 مليون شخصاً عام 2040 [1]. يعتبر داء السكري من أهم الأسباب العشرة المؤدية للوفاة حسب منظمة الصحة العالمية حيث يشغل المركز السابع حسب تقرير لها عام 2017. ينجم عن الداء السكري مضاعفات وعائية مزمنة تشمل أمراضاً تصيب الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة [2]. تلعب سبباً رئيسياً في معدل الوفيات ونسبة انتشار المرض [4-3]. حيث ينجم عن الارتفاع المزمن للغلوكوز حدثية التهابية تؤدي إلى إطلاق سيتوكينات مختلفة تلعب دوراً مركزياً في جذب العدلات التي يؤدي تنشيطها إلى إطلاق البيروكسيداز وأنواع الأكسجين التفاعلي وبالتالي زيادة تعميق الاضطرابات الاستقلابية وتسريع اعتلال الأوعية الدقيقة ومنه زيادة خطورة إصابة الأعصاب بأذية إقفارية واستقلابية.

إن اعتلال الأعصاب المحيطي السكري أحد أكثر المضاعفات المزمنة شيوعاً لدى مرضى السكري نمط 2 حيث أن 35% من مرضى السكري نمط 2 لديهم اعتلال أعصاب محيطي بينما 50% منهم غير عرضيين. إن تطور الاعتلال العصبي المحيطي السكري يمكن أن يؤدي إلى القدم السكرية، القرحات، الإنتان والبتر مما يؤثر بشكل كبير على حياة المرضى. يعتمد التشخيص لمرضى DPN على الفحص السريري ودراسة التوصيل العصبي NCS ولكن لا يمكن الكشف بالطرق الكهربائية إلا عن إصابة عدد كبير من الألياف العصبية المتأذية مما يخلق صعوبات للكشف المبكر وتشخيص DPN. لذلك كان البحث عن مؤشر موثوق يساعد في الفحص السريري والتشخيص المبكر للاعتلال العصبي المحيطي السكري ضرورياً. في الآونة الأخيرة، حظيت نسبة العدلات إلى اللمفاويات بالاهتمام لما لها من علاقة وثيقة مع السرطان وأمراض القلب وأمراض الأوعية الدقيقة الناجمة عن مرض السكري. حيث تشكل أيضاً عامل خطورة مستقل لحدوث النزف الدماغي لدى مرضى السكري نمط 2. وبالمقارنة مع غيرها من مشعرات الكريات البيض فإن استقرار هذه النسبة أقل تأثراً بالعوامل الفيزيولوجية والفيزيائية والمرضية.

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

إيجاد عامل إنذار جديد يساعد في الفحص السريري الشامل والتشخيص المبكر للاعتلال العصبي المحيطي السكري حيث أن نسبة العدلات إلى اللمفاويات تحسب بسهولة من تعداد الدم الكامل المتوفر روتينياً في المشافي ويجب الاستفادة منه قدر الإمكان موفرين بذلك التكلفة والجهد.

هدف البحث:

التحقق من وجود علاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات والاعتلال العصبي المحيطي السكري لدى مرضى السكري نمط 2 ومقارنة هذه النسبة بين مجموعة مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري ومجموعة المرضى السكرين دون هذا الاختلاط.

طرائق البحث ومواده

1- تصميم البحث:

دراسة حالة – شاهد CASE-CONTROL

مكان الدراسة: جمعت العينات من عيادة الداخلية قسم أمراض الغدد والاستقلاب وعيادة الداخلية العصبية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

زمان الدراسة: عام كامل بين 2021-2022

2- عينة البحث:

شملت الدراسة 129 فرداً،توزع هؤلاء الأفراد ضمن مجموعتين : مجموعة الشواهد التي شملت 43 مريضاً مصاباً بداء السكري النمط الثاني دون أن يتطور لديهم اعتلال عصبي محيطي سكري تتراوح أعمارهم بين 42-80 عاماً، ومجموعة مرضى مصابين باعتلال أعصاب محيطي سكري نمط 2 شملت 86 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 43-83 عاماً.

3- معايير الاستبعاد:

تتأثر قيم NLR بعدة عوامل لذلك قمنا باعتماد مرضى السكري نمط 2 على ألا يكونوا: مرضى احتشاء العضلة القلبية وقصور القلب، قصور الدرق، من لديهم عوز B12، من لديهم نزيف حاد، مرضى السرطان والأورام الدموية.

4- متغيرات البحث:

4-1- متغيرات مستمرة: العمر، مدة الإصابة بالسكري، مشعر كتلة الجسم BMI، تعداد الكريات البيض WBC، تعداد العدلات، تعداد اللمفاويات، نسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR، الخضاب الدموي HB، الصفيحات الدموية PLT، سرعة التثفل ESR، سكر الدم GLU، البروتين الارتكاسيCRP، كرياتينين الدم CREA، البولة الدموية UREA، حمض البول U.A، الكولسترول الكلي، الشحوم الثلاثية T.G، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL، البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL.

4-2- متغيرات فئوية: الجنس، التدخين، ارتفاع الضغط الشرياني

1- منهجية البحث:

تم استجواب المرضى والحصول على المعلومات الاجتماعية والديموغرافية والسلوكية (العمر، الجنس، المهنة، الطول، الوزن، السوابق المرضية والدوائية، العادات من تدخين وتناول الكحول) ومن ثم استبعاد من تنطبق عليه معايير الاستبعاد.

تم جمع 3 مل من الدم الوريدي لكل مريض على أنابيب حاوية على مضاد التخثر EDTA وقمنا بتحليل العينات باستخدام جهاز تحليل الدم الآلي الخماسي SYSMEX XT-1800I، للحصول على المشعرات الدموية التي تضمنت: تعداد الكريات البيض White blood cell count (WBC)، تعداد العدلات Neutrophils count، تعداد اللمفاويات Lymphocytes count ، الخضاب Homoglobin (Hg)، تعداد الصفيحات Platelet count (PLT)، كما تم جمع 2,5 مل عل أنابيب حاوية على الهيبارين لإجراء التحاليل الكيميائية على جهاز Mindray BS-120 والتي شملت: غلوكوز الدم Glucose (GLU)، البولة الدموية Urea، كرياتينين الدم Creatinine (Crea)، شحوم ثلاثية Triglycerides(T.G)، كولسترول Cholesterole (chol)، البروتين الشحمي منخفض

الكثافة Low–density lipoprotein (LDL)، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة High–density lipoprotein (HDL)، البروتين الارتكاسي C– (C– Reactive protein) CRP، كما تم جمع 1,25 مل دم في أنبوب يحوي سترات الصوديوم لإجراء سرعة التثفل.

تم إجراء التحاليل في المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي مع التقيد بشروط سحب الدم والتعامل مع العينات: الانتظار حتى جفاف الكحول، سرعة سحب الدم، عدم ربط العاصبة أكثر من 30 ثانية، إفراغ الدم ببطءعلى جدران الأنبوب، رج الدم بلطف عدة مرات، الالتزام بالشروط المتعلقة بالمدة الزمنية بين سحب العينة وادخالها إلى الجهاز. التقيد بالشروط أثناء العمل على الجهاز: درجة حرارة الغرفة 25 درجة، وضع الكواشف في أماكنها المناسبة، استخدام كوفيتات نظيفة والانتباه لمواقع وترقيم العينات على الجهاز، استخدام شاهد والتأكد من ضبط الجهاز، استخدام عياري قبل قياس العينات. تم تشخيص اعتلال الأعصاب المحيطي السكري للمرضى أو نفي الاعتلال في عيادة الداخلية العصبية عبر فحصهم السريري ودراسة التوصيل العصبي لديهم.

2- الدراسة الإحصائية:

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج Excel وIBM–SPSS الإصدار 25. تم إجراء الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير حيث تم التعبير عن المتغيرات المستمرة كمتوسط حسابي ±انحراف معياري، وعن المتغيرات الفئوية كنسب مئوية %، وتم استخدام اختبار T–student للمتغيرات المستمرة ذات التوزع الطبيعي، واختبار Mann–Whiney U للمتغيرات المستمرة ذات التوزع غير الطبيعي، وتم استخدام اختبار كاي مربع X^2 test للمتغيرات الفئوية. تم تقييم علاقة الارتباط بين DPN والمتغيرات المختلفة بواسطة اختبار بيرسون Pearson correlation analysis.

تم إجراء اختبار Receiver operator characteristic (ROC) لتعريف القيمة الحدية (Cut off–point) لنسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR ذات الحساسية والنوعية العظمى للتنبؤ بحدوث الـ DPN. تم اعتبار المتغير المدروس ذي قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل من 0.05 عند مستوى الثقة 95%.

النتائج:

شملت عينة الدراسة 129 فرداً (58 ذكراً، 71 أنثى) أي 55% إناث و45% ذكور، وتوزعت ضمن مجموعتين:

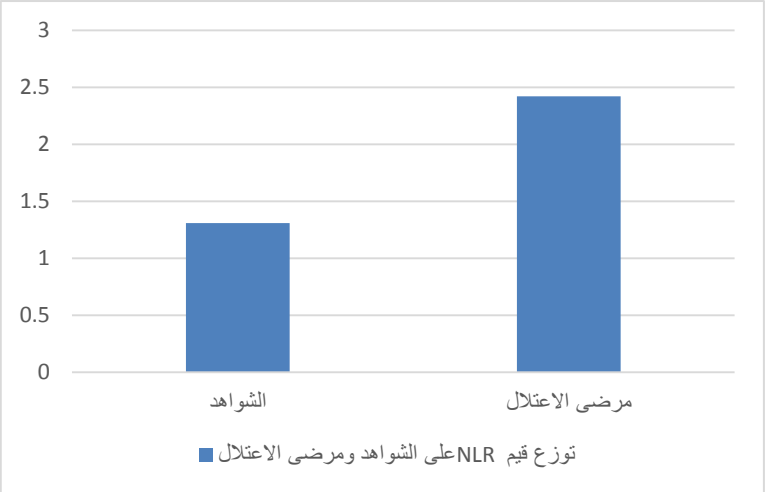
1- مجموعة الشواهد وهم مرضى السكري نمط 2 غير مصابين بالاعتلال العصبي المحيطي السكري وعددهم 43 مريضاً (18 ذكراً، 25 أنثى) 42% ذكوراً، 58% إناثاً.

2- مجموعة مرضى السكري نمط 2 المصابين بالاعتلال العصبي المحيطي السكري، وعددهم 86 مريضاً (40 ذكراً، 46 أنثى) 46,5 % ذكور، 53,5% إناث.

1- الخصائص الاجتماعية والنتائج المخبرية للمرضى :

تبين أن الاختلاف في العمر والجنس ومشعر كتلة الجسم والتدخين ومتوسط قيم CRP و ESR وCREA وحمض البول والكولسترول والشحوم الثلاثية والبروتين الشحمي منخفض ومرتفع الكثافة والصفيحات بين مجموعة الشواهد DM ومجموعة مرضى DPN ليس له أي أهية إحصائية حيث ($P>0.05$)، وجدنا أن متوسط قيم NLR في مجموعة DPN كان مرتفعاً بشكل ملحوظ مقارنة مع مجموعة الشواهد (2,43± 1.56 ، 1.31 ± 0.19) كما هو موضح في الشكل 1، تبين أن متوسط قيم الكريات البيضاء والمعتدلات والبولة الدموية والغلوكوز كان مرتفعاً بشكل ملحوظ لدى

مجموعة الـ DPN بينما متوسط قيم اللمفاويات والخضاب كانت منخفضة مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث (P<0.05) الجدول 1 .



الشكل 1: يوضح توزع قيم NLR بين الشواهد ومرضى الاعتلال

2- علاقة الاعتلال العصبي المحيطي السكري DPN مع المتغيرات المختلفة:

وفق تحليل Pearson:

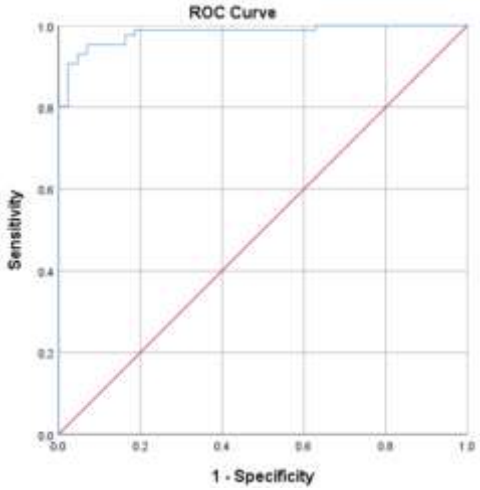
تبين أنه في مجموعة مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري يوجد ارتباط إيجابي – يوضحه الجدول 1 –بين الـ DPN ومدة الإصابة بالسكري نمط 2 (r=0.363 , P<0.001) وقيم غلوكوز الدم (r=0.249, p=0.004) والبولة الدموية (r= 0.203 , p=0.021) ، وWBC (r=0.348 , p<0.001) والعدلات (, r=0.519 p<0.001) واللمفاويات (r=−0.297 , p=0.001) والصفيحات (r=0.183 , p=0.038) والخضاب (r=− 0.261 , p=0.003) و NLR (r=0.522 , p<0.001) وplr (r=0.286 , p=0.001) .

وفق تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات:

أظهرت النتائج بأن NLR يشكل عامل خطورة مستقل في حدوث الاعتلال العصبي المحيطي السكري نمط 2 (P<0.001) حيث (CI=95%،OR=3.7)

تحديد الحساسية والنوعية لمشعر NLR في تقييم حالة الاعتلال السكّري:

تكمن أهمية أي مشعر تمت دراسته في قدرته على الفصل بين المصابين بالاعتلال السكري وغير المصابين، ولتحديد هذه القدرة نلجأ إلى منحني ROC Receiver operator charectatisctcs والذي يقوم بتمثيل العلاقة بين الحساسية و1 – النوعية. يقيم المشعر المراد دراسته من خلال المساحة تحت المنحني. يمثل الشكل 2 منحني ROC لقيم NLR بين مجموعتي الشواهد والمصابين بالاعتلال ويلاحظ فيه أن المساحة تحت المنحني تبلغ 0.982، p- value <0.05، CI: 0.963-1.000.



الشكل 2 : يمثل منحني ROC لقيم NLR بين مجموعتي الشواهد والمصابين بالاعتلال

يمكن المنحني من تحديد القيمة الحديّة والتي يكون عندها قيمة الحساسية والنوعية بالقيمة العظمى، وذلك بالاعتماد على مشعر Youden والذي يساوي (1 – specifity) – sensitivity وبذلك يؤول تحديد القيمة العظمى لكل من الحساسية والنوعية إلى تحديد القيمة العظمى لمشعر Youden والذي بلغ في المنحني 0.884 وبذلك تكون القيمة الحدية لمشعر NLR = 1.69 بحساسية قدرها 90.7% ونوعية 97.6%.

جدول 1 يوضح الخصائص الاجتماعية والنتائج المخبرية عند عينتي الشواهد ومرضى الاعتلال:

المتغير		مرضى الشواهد DM (n = 43)	مرضى الاعتلال DPN (n = 86)	P– Value
العمر (سنة)		58.93±9,66	61.92±9,4	0.095
الجنس	ذكر	(%41)18	(%53)46	0.708
	أنثى	(%59)25	(%47)40	
BMI kg/m^2		5.18±29.57	4.94 ±29.87	0.746
ارتفاع ضغط شرياني	مصاب	20	58	0.035
	غير مصاب	23	28	
التدخين	مدخن	21	41	1
	غير مدخن	22	45	
مدة الإصابة بالسكري (سنة)		4.97±7.81	8.73±14.12	0,001>
Glu		42.19±134.76	86.16 ±167.66	0.012
CRP		1.71 ±2.26	1.82±2.76	0.111
ESR		4.77±15.98	5.49±16.08	0.88
Crea		0.19 ±0.97	0.37 ±1.05	0.646
Urea		7.25±26.94	18.07±33.64	0.023

U.A	1.19±5.01	1.42±5.16	0.052
CHOL	73.62±181	45.62±177	0.67
T.G	107.94±209.36	124.21±216.32	0.79
HDL	8.59±44.45	10.6±43.58	0.64
LDL	20.98±87.69	30.08±90.05	0.43
WBC	1734.98±6552.33	1739.82±7911.22	0.001>
العدلات	909.37±3308.02	1387.63±4905.26	0,001>
اللمفاويات	755.72±2563.86	576.02±2143.62	0.001
الصفيحات	63.68±246.51	95.03±280.16	0.08
Hg	1.41±12.28	1.56±11.42	0.003
NLR	0.19±1.31	1.05±2.43	0,001>

3- المناقشة:

اعتلال الأعصاب المحيطي السكري هو أكثر المضاعفات شيوعاً لدى مرضى السكري، بدايته تكون مخاتلة وتطوره بطيء وفي المراحل المبكرة يمكن أن يحدث خدر متناظر وألم وتشوش في الوظيفة الحسية أو تكون لاعرضية، أما في المراحل المتقدمة فيمكن أن تحدث القرحات والغرغرينا في القدمين [5]. لذلك فإن الاحتياطات والتشخيص المبكر للـ DPN ذات أهمية عالية في تحسين نوعية الحياة لدى مرضى السكري. لقد أظهرت الأبحاث أن داء السكري هو مرض التهابي واختلال وظيفي في جهاز المناعة وأن هذا الالتهاب المزمن يساهم في حدوث اختلاطات هذا الداء [6-7].

هناك عوامل متعددة تساهم في حدوث DPN بما في ذلك أذية البطانة وضعف الأوعية الدموية الدقيقة، اضطراب الاستقلاب، الأكسدة، السيتوكينات والعوامل الالتهابية. إن ارتفاع سكر الدم المزمن يؤدي إلى سلسلة من التغيرات المرضية للأوعية الدموية حيث يزداد تكاثر الخلايا البطانية مما يؤدي إلى تضيق لمعة الوعاء الدموي وبالتالي انخفاض تدفق الدم ونقص أكسجة العصب محفزة بذلك إنتاج السيتوكينات وتفاقم الأذية. بالإضافة إلى ذلك يساهم ارتفاع سكر الدم المزمن في تنشيط مسار البوليول وزيادة المنتجات النهائية للغليسين وبروتين كيناز سي وأكسيد النتريك وبالتالي يمكن أن تشكل العمليات البيوكيميائية وسائط التهابية ومؤكسدة تزيد من تلف الأنسجة [8-9]

يمكن أن يتحفز العامل النووي كابا NF-Kb بارتفاع سكر الدم والأكسدة حيث تفعيل هذا العامل سيحفز الحدثية الالتهابية بزيادة تعبير ICAM-1 وسيتوكينات ماقبل الالتهابية والكيموكينات [10]، ينتج عن الإفراط في تعبير ICAM-1 على جميع الخلايا الالتهابية إطلاق كمية كبيرة من السيتوكينات لتجنيد المزيد من الخلايا الالتهابية [11]، يتم إطلاق الميلوبيروكسيداز والأكسجين التفاعلي خلال تفعيل العدلات المتزايد الذي يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي والالتهاب المستمر، ستؤدي هذه الشلالات الالتهابية في النهاية إلى زيادة العدلات، أما نقص اللمفاويات المشاهد في داء السكري واختلاطاته في العديد من الدراسات [12-13] فيمكن أن يعزى إلى زيادة الضرر المؤكسد وتأذي DNA والموت الخلوي المبرمج للمفاويات الدم المحيطي [14]

تمثل نسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR مزيجاً من مكونين رئيسين: العدلات التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالاستجابة الالتهابية، والخلايا اللمفاوية التي تعكس المسارات التنظيمية المناعية، هذه النسبة يمكن لها أن تعكس الحالة الوظيفية لجهاز المناعة في عملية الالتهاب المزمن [15] وكذلك الاستجابة المناعية الفطرية بواسطة العدلات والاستجابة التكيفية بوساطة اللمفاويات وبالمقارنة مع غيرها من مشعرات الكريات البيض فإن هذه النسبة أكثر استقراراً وأقل تأثراً بالعوامل الفيزيائية والفيزيولوجية والمرضية [16–17]، إن الاستجابة الالتهابية غير النوعية الناتجة عن ارتفاع السكر في الدم قد يؤدي إلى تغيرات في مستويات خلايا الدم المحيطية والتي قد تفسر قيم NLR غير الطبيعية، حيث تمثل قيم العدلات المرتفعة علامة على العملية الالتهابية غير النوعية المستمرة وقيم اللمفاويات المنخفضة تشير إلى عدم كفاية تنظيم الجهاز المناعي [18]، من ناحية أخرى، لوحظ أن هذه النسبة تشكل عامل خطورة مستقل في في الإمراضية المتعلقة بـ DPN التي تؤثر على دعم التغذية للخلية العصبية وخلية شوان وبالتالي سوء الوظيفة العصبية والاعتلال العصبي [19–20].

أظهرت دراستنا أن قيم العدلات في مجموعة DPN أعلى بشكل ملحوظ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد DM (3308± 909 ، 4905±1388 حيث P<0.001) بينما قيم اللمفاويات كانت أقل في مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الشاهد (2564± 756، 2144± 576 حيث P<0,001). هذه النتائج يمكن لها أن تشير إلى درجة الالتهاب المختلفة بين المجموعتين.

كانت قيم نسبة NLR في مجموعة DPN مرتفعة بشكل ملحوظ مقارنة مع مجموعة الشاهد (1,31±0.19، 2.43±1.05حيث P<0,001)، ولقد أظهر تحليل الانحداراللوجستي بأن هذه النسبة تشكل عامل خطورة مستقل في حدوث الاعتلال العصبي المحيطي السكري (حيث P>0,001 ،3,7= OR، CI=95%). قمنا باستخراج منحنى ROC لتحديد القيمة الحدية المثلى cut–off point لـ NLR حيث كانت 1.69 بحساسية قدرها 90.7% ونوعية قدرها 97.6%. حيث يمكن اعتبار هذه النسبة بمثابة مؤشر مساعد في التشخيص المبكر لـ DPN، علاوة على أنها علامة التهابية فيمكن الافتراض بأن السيطرة المناسبة على الحالة الالتهابية المزمنة في مرضى السكري يمكن أن تحول أو تخفف من الإصابة بهذا الاعتلال وبذلك يمكن استخدام NLR لمراقبة العلاج المضاد للالتهاب.

توافقت دراستنا مع دراسة قام بها XU وزملاؤه في الصين عام 2017 لتحديد العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات والاعتلال العصبي المحيطي السكري 2، حيث كانت قيم العدلات لدى مجموعة DPN أعلى من مجموعة DM (3800±1200, 4400±1050 ,P=0,02)، وكانت قيم اللمفاويات أقل لدى مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الشاهد (1840±0.75 , 1600±470، P<0.001) وكانت نسبة NLR مرتفعة لدى مجموعة DPN مقارنة مع مجموعة الشاهد (2.18±0.61،2.58±0.5، P<0.001)، ولقد أظهر تحليل الانحداراللوجستي في هذه الدراسة بأن هذه النسبة تشكل عامل خطورة في حدوث الاعتلال العصبي المحيطي السكري (حيث P=0.002، 4.96 =OR،CI=95%).حيث كانت القيمة الحدية المثلى 2.13 بحساسية قدرها 81.3%ونوعية 48.1%.[21]

وفي دراسة أجريت في باكستان [22] قام بها Asher وزملاؤه عام 2018 لتحديد العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات واعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة لدى مرضى السكري نمط 2، شملت 5620 مريضاً سكرياً كان منهم 3374 مريضاً سكرياً لديه واحد أو اكثر من اختلاطات داء السكري و2246 مريضاً سكرياً دون أي اختلاط، كانت قيم العدلات مرتفعة عند مجموعة المرضى (7310±1047 ,6900 ±1000،،P<0.001) بينما كانت قيم اللمفاويات منخفضة (2680± 9900، 2300±1030،P<0.001)، وبالنسبة لـ NLR كانت مرتفعة عند مجموعة المرضى

مقارنة مع مجموعة الشاهد (3.36±2.6، 4.34±3.3، P<0.001) حيث يمكن لهذه النسبة أن تكون مؤشراً جديداً مهماً مرتبطاً مع وجود اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة السكري، وهذا يتوافق مع الدراسة التي قمنا بها.

وفي دراسة قامت بها وجيدة [23] وزملاؤها في مصر عام 2022 لدراسة العلاقة بين نسبة العدلات إلى اللمفاويات والاعتلال العصبي المحيطي السكري نمط 2 التي شملت على 90 مريضاً، 30 منهم سكريين دون اعتلال و30 مع اعتلال عصبي محيطي سكري و 30 أصحاء، خلصت دراستهم على أن قيم العدلات كانت مرتفعة بينما قيم اللمفاويات كانت منخفضة في مجموعة الاعتلال مقارنة مع مجموعة الشاهد على التوالي (1920±900، 2440±1250،P<0.001)، (2140±1390، 1750±1190،P<0.001)، كانت نسبة NLR أيضاً مرتفعة لدى مجموعة المرضى بشكل ملحوظ مقارنة مع مرضى دون اعتلال مع وجود فرق هام إحصائياً 1.92±1.2، ± 1.52.44،P<0.001)، بالنسبة للقيمة الحدية المثلى فقد كانت 1.58 بحساسية 100% ونوعية 40%.

في دراسة أجريت في الصين عام 2021 قام بها YUYOU وزملاؤه [24] بعنوان القيمة التنبؤية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات لدى مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري والتي خلصت إلى أن قيم العدلات مرتفعة في مجموعة مرضى السكري نمط 2 مقارنة بالشاهد (6049±9200،5772±7750،P<0.001) بينما قيم اللمفاويات منخفضة (3145±7100 2912±8500،P<0.001)، وبالنسبة لنسبة العدلات إلى اللمفاويات كانت مرتفعة لدى مجموعة المرضى (1.8±1.4،1.6 ± 2، P<0.001)، بلغت العبتة الحدية cut off 2.48 بحساسية 38% ونوعية 79%، حيث يمكن لهذه النسبة أن تكون مؤشراً مساعداً في الفحص السريري للاعتلال العصبي المحيطي السكري.

بالنسبة لباقي نتائج دراستنا فقد أظهرت عدم وجود فرق هام إحصائياً بالنسبة لعمر المرضى بين المجموعتين وعند حساب معامل الارتباط Pearson's Correlation Coefficient بين DPN والعمر لم يلاحظ وجود ارتباط بينهما (r=0.17، P=0.9)، ويعود ذلك نسبياً إلى كون المرضى مصابين بداء السكري نمط 2 والذي يبدأ بعد سن الأربعين فضلاً عن تقارب مجالي الأعمار بين هاتين المجموعتين، وهذا يتفق مع الدراسة التي أجراها XU وزملاؤه [21] في الصين ويختلف مع دراسة HICKS وزملاؤه [25] في الولايات المتحدة ودراسة Young وزملاؤه [26] التي بينت أن DPN يزداد مع تقدم العمر حيث تصل نسبة الإصابة إلى 44.2% مع عمر 70–79 عام.

أظهرت دراستنا أيضاً أنه يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين وارتباط إيجابي حسب معامل بيرسون بين مدة الإصابة بالسكري 2 والإصابة بـ DPN (P<0.001 , r=0.363) وهذا يفسر بأن ارتفاع سكر الدم المزمن يساهم في حدوث التغيرات المرضية للأوعية الدموية الدقيقة وتفاقم الأذية العصبية مع مرور الوقت [15–16] ، وهذا ما يتوافق مع دراسة ASHER وزملاؤه [96] في باكستان ودراسة أجراها Young وزملاؤه [100] حيث بينت أن نسبة الإصابة بالاعتلال تزداد مع مدة الإصابة حيثت تبلغ 5% عندما تبلغ المدة ≥ 5 سنوات و36.8% عندما تبلغ مدة الإصابة بالسكري ≤10 سنوات، ويختلف مع دراسة وجيدة [23] في مصر حيث لم يوجد فرق بين المجموعتين، قد يعود هذا الاختلاف لتقارب مدة الإصابة بين المجموعتين في دراسة وجيدة مع قلة عدد مرضى الدراسة لديهم.

وجدت دراستنا اختلافاً بين المجموعتين من حيث قيم غلوكوز الدم وارتباطاً إيجابياً بينهما وحدوث الاعتلال (r=0.249 , p= 0.004)، حيث أن داء السكري غير المضبوط يساهم في تطوير اعتلال الاوعية الدموية الدقيقة وهذا ما أيدته العديد من الدراسات بما فيها الدراسات السابقة المذكورة.

بالنسبة لقيم الخضاب وجدناها منخفضة في مجموعة DPN مقارنة مع مجموعة DM وهناك ارتباط سلبي بينهما (r=−0.261 , p=0.003) وهذا ما يتوافق مع دراسة أجراها يونغ وزملاؤه [26] في الصين عام 2017 حيث خلصت دراستهم إلى أن مستويات الخضاب المنخفضة تترافق مع حدوث الاعتلال العصبي المحيطي السكري (P <0.001) حيث أن مستويات الخضاب المنخفضة تساهم في حدوث نقص أكسجة أثناء تروية العصب مما يساهم في تطور DPN.

في خلاف الدراسات السابقة لم يكن التدخين أو مشعر كتلة الجسم عامل خطورة في حدوث الاعتلال حيث لم يلاحظ فرق هام إحصائيا" بين المجموعتين (P>0.05) قد يعود هذا الاختلاف إلى أن عدد مرضى الدراسة قليل بالمقارنة مع الدراسات الأخرى.

اقترحت معظم الدراسات أن خطر حدوث DPN يزداد بسبب ارتفاع ضغط الدم [28−27] لكن قد يكون الاعتلال العصبي السكري سببا لحدوث ارتفاع ضغط الدم [29] ، حيث وجدت دراستنا أن هناك علاقة بين حدوث الاعتلال وارتفاع ضغط الدم (P<0.001) وهذا مايتوافق مع دراسة أجراهاHuange وزملاؤه [30]عام 2019 في الصين.

4− دراستنا هي دراسة case−control وحجم العينة صغير مقارنة بالدراسات العالمية المجراة، لذلك نحتاج لدراسات حشدية وحجم عينة أكبر لتقييم القيمة الإنذارية لـ NLR لدى مرضى الاعتلال العصبي المحيطي السكري مما يساهم في زيادة الدقة في وضع الإنذار ولإثبات القيمة التشخيصية لهذا المعلم في DPN، بحيث يمكن إدخالها في برنامج التشخيص للكشف المبكر عن هذا الاعتلال.

الاستنتاجات والتوصيات

- مرضى داء السكري نمط 2 مع قيم NLR المرتفعة يرجح تطور الإصابة بالاعتلال العصبي المحيطي السكري نمط 2 .
- ارتفاع قيم NLR لدى مرضى DPN مقارنة مع الشواهد يشير لوجود قيمة تشخيصية محتملة لهذا المقياس المخبري تسمح بإدخاله في معايير التشخيص المبكر لهذا الاعتلال.
- تم استخراج القيمة الحدية لـ NLR للمساعدة في التنبؤ بخطر حدوث DPN حيث كانت 1.69 بحساسية 90.7% ونوعية 97.6%.

Reference

1-International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th ed. Watermael-Boitsfort, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.

2 -Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. Eur Heart J 2007; 28: 88-136.

3-Moursy EY, Megallaa MH, Mouftah RF, Ahmed SM. Relationship between neutrophil lymphocyte ratio and microvascular complications in Egyptian patients with type 2 diabetes. Am J Intern Med 2015; 3: 250-255.

4-Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelau MM, Vinicor F. Diabetes: a common, growing, serious, costly and potentially preventable public health problem. Diab Res Clin Pract 2000; 50: S77-S84.

5- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 2012;11:521–34.
6- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia 1998;41:1241–8.
7- Navarro JF, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications Nephrol Dial Transplant 2005;20:2601–4.
8- Xia P, Kramer RM, King GL. Identification of the mechanism for the inhibition of Na+, K(+)-adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. J Clin Invest. 1995;96(2):733–740.
9- Vareniuk I, Pavlov IA, Obrosova IG. Inducible nitric oxide synthase gene deficiency counteracts multiple manifestations of peripheral neuropathy in a streptozotocin-induced mouse model of diabetes. Diabetologia. 2008;51(11):2126–2133..
10- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med 1997;336:1066–71.
11- KawamuraN,Dyck PJ, Schmeichel AM, et al. Inflammatorymediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Acta Neuropathol 2008;115:231–9.
12- Wang R, Zhang J, Li Y, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. JDiabetes Complications 2015;29: 245–9.
13- Ulu S, Bucak A, Ulu MS, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271:2681–6.
14- Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, et al. Association of neutrophillymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2014;16:524–30.
15- Luo P, Huang Y, Xu T, et al. Relationship between hyperuricemia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Exp Pathol 2016;9:10833–8.
16- Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87 (4):504–508.
17- Azab B, Daoud J, Naeem FB, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail*. 2012;34(5):571–576.
18- Azab B, Daoud J, Naeem FB, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year followup study). Ren Fail 2012;34:571–6
19- Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? J Endocrinol Invest 2013;36:593–9.
20- Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. Diabetes Technol Ther 2013;15:942–7.
21- Xu T, Zihua Weng, et al . The relationship between neutrophil-tolymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. Medicine (2017) 96:45.
22- Mehmood A , Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. Turkish Journal of Medical Sciences. (2018) 48: 157-161.

23- Wagida M.F, et al . Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. 2022, IP: 10.232.74.23.
24- Yuyou Z, et al . The Predictive Value of Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Levels of Diabetic Peripheral Neuropathy . Journal of Pain Research. 2021:14 2049–2058.
25- Hicks W. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. National library of medicine . 2019; 19(10): 86.
26- Young M.J , et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population . Diabetologia (1993) 36:150-154.
27- M.E. Safar et al. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases Circulation. 2003;107(22):2864-9.
28- G. Deli et al. Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2013; 98(4):267-80.
29- C.S. Fox et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association Diabetes Care. 2015; 38(9):1777-803.
30- Huang, Ph, et al . Diabetic Peripheral Neuropathy Is Associated With Higher Systolic Blood Pressure in Adults With Type 2 Diabetes With and Without Hypertension in the Chinese Han Population. Canadian Journal of Diabetes. 2020 ; 615-623.