

## Studying obesity-associated changes in white blood cell count (WBCs) and in some WBC-derived inflammatory markers in type 2 diabetic Patients under treatment with metformin monotherapy

Dr. Zeinab Sarem\*

(Received 16 / 4 / 2024. Accepted 26 / 6 / 2024)

### □ ABSTRACT □

This study aimed to evaluate the changes in (WBCs) and some WBC-derived inflammatory markers in type 2 diabetic patients under treatment with metformin monotherapy. A total of 47 metformin-treated T2DM patients were enrolled in this study from Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria for a period of 3 months and divided into three BMI-based groups. FBG level, WBCs count, percentages of neutrophils and lymphocytes were measured at two time points during the treatment with metformin. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), the platelet/ lymphocyte ratio (PLR) and the systemic immune-inflammation index (SII) were calculated and compared. Because the mean duration of T2DM diagnosis and using metformin as monotherapy by the studied patients were  $8 \pm 4$  months, the mean value of all measured variables were within the normal reference ranges. No statistically significant change in total WBCs ( $7.278 \pm 0.99$  vs  $7.237 \pm 1.04 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), neutrophil percent ( $58.03 \pm 5.85$  vs  $58.619 \pm 5.53\%$ ), lymphocyte percent ( $34.174 \pm 5.90$  vs  $33.685 \pm 5.44\%$ ) and platelets counts ( $237.667 \pm 26.17$  vs  $239.482 \pm 21.76 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), NLR ( $1.789 \pm 0.56$  vs  $1.796 \pm 0.46$ ), PLR ( $99.327 \pm 21.19$  vs  $103.685 \pm 28.65$ ) and SII ( $417.726 \pm 116.89$  vs  $430.058 \pm 114.7$ ) were observed between the begin of the study and after 3 months. Although there was a significant decrease in WBCs count ( $6.32 \pm 0.66 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ( $P = 0.004$ ) and a significant increase in PLR ( $118.73 \pm 33.48$ ) ( $P = 0.046$ ) in the obese group compared with WBCs count ( $8.5 \pm 0.79 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) and PLR ( $83.04 \pm 5.8$ ) in the normal weight group at the begin of the study, these differences were not significant after 3 months of continuous using of metformin. Metformin may prevent or delay the development and progression of cardiovascular diseases among patients with type 2 diabetes, by exerting anti-inflammatory effect and controlling the changes in some inflammatory indices like WBC- derived inflammatory markers, regardless of presence or absence of obesity.

**Key words:** Diabetes, metformin, WBC, PLR, NLR, SII



Copyright :Tishreen University journal-Syria. The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Assistant Professor - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia - Syria

## دراسة التغيرات في مستويات الكريات البيض وبعض المشعرات الالتهابية المتعلقة بها عند المصابين بالداء السكري من النمط الثاني والمعالجين بالميتفورمين وارتباطها بالبدانة

د. زينب صارم\*

تاريخ الإيداع 16 / 4 / 2024. قبل للنشر في 26 / 6 / 2024

### □ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التغيرات في عدد (كريات الدم البيضاء) وبعض علامات الالتهابات المتعلقة بها في مرضى الداء السكري من النوع 2 الخاضعين للعلاج بالميتفورمين. تم في هذه الدراسة إشراك 47 مريضاً من مرضى T2DM المعالجين بالميتفورمين من مستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سوريا لمدة 3 أشهر وتم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات تعتمد على مؤشر كتلة الجسم. تم قياس مستوى الغلوكوز الصيامي، وعدد كرات الدم البيضاء، والنسب المئوية للعدلات والخلايا الليمفاوية في نقطتين زمنيتين أثناء العلاج بالميتفورمين. تم حساب ومقارنة نسبة العدلات/الخلايا الليمفاوية (NLR)، ونسبة الصفائح الدموية/الخلايا الليمفاوية (PLR) ومؤشر الالتهاب المناعي الجهازى (SII). نظراً لأن متوسط مدة تشخيص T2DM واستخدام الميتفورمين في العلاج من قبل المرضى الذين شملتهم الدراسة كان  $8 \pm 4$  أشهر، فإن القيمة المتوسطة لجميع المتغيرات المقاسة كانت ضمن النطاقات المرجعية الطبيعية. لا يوجد تغيير ذو دلالة إحصائية في إجمالي كرات الدم البيضاء ( $7.278 \pm 0.99$  مقابل  $7.237 \pm 1.04 * 10^3$  / مم<sup>3</sup>)، نسبة العدلات ( $58.03 \pm 5.85$  مقابل  $58.619 \pm 5.53$ %)، نسبة الخلايا الليمفاوية ( $34.174 \pm 5.90$  مقابل  $33.685 \pm 5.44$ %). وعدد الصفائح الدموية ( $237.667 \pm 26.17$  مقابل  $239.482 \pm 21.76 * 10^3$  / مم<sup>3</sup>) و NLR ( $1.789 \pm 0.56$ ) مقابل ( $1.796 \pm 0.46$ )، و قيم PLR ( $99.327 \pm 21.19$ ) مقابل ( $103.685 \pm 28.65$ )، وقيم SII ( $417.726 \pm 116.89$ ) مقابل ( $430.058 \pm 114.7$ )، تمت ملاحظته بين بداية الدراسة وبعد 3 أشهر. على الرغم من وجود انخفاض كبير في عدد كرات الدم البيضاء ( $6.32 \pm 0.66 * 10^3$  / مم<sup>3</sup>) ( $P = 0.004$ ) وزيادة كبيرة في قيمة ال ( $118.73 \pm 33.48$ ) ( $P = 0.046$ ) في المجموعة التي تعاني من السمنة المفرطة مقارنة بعدد كرات الدم البيضاء ( $8.5 \pm 0.79 * 10^3$  / مم<sup>3</sup>) و PLR ( $83.04 \pm 5.8$ ) في مجموعة الوزن الطبيعي في بداية الدراسة، لم تكن هذه الاختلافات مهمة إحصائياً بعد 3 أشهر من الاستخدام المتواصل للميتفورمين. مما سبق نجد أن الميتفورمين قد يمنع أو يؤخر تطور أمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري من النوع 2، من خلال تأثيره المضاد للالتهابات والتحكم في التغيرات في بعض مؤشرات الالتهابات مثل علامات الالتهاب المرتبطة بكريات الدم البيضاء، بغض النظر عن وجود أو عدم وجود البدانة.

**الكلمات المفتاحية:** الداء السكري، المتفورمين، الكريات البيض، نسبة العدلات/الخلايا الليمفاوية، نسبة الصفائح الدموية/الخلايا الليمفاوية، مؤشر الالتهاب المناعي الجهازى



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص 04 CC BY-NC-SA

## مقدمة

يعد الداء السكري T2DM مشكلة صحية عالمية، حيث يتوقع أن يعاني 783 مليون شخص من الإصابة بهذا الداء بحلول عام 2045 وذلك حسب إحصائيات الاتحاد الدولي للداء السكري (International Diabetes Federation IDF) [1]. إضافة إلى الأمراض العالية التي يتميز بها الداء السكري، يؤدي هذا الداء إلى نسبة عالية من الوفيات والتي تلعب الحوادث القلبية دوراً رئيسياً بها. من المحتمل أن تكون زيادة خطورة أمراض الأوعية الدموية المرتبطة بـ T2DM ناتجة عن عوامل مختلفة بما في ذلك زيادة شذوذات الدهون والإجهاد التأكسدي والحوادث الالتهابية [2]. يُعتبر الميتفورمين الدواء الأكثر استعمالاً لعلاج الداء السكري من النوع الثاني في جميع أنحاء العالم، حيث تتمثل آلية تأثيره في تثبيط كل من تشكل الجلوكوز في الكبد وامتصاصه في الأمعاء، إضافة إلى زيادة استخدام الجلوكوز في الأنسجة الطرفية [3]. بالإضافة إلى التأثير الخافض لجلوكوز الدم، تبين أن للميتفورمين تأثيرات صحية أخرى محتملة في العديد من الاضطرابات، كتخفيف آلام الأعصاب، وفرط التآلم، والمضاعفات الحسية والحركية الناتجة عن إصابات الحبل الشوكي [4، 5] والحد من الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية [6]، وانخفاض وزن الجسم [7]، وعلاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات [8] والمساهمة في الوقاية من السرطان [9] والخرف [10].

على الرغم من وجود بعض الآليات المقترحة لتفسير الآثار الإيجابية للميتفورمين على الصحة مثل التأثير المضاد للأوكسدة [11، 12]، والمضاد للنمو الخلوي [13، 14]، إضافة إلى تنشيط موت الخلايا المبرمج [15، 16]، فإن الآليات المفهومة بالكامل الكامنة وراء هذه الارتباطات لا تزال غير واضحة.

من ناحية أخرى، تلعب الاستجابات الالتهابية المناعية الجهازية دوراً رئيسياً في تطور T2DM ومضاعفاته [17] وتطور العديد من الأمراض المزمنة الأخرى [18]. يمكن لمكملات الميتفورمين تعديل التهاب والتأثير على كل من الجهاز المناعي الأساسي والتكفي عن طريق تثبيط تمايز الخلايا الوحيدة إلى البلاعم [19] وقمع إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات [20] من خلال تنشيط AMP-activated protein kinase (AMPK) وتنشيط mammalian target of rapamycin (mTOR) [21]. بالنظر إلى الدراسات السابقة، أثبتت العديد منها أن الميتفورمين يساهم في علاج والوقاية من العديد من الاضطرابات القائمة على الالتهابات مثل سرطان القولون المرتبط بالتهاب القولون [22]، والتهاب الأذن الوسطى [23]، والتهاب الجهاز التنفسي [24]. في الآونة الأخيرة، تم استخدام مجموعة من المشعرات الدموية كمؤشرات عن الحالة الالتهابية، ومنها نسبة الصفائح الدموية إلى الخلايا الليمفاوية the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (PLR)، ونسبة العدلات إلى الخلايا الليمفاوية neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (NLR)، ومؤشر التهاب المناعي الجهازية the systemic immune-inflammation index (SII)، والتي يمكن حسابها بسهولة باستخدام تعداد خلايا الدم البيضاء (WBC) white blood cell count [25]. وفقاً للأدبيات، هناك بيانات متراكمة حول أهمية هذه المعلمات الالتهابية كعوامل تنبؤية وإنذارية للعديد من الأمراض الالتهابية. T2DM هو اضطراب التهابي مزمن يتميز بتغيرات مناعية مختلفة في عدد خلايا الدم البيضاء (WBC)، إضافة إلى زيادة العدلات وانخفاض الخلايا الليمفاوية التي قد تكون مسؤولة عن مضاعفات T2DM مثل اعتلال الكلية واعتلال الشبكية والاعتلال العصبي [26]. على حد علمنا، فإن فعالية العلاج بالميتفورمين كدواء مضاد للالتهابات، والذي يتم قياسه عن طريق منع التغيرات في المعلمات الدموية لدى مرضى السكري من النوع 2 لم يتم التحقيق فيها من قبل. تهدف هذه الدراسة إلى ملاحظة ما إذا كان هناك أي تغيرات خلال مدة 3 أشهر في بعض المؤشرات الدموية المرتبطة بالالتهاب لدى مرضى السكري من النوع 2 المعالجين بالميتفورمين.

## طرائق البحث ومواده

### ❖ تصميم الدراسة

في هذه الدراسة ذات الأثر الرجعي، تم إشراك سبعة وأربعون مريضاً مصاباً بالداء السكري (20 ذكراً و27 أنثى) بمتوسط عمر  $54.04 \pm 6.8$  (36-65 سنة)؛ وطول  $166.52 \pm 8.2$  (151-180 سم)؛ ووزن جسم  $76.52 \pm 10.57$  (51-105 كغ) ومؤشر كتلة الجسم (BMI)  $27.91 \pm 3.76$  (21.7-38.6 كغ/م<sup>2</sup>، والذين تم علاجهم بجرعة يومية متوسطة من الميتفورمين تبلغ 1320 مغ (500-2000 مغ) وذلك من مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية -سورية لمدة 3 أشهر. بلغ متوسط مدة علاج T2DM بالميتفورمين 8 (1-12) شهراً. تم استبعاد المشاركين في حال وجود تاريخ من الإصابة بالداء السكري من النمط الأول T1DM، قصور الغدة الدرقية، أمراض الكبد المزمنة، أمراض الكلى الحادة والمزمنة، الحمل والرضاعة، الالتهابات الحادة والمزمنة، الاضطرابات النفسية والعقلية.

تم تقسيم مرضى T2DM المشاركين في هذه الدراسة إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على مؤشر كتلة الجسم المحسوب من خلال المعادلة، مؤشر كتلة الجسم = الوزن (كغ) / الطول (م)<sup>2</sup> [27].

المجموعة الأولى: مرضى T2DM ذوي الوزن الطبيعي ومؤشر كتلة الجسم 20-24.9 كغ/م<sup>2</sup> (العدد = 13)  
المجموعة الثانية: مرضى T2DM الذين يعانون من زيادة الوزن مع مؤشر كتلة الجسم 25-29.9 (العدد = 19)  
المجموعة الثالثة: مرضى T2DM الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين لديهم مؤشر كتلة الجسم  $\leq 30$  (العدد = 15).  
تمت متابعة المرضى لمدة 3 أشهر واستمرت الدراسة من نيسان 2022 حتى آب 2022.

### ❖ التحاليل الكيميائية

تم سحب 5 مل من الدم الوريدي بعد صيام ليلة كاملة من كل مريض في بداية الدراسة وفي نهايتها (بعد 3 أشهر). تم توزيع الدم في أنبوبين، الأول يحتوي على مضاد الهيبارين لقياس نسبة جلوكوز الدم (FBG)، بينما يحتوي الثاني على مضاد التخثر إيثيلين ديامين تيترا أسيتيك أسيد (EDTA) لقياس تعداد الدم الكامل (CBC) بما في ذلك الخلايا البيضاء، والصفائح الدموية و نسبة كل من الخلايا الليمفاوية والعدلات باستخدام محلل الدم الآلي. تم تنقيح عينات الدم بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق، وتم فصل البلازما وتخزينها عند -20 درجة مئوية لتحليلها لاحقاً. تم حساب نسبة العدلات/الخلايا اللمفاوية (NLR) عن طريق قسمة عدد العدلات على عدد الخلايا الليمفاوية؛ تم حساب نسبة الصفائح الدموية / الخلايا الليمفاوية (PLR) عن طريق قسمة عدد الصفائح الدموية على عدد الخلايا الليمفاوية، وتم حساب مؤشر الالتهاب المناعي الجهازية (SII) باستخدام المعادلة التالية  $SII = \text{عدد العدلات} \times \text{عدد الصفائح الدموية} / \text{عدد الخلايا الليمفاوية}$ .

### ❖ التحليل الإحصائي

وتم تحليل البيانات باستخدام برنامج (SPSS، 22). تم التعبير عن المتغيرات الكمية مثل العمر والمؤشرات الالتهابية بالمتوسط الحسابي  $\pm SD$ ، في حين تم التعبير عن البيانات النوعية مثل الجنس والأمراض والعلاجات المرتبطة بها كتكرار ونسب مئوية. تم استخدام اختبار Paired t-test لتقييم الاختلافات بين قيم المتغيرات في بداية الدراسة وقيمتها بعد 3 أشهر من بدء الدراسة، كما تم استخدام اختبار One way -ANOVA لتقييم الاختلافات بين المجموعات المدروسة. واعتبرت القيم  $P < 0.05$  ذات دلالة إحصائية.

## النتائج والمناقشة

## النتائج

أظهرت الخصائص الديموغرافية للدراسة الحالية أن متوسط عمر المرضى الذين يستوفون معايير الدراسة كان  $54 \pm 6.8$  سنة مع مدى يتراوح من 36 إلى 63 سنة. وبلغت نسبة الذكور 42.5%، بينما 12.8%، 6.38%، 6.38%، 21.3%، 21.3%، و31.9% من المرضى المشاركين في هذه الدراسة كانوا يتناولون الميتفورمين بجرعة 500 ملغ يومياً، مرتين، 850 ملغ يومياً، مرتين، 1000 ملغ يومياً، مرتين على التوالي. 21.3% و4.26% من المرضى المعينين كانوا يعانون من ارتفاع ضغط الدم واضطراب شحوم الدم وكانوا يخضعون للعلاجات الدوائية المرتبطة بها. (الجدول 1).

الجدول (1): خصائص المرضى المشاركين في الدراسة.

خصائص المرضى المشاركين في الدراسة	Mean $\pm$ SD, n %
العمر (سنوات)	54 $\pm$ 6.8
الجنس (الذكور)	20 (42.5%)
مدة الإصابة بالداء السكري (شهور)	8 $\pm$ 4
الأمراض المرافقة	
ارتفاع ضغط الدم	10 (21.3%)
اضطرابات شحوم الدم	2 (4.26%)
العلاج المتبع	
500 مغ من الميتفورمين مرة واحدة يومياً	6 (12.8. %)
500 مغ من الميتفورمين مرتين يومياً	3 (6.38%)
850 مغ من الميتفورمين مرة واحدة يومياً	3 (6.38%)
850 مغ من الميتفورمين مرتين يومياً	10 (21.3%)
1000 مغ من الميتفورمين يومياً	10 (21.3%)
1000 مغ من الميتفورمين مرتين يومياً	15 (31.9%)

يُظهر الجدول (2) المؤشرات الالتهابية المخبرية التي تم الحصول عليها من المرضى الذين تمت دراستهم في بداية الدراسة وبعد 3 أشهر. نظراً لأن متوسط مدة تشخيص T2DM واستخدام الميتفورمين كعلاج وحيد من قبل المرضى الذين تمت دراستهم كان  $8 \pm 4$  أشهر، فإن القيم المتوسطة للمتغيرات المقاسة مثل مستوى جلوكوز الدم ( $114.963 \pm 14.92$ ) (FBS) مغ/دسل، عدد كرات الدم البيضاء ( $7.278 \pm 0.99 * 10^3$  /مم<sup>3</sup>)، عدد الصفائح الدموية ( $26.17 \pm 237.667 * 10^3$  /مم<sup>3</sup>) وكانت نسبة العدلات ( $58.03 \pm 5.85$ %) ونسبة الخلايا الليمفاوية ( $34.174 \pm 5.90$ %) ضمن الحدود المرجعية الطبيعية. بعد مواصلة العلاج بالميتفورمين لمدة 3 أشهر أخرى، لم يظهر مستوى جلوكوز الدم ( $114.963 \pm 14.92$ ) مغ / دسل مقابل ( $111.170 \pm 9.58$  مغ / دسل) أي تغيير ملحوظ. فيما يتعلق بمؤشرات WBC، لا يوجد تغيير ذو دلالة إحصائية تمت ملاحظته بين بداية الدراسة وبعد 3 أشهر في إجمالي عدد كرات الدم البيضاء ( $7.278 \pm 0.99 * 10^3$  /مم<sup>3</sup>) مقابل ( $7.237 \pm 1.04 * 10^3$  /مم<sup>3</sup>)، ونسبة العدلات ( $58.03 \pm 5.85$ %) مقابل ( $58.619 \pm 5.53$ %)، ونسبة الخلايا الليمفاوية ( $34.174 \pm 5.90$ %) مقابل ( $33.685 \pm 5.44$ %) وعدد الصفائح الدموية ( $26.17103 \pm 237.667$  / مم<sup>3</sup> مقابل  $21.76 \pm 239.482$  / مم<sup>3</sup>)، وقيم PLR ( $21.19 \pm$ ) عندما قورنت قيم NLR ( $0.56 \pm 1.789$ ) مقابل ( $0.46 \pm 1.796$ )، و قيم PLR ( $21.19 \pm$ )

99.327 مقابل (28.65 ± 103.685)، وقيم SII (116.89 ± 417.726) مقابل (114.7 ± 430.058)، وجد أن الاختلافات التي تم الحصول عليها خلال فترة 3 أشهر من الدراسة لم تكن ذات دلالة إحصائية.

الجدول (2): العلامات والمؤشرات الالتهابية المخبرية التي تم الحصول عليها من المرضى الذين شملتهم الدراسة في بداية وبعد 3 أشهر من الدراسة (ن = 47).

قيم المؤشرات الالتهابية الدموية	في بداية الدراسة	بعد 3 أشهر	P-values
FBG (mg/dL)	114.963±14.92	111.170±9.58	0.243
WBCs (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.278±0.99	7.237±1.04	0.846
Neutrophils %	58.03±5.85	58.619±5.53	0.624
Lymphocytes%	34.174±5.90	33.685±5.44	0.670
Platelets(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	237.667±26.17	239.482± 21.76	0.383
NLR	1.789±0.56	1.796±0.46	0.957
PLR	99.327±21.19	103.685±28.65	0.438
SII	417.726±116.89	430.058±114.7	0.668

تم بعد ذلك مقارنة متوسط التغيرات من بداية الدراسة إلى 3 أشهر في المؤشرات الالتهابية تحت تأثير العلاج بالميتفورمين عن طريق تقسيم جميع المرضى إلى ثلاث مجموعات مؤشر كتلة الجسم 20-24.9 كغ / م<sup>2</sup>، مؤشر كتلة الجسم 25-29 ومؤشر كتلة الجسم ≤ 30 (الجدول 3). على الرغم من وجود انخفاض كبير في عدد كرات الدم البيضاء (6.32 ± 0.66 \* 10<sup>3</sup>/م<sup>3</sup>) (P = 0.004) وزيادة كبيرة في PLR (118.73 ± 0.046) (P = 0.046) في المجموعة التي تعاني من السمعة المفرطة مقارنة بعدد كرات الدم البيضاء (8.5 ± 0.79 \* 10<sup>3</sup>/م<sup>3</sup>) و PLR (83.04±5.8) في مجموعة المشاركين ذوي الوزن الطبيعي في بداية الدراسة، لم تكن هذه الاختلافات مهمة إحصائياً بعد 3 أشهر من الاستخدام المتواصل للميتفورمين. لم يؤدي اختلاف مؤشر كتلة الجسم إلى اختلاف قيم SII بين المشاركين في الدراسة لا في بداية الدراسة ولا بعد 3 أشهر.

الجدول (3): متوسط المؤشرات الالتهابية التي تم الحصول عليها من مرضى الداء السكري المشاركين في هذه الدراسة بعد تقسيمهم إلى مجموعات اعتماداً على مؤشر كتلة الجسم. #: وجود فرق مهم إحصائياً p > 0.05 في المتغير المدروس عند بداية الدراسة بين قيمته عند مجموعة البدناء وقيمه عند المشاركين ذوي الوزن الطبيعي.

Hematological and inflammatory parameters	25 > BMI (n=13)			BMI ≥ 25 (n=19)			BMI ≥ 30 (n=15)		
	At the Begin of the study	After 3 months	P-values	At the Begin of the study	After 3 months	P-values	At the Begin of the study	After 3 months	P-values
FBG (mg/dL)	102.33±5.03	100.33±5.03	0.729	117.16±15.1	113.35±9.59	0.370	114.20±16.32	109.40±7.40	0.544
WBCs (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.5±0.79	8.2±0.61	0.612	7.34±0.86	7.2±1.03	0.606	6.32±0.66 <sup>#</sup>	6.78±1.07	0.430
Neutrophils %	60.93±1.79	60.77±3.5	0.956	57.79±6.15	58.02±5.63	0.865	57.20±2.94	59.60±6.58	0.575
Lymphocytes %	30.47±0.81	31.81±4.37	0.599	34.65±6.07	34.21±5.66	0.747	34.60±6.99	32.80±5.81	0.634
Plateletes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	214±17.69	223.33±12.58	0.128	239.26±28.82	240.74±24.28	0.584	245.88±6.42	244.40±10.55	0.710
NLR	1.94±0.13	1.95±0.4	0.967	1.72±0.51	1.76±0.49	0.769	1.95±0.9	1.84±0.45	0.830

PLR	83.04 ±5.8	87 ±14.12	0.504	96.79 ±15.49	103.1 ±28.7	0.247	118.73 ±33.48 <sup>#</sup>	115.93 ±33.67	0.913
SII	412.7±7	431.64 ±67.35	0.679	402.36 ±89.15	424.35 ±123.72	0.433	478.97 ±217.22	450.81 ±116.89	0.827

## المناقشة

من المحتمل أن تكون زيادة خطر الأوعية الدموية المرتبطة بـ T2DM ناتجة عن عوامل مختلفة بما في ذلك زيادة الإجهاد التأكسدي والأحداث الالتهابية [28]. إن استخدام الأدوية المضادة لمرض السكري التي تعمل على ضبط مستويات غلوكوز الدم المرتفعة لدى مرضى السكري قد يمنع التسبب في مضاعفات الأوعية الدموية لدى هؤلاء المرضى. يوصى عادةً بالميتفورمين باعتباره العلاج الدوائي الأمثل للمرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 2 [29]. من المعلوم أن الميتفورمين ليس له تأثير خافض لغلوكوز الدم فحسب، بل له القدرة على تقليل مضاعفات القلب والأوعية الدموية عن طريق التأثير على الحالة الالتهابية [30]. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد ما إذا كان هناك أي تغيرات لمدة 3 أشهر في بعض المؤشرات الدموية ذات الصلة بالحالة الالتهابية عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني والمعالجين بالميتفورمين.

من المعروف أن زيادة عدد كرات الدم البيضاء التي تعتبر جزءاً مهماً من العملية الالتهابية، ترتبط بمرض السكري وتساهم في تطور الأمراض القلبية الوعائية [31]. أشارت العديد من الدراسات إلى أن القيمة الحدية لعدد كرات الدم البيضاء التي تساهم في التنبؤ بالتطور المستقبلي لمتلازمة التمثيل الغذائي تبلغ  $5 \times 1000$  /ميكرولتر [32]. علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن زيادة في عدد كرات الدم البيضاء حتى ضمن النطاق الطبيعي لدى مرضى السكري الذين يتلقون العلاج مقارنة بالأفراد الأصحاء، وقد ارتبط ذلك بمضاعفات الأوعية الدموية [33، 34]. في بداية هذه الدراسة، كان متوسط عدد كرات الدم البيضاء لدى المرضى المشاركين في هذه الدراسة والذين يتلقون العلاج بالميتفورمين أعلى من  $5 \times 1000$  /ميكرولتر ولم يتغير هذا العدد بشكل ملحوظ خلال فترة الدراسة التي امتدت 3 أشهر. على الرغم من أن عدد كرات الدم البيضاء يرتفع عند البداء [35]، إلا أن متوسط عدد كرات الدم البيضاء في المجموعة التي تعاني من البدانة المفرطة والتي تخضع للعلاج بالميتفورمين والمشاركة في هذه الدراسة كان أقل بشكل ملحوظ من قيمته في مجموعة الوزن الطبيعي ولكن هذه القيم لم تختلف بشكل هام إحصائياً بعد 3 أشهر. بالإضافة إلى ارتفاع عدد كرات الدم البيضاء، يتميز الداء السكري غير المنظم بتغيرات في المؤشرات المرتبطة بالكريات البيض الأخرى مثل زيادة العدلات وانخفاض الخلايا الليمفاوية [36].

تشير التقارير السابقة إلى أن العدلات قد تساهم في بعض العواقب المرضية للداء السكري من خلال عدة آليات مثل تعزيز التصاق الوحيدات وإطلاق الميلوبيروكسيداز والليبوأوكسجيناز [37]، في حين تبين أن تركيز الخلايا الليمفاوية المنخفض نسبياً يؤدي بشكل مستقل إلى أمراض القلب التاجية لدى المرضى الذين يعانون من الداء السكري [38].

في الدراسة الحالية، كانت كل من نسب العدلات والخلايا الليمفاوية لدى مرضى السكري الذين يتلقون العلاج بالميتفورمين ضمن المعدل الطبيعي (40-60% و 20-40% على التوالي) وبقيت كذلك خلال فترة الدراسة. لم تتغير هاتان المعلمتان بشكل ملحوظ بين مجموعات مؤشر كتلة الجسم المختلفة خلال هذه الدراسة، على الرغم من أن تأثير مؤشر كتلة الجسم على الخلايا الدموية والمشعرات المرتبطة بها قد تم إثباتها من قبل [39]

تُعتبر الصفائح الدموية مسؤولة أيضاً عن تطور تصلب الشرايين الذي يساهم في أحداث القلب والأوعية الدموية [40]. على الرغم من أن تأثير التحكم في نسبة جلوكوز الدم لدى مرضى السكري على متوسط عدد الصفائح الدموية كان متناقضاً، حيث كان عدد الصفائح الدموية في مجموعة مرضى السكري غير الخاضعين لتنظيم جلوكوز الدم أعلى من عددها في مجموعة مرضى السكري التي نُظمت مستويات جلوكوز الدم لديهم في بعض الدراسات [41]، بينما وجدت دراسات أخرى انخفاضاً في عدد الصفائح الدموية في الأشخاص المصابين بداء السكري مقارنة بالأشخاص الأصحاء العاديين [42]. من الجدير بالذكر، أنه مع مساهمة عوامل مختلفة بما في ذلك الاضطرابات الاستقلابية كارتفاع جلوكوز الدم، وفرط شحوم الدم، ومقاومة الأنسولين، ونقص الأنسولين، والإجهاد التأكسدي، وزيادة الحالة الالتهابية، والخلل البطاني، تظهر الصفائح الدموية لدى الأشخاص المصابين بالداء السكري نشاطاً متزايداً مقارنة بالصفائح الدموية لدى الأشخاص الأصحاء [43]. في بداية هذه الدراسة، كان عدد الصفائح الدموية لدى مرضى السكري الذين يتلقون العلاج بالميتفورمين ضمن المعدل الطبيعي ولم يتغير بشكل ملحوظ خلال فترة الدراسة البالغة 3 أشهر. بشكل مماثل، أظهر الباحث Akinsegun وزملاؤه أنه وعلى الرغم من ارتفاع متوسط عدد الصفائح الدموية لمرضى الداء السكري الذين يتلقون العلاج مقارنةً بعددها عند غير المصابين بالداء السكري، بقي عدد الصفائح الدموية لدى مرضى الداء السكري الذين يتلقون العلاج ضمن النطاق المرجعي الطبيعي للأفراد الأصحاء [44]. علاوة على ذلك، فقد ثبت أن الميتفورمين قد يمنع تنشيط الصفائح الدموية عن طريق تقليل إطلاق الحمض النووي الميتوكوندري الحر، الذي يحفز تنشيط الصفائح الدموية [45]. فيما يتعلق بتأثير البدانة على عدد الصفائح الدموية، كانت النتائج مثيرة للجدل حيث أظهر كل من الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة والأصحاء عدداً طبيعياً من الصفائح الدموية، بينما ذكرت دراسات أخرى أن عدد الصفائح الدموية كان مرتبطاً بشكل إيجابي مع مؤشر كتلة الجسم [46، 47]. بشكل يتوافق مع ما سبق، على الرغم من أن متوسط عدد الصفائح الدموية الذي تم الحصول عليه من هذه الدراسة كان أعلى في المجموعة التي تعاني من البدانة منه في المجموعة ذات الوزن الزائد، والتي بدورها كانت أعلى من المجموعة ذات الوزن الطبيعي، إلا أن هذه الاختلافات لم تكن ذات دلالة إحصائية ولم تتغير خلال فترة المراقبة البالغة 3 أشهر في كل المجموعات المدروسة.

بينت الدراسات السابقة أن ارتفاع قيم كل من ال NLR و PLR لدى مرضى الداء السكري مرتبط بمضاعفات الأوعية الدموية كتصلب الشرايين والسكتة الدماغية [48، 49]. يعتمد انخفاض قيم كل من ال NLR و PLR على مدى التحكم وضبط جلوكوز الدم لدى مرضى الداء السكري فقد وجد الباحث Nagabhushan وزملاؤه أنه عند المصابين بالداء السكري والذين لم يتم ضبط جلوكوز الدم لديهم بشكل جيد، يبلغ متوسط قيم كل من ال NLR و PLR 2.7 و 122.3 على الترتيب، بينما تبلغ هذه القيم عند المصابين بالداء السكري والذين تم ضبط جلوكوز الدم لديهم 1.7 و 105.7 على التوالي [50]. ومع ذلك، فإن عامل الخطر لتطور مرض الشريان التاجي الانسدادي يكون أعلى لدى مرضى الداء السكري الذين لديهم قيمة ال NLR أعلى من 2.5 مقارنة بأولئك الذين تقل قيمة ال NLR لديهم عن 2.5 [51]. بلغ متوسط قيمة كل من ال NLR و PLR لدى الأشخاص المصابين بالداء السكري والمشاركين في هذه الدراسة والذين تمت معالجتهم بالمتفورمين لمدة 8 أشهر وسطياً 1.789 و 99.32 على التوالي، ولم تتغير هذه القيم خلال فترة المراقبة مما يشير إلى أن مرضى الداء السكري هؤلاء قد تم ضبط جلوكوز الدم لديهم بشكل جيد وهذا ما تثبتته مستويات جلوكوز الدم التي أم قياستها لديهم خلال فترة الدراسة. على كل حال، فإن خفض قيم كل من ال NLR و ال PLR بواسطة المتفورمين عند كل من مرضى الداء السكري والأصحاء قد تم إثباتها سابقاً [21، 52].



على الرغم من أن العديد من الدراسات تشير إلى وجود علاقة كبيرة بين قيم الـ NLR والبدانة ووجود زيادة متناسبة في مستوى NLR مع الزيادة في مستوى نسبة الخصر إلى الورك (Waist to hip ratio (WHR)) [53]، فإن استخدام الميتفورمين لمدة 8 أشهر قبل بدء التجربة قد يكون مسؤولاً عن عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في نسب NLR بين المشاركين ذوي الوزن الطبيعي و أصحاب الوزن الزائد والبدناء، كما أن الاستمرار في استخدام الميتفورمين لمدة ثلاثة أشهر إضافية خلال هذه الدراسة حال دون زيادة هذه القيم بشكل هام إحصائياً. فيما يتعلق بـ PLR، لوحظ سابقاً ارتفاع إحصائي للـ PLR بين المرضى الذين يعانون من البدانة المفرطة مقارنةً بغيرهم من الأشخاص الذين لا يعانون من هذه البدانة [54]. ومع ذلك، على الرغم من ملاحظة زيادة مماثلة في مستوى PLR بين الأشخاص الذين يعانون من البدانة المفرطة في دراستنا مقارنة مع الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي في بداية هذه الدراسة وعلى الرغم من العلاج لمدة 8 أشهر بالميتفورمين، فإن هذا الاختلاف لم يكن هاماً إحصائياً في نهاية الدراسة. أحد قيود دراستنا هو أننا لم نقم بقياس فقدان الوزن لدى الأشخاص خلال فترة الدراسة، ولاسيما أنه يمكن تحقيق تحسن كبير في أعداد الصفائح الدموية ومؤشراتها مع اقتراب قيم مؤشر كتلة الجسم من المعدل الطبيعي [55].

تبين سابقاً أن مؤشر الالتهاب المناعي الجهازى (SII) يرتبط بمرض الداء السكري [56]، كما يُعتبر علامة حيوية محتملة لتطور الأمراض القلبية الوعائية [57]. يمكن لقيم SII الأعلى من 336 التنبؤ بإصابة الكلى الناتجة عن الداء السكري لدى مرضى الداء السكري [58]، كما أن قيمه الأعلى من 557 ارتبطت بالاكتئاب [59]، في حين أن القيمة الحدية التي تزيد عن 618.8 ارتبطت بارتفاع معدل الوفيات [60]. وعلى الرغم من العلاج بالميتفورمين، فإن قيم SII للمشاركين في الدراسة تجاوزت 400 في بداية الدراسة، كما زادت هذه القيم أيضاً في نهاية الدراسة، على الرغم من أن هذه الزيادة لم تكن ذات دلالة إحصائية. لم يكن للفرق في مؤشر كتلة الجسم للمشاركين في الدراسة الذين عولجوا بالميتفورمين تأثير ذو دلالة إحصائية على قيم SII في بداية ونهاية الدراسة.

### الاستنتاجات والتوصيات

قد يمنع الميتفورمين أو يؤخر تطور أمراض القلب والأوعية الدموية بين مرضى السكري من النوع 2، من خلال تأثيره المضاد للالتهابات والسيطرة على التغيرات في بعض مؤشرات الالتهاب، بغض النظر عن وجود أو عدم وجود البدانة. ومع ذلك، نحن بحاجة إلى إشراك عدد أكبر من مجتمع الدراسة في الدراسات المستقبلية وإجرائها لفترة أطول لتوضيح هذه المسألة.

### Reference

- 1- Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- 2- Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2011. (2013). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100(2), 277–279.
- 3- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.

- 4- Inyang, K., Szabo-Pardi, T., & Price, T. (2016). (309) Treatment of Chronic pain: Long term effects of Metformin on chronic neuropathic pain and microglial activation. *The Journal of Pain*, 17(4), S53. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.01.216>.
- 5- Afshari, K., Dehdashtian, A., Haddadi, N.-S., Haj-Mirzaian, A., Iranmehr, A., Ebrahimi, M. A., Tavangar, S. M., Faghir-Ghanesefat, H., Mohammadi, F., Rahimi, N., Javidan, A. N., & Dehpour, A. R. (2018). Anti-inflammatory effects of Metformin improve the neuropathic pain and locomotor activity in spinal cord injured rats: Introduction of an alternative therapy. *Spinal Cord*, 56(11), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41393-018-0168-x>.
- 6- Han, Y., Xie, H., Liu, Y., Gao, P., Yang, X., & Shen, Z. (2019). Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: A systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>.
- 7- Pu, R., Shi, D., Gan, T., Ren, X., Ba, Y., Huo, Y., Bai, Y., Zheng, T., & Cheng, N. (2020). Effects of metformin in obesity treatment in different populations: A meta-analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 204201882092600. <https://doi.org/10.1177/2042018820926000>.
- 8- Apridonidze, T., Essah, P. A., Iuorno, M. J., & Nestler, J. E. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), 1929–1935. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>.
- 9- Whitburn, J., Edwards, C. M., & Sooriakumaran, P. (2017). Metformin and prostate cancer: A new role for an old drug. *Current Urology Reports*, 18(6), 46. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0693-8>.
- 10- Campbell, J. M., Stephenson, M. D., De Courten, B., Chapman, I., Bellman, S. M., & Aromataris, E. (2018). Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(4), 1225–1236. <https://doi.org/10.3233/JAD-180263>.
- 11- Manica, D., Sandri, G., Da Silva, G. B., Manica, A., Da Silva Rosa Bonadiman, B., Dos Santos, D., Flores, É. M. M., Bolzan, R. C., Barcelos, R. C. S., Tomazoni, F., Suthovski, G., Bagatini, M. D., & Benvegnú, D. M. (2023). Evaluation of the effects of metformin on antioxidant biomarkers and mineral levels in patients with type II diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 37(7), 108497. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacom.2023.108497>.
- 12- Karmanova, E. E., Chernikov, A. V., Popova, N. R., Sharapov, M. G., Ivanov, V. E., & Bruskov, V. I. (2023). Metformin mitigates radiation toxicity exerting antioxidant and genoprotective properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(10), 2449–2460. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02466-w>.
- 13- Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S. M., Deng, X.-S., Alimova, I. N., Lind, S. E., & Thor, A. D. (2009). Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle*, 8(13), 2031–2040. <https://doi.org/10.4161/cc.8.13.8814>.
- 14- Isakovic, A., Harhaji, L., Stevanovic, D., Markovic, Z., Sumarac-Dumanovic, M., Starcevic, V., Micic, D., & Trajkovic, V. (2007). Dual antiglioma action of metformin: Cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(10), 1290–1302. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7080-4>.
- 15- Lee, J., Hong, E. M., Kim, J. H., Jung, J. H., Park, S. W., Koh, D. H., Choi, M. H., Jang, H. J., & Kae, S. H. (2019). Metformin induces apoptosis and inhibits proliferation through the amp-activated protein kinase and insulin-like growth factor 1 receptor pathways in the bile duct cancer cells. *Journal of Cancer*, 10(7), 1734–1744. <https://doi.org/10.7150/jca.26380>.

- 16- Lu, C.-C., Chiang, J.-H., Tsai, F.-J., Hsu, Y.-M., Juan, Y.-N., Yang, J.-S., & Chiu, H.-Y. (2019). Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by activating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling. *International Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4704>.
- 17- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G.-A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Deftereos, S., & Tousoulis, D. (2019). The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review*, 14(1), 50–59. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>.
- 18- Soria-Valles, C., López-Soto, A., Osorio, F. G., & López-Otín, C. (2017). Immune and inflammatory responses to DNA damage in cancer and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.10.004>.
- 19- Schuiveling, M., Vazirpanah, N., Radstake, T. R. D. J., Zimmermann, M., & Broen, J. C. A. (2018). Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Current Drug Targets*, 19(8), 945–959. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170613081730>.
- 20- Zhou, Z., Tang, Y., Jin, X., Chen, C., Lu, Y., Liu, L., & Shen, C. (2016). Metformin inhibits advanced glycation end products-induced inflammatory response in murine macrophages partly through ampk activation and rage/nf κ b pathway suppression. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2016/4847812>.
- 21- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
- 22- Koh, S., Kim, J. M., Kim, I., Ko, S. H., & Kim, J. S. (2014). Anti-inflammatory mechanism of metformin and its effects in intestinal inflammation and colitis-associated colon cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(3), 502–510. <https://doi.org/10.1111/jgh.12435>.
- 23- Cho, J. G., Song, J. J., Choi, J., Im, G. J., Jung, H. H., & Chae, S. W. (2016). The suppressive effects of metformin on inflammatory response of otitis media model in human middle ear epithelial cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 89, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.07.025>.
- 24- Park, C. S., Bang, B.-R., Kwon, H.-S., Moon, K.-A., Kim, T.-B., Lee, K.-Y., Moon, H.-B., & Cho, Y. S. (2012). Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase. *Biochemical Pharmacology*, 84(12), 1660–1670. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.09.025>.
- 25- Liu, J., Li, S., Zhang, S., Liu, Y., Ma, L., Zhu, J., Xin, Y., Wang, Y., Yang, C., & Cheng, Y. (2019). Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(8), e22964. <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>.
- 26- Szydelko, J., Szydelko, M., Szymczyk, A., & Podhorecka, M. (2018). Assessment of white blood cell distribution as a prognostic factor in type 2 diabetes mellitus and its complications - literature overview. *Journal of Education, Health and Sport*, 8(8), 713–722. Retrieved from <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5817>
- 27- Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. (1998). *Archives of Internal Medicine*, 158(17), 1855. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.17.1855>.
- 28- Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2011. (2013). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100(2), 277–279. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.02.005>.

- 29- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (Ada) and the european association for the study of diabetes (Easd). *Diabetologia*, 61(12), 2461–2498. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- 30- Triggler, C. R., & Ding, H. (2014). Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 5(6), 245–268. <https://doi.org/10.1177/2040622314546125>.
- 31- Arkew, M., Yemane, T., Mengistu, Y., Gemechu, K., & Tesfaye, G. (2021). Hematological parameters of type 2 diabetic adult patients at Debre Berhan Referral Hospital, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *PloS one*, 16(6), e0253286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253286>.
- 32- Chao, T.-T., Hsieh, C.-H., Lin, J.-D., Wu, C.-Z., Hsu, C.-H., Pei, D., Chen, Y.-L., Liang, Y.-J., & Chang, J.-B. (2014). Use of white blood cell counts to predict metabolic syndrome in the elderly: A 4 year longitudinal study. *The Aging Male*, 17(4), 230–237. <https://doi.org/10.3109/13685538.2013.875989>.
- 33- Pan, L., Ye, Y., Wo, M., Bao, D., Zhu, F., Cheng, M., Ni, X., & Fei, X. (2018). Clinical significance of hemostatic parameters in the prediction for type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Disease Markers*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/5214376>.
- 34- Adane, T., Asrie, F., Getaneh, Z., & Getawa, S. (2021). White blood cells and platelet profiles of diabetic patients at University of Gondar specialized referral hospital: A comparative cross-sectional study. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(6), e23808. <https://doi.org/10.1002/jcla.23808>.
- 35- Kullo, I. J., Hensrud, D. D., & Allison, T. G. (2002). Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 to <30, ≥30). *The American Journal of Cardiology*, 89(12), 1441–1443. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02366-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02366-4).
- 36- Sefil, F., Ulutas, K. T., Dokuyucu, R., Sumbul, A. T., Yengil, E., Yagiz, A. E., Yula, E., Ustun, I., & Gokce, C. (2014). Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, 42(2), 581–588. <https://doi.org/10.1177/0300060513516944>.
- 37- He, J., Lin, Z., Song, C., Zhang, R., Wang, H., Yuan, S., Bian, X., Dong, Q., & Dou, K. (2023). High absolute neutrophil count with type 2 diabetes is associated with adverse outcome in patients with coronary artery disease: A large-scale cohort study. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1129633. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1129633>.
- 38- Suzuki, T., Futami-Suda, S., Igari, Y., Watanabe, K., Ouchi, M., Suzuki, K., Sekimizu, K., Kigawa, Y., Nakano, H., & Oba, K. (2013). Low-molecular-weight lipoprotein (A) and low relative lymphocyte concentration are significant and independent risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Lp(A) phenotype, lymphocyte, and coronary heart disease. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-31>.
- 39- Furuncuoğlu, Y., Tulgar, S., Dogan, A. N., Cakar, S., Tulgar, Y. K., & Cakiroglu, B. (2016). How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(7), 1300–1306.
- 40- Sharma, G., & Berger, J. S. (2011). Platelet activity and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: A review of the data. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 32(2), 201–208. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0590-9>.



- 41- Bae, S. H., Lee, J., Roh, K. H., & Kim, J. (2003). Platelet activation in patients with diabetic retinopathy. *Korean Journal of Ophthalmology*, 17(2), 140. <https://doi.org/10.3341/kjo.2003.17.2.140>.
- 42- Zuberi, B. F., Akhtar, N., & Afsar, S. (2008). Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore medical journal*, 49(2), 114–116.
- 43- Schneider, D. J. (2009). Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care*, 32(4), 525–527. <https://doi.org/10.2337/dc08-1865>.
- 44- Akinsegun, A., Olusola, D. A., Sarah, J.-O., Olajumoke, O., Adewumi, A., Majeed, O., Anthonia, O., Ebele, U., Olaitan, O., Olanrewaju, A., & Kingsley, A. (2014). Mean platelet volume and platelet counts in type 2 Diabetes: Mellitus on treatment and non-diabetic mellitus controls in Lagos, Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 18. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.18.42.3651>.
- 45- Xin, G., Wei, Z., Ji, C., Zheng, H., Gu, J., Ma, L., Huang, W., Morris-Natschke, S. L., Yeh, J.-L., Zhang, R., Qin, C., Wen, L., Xing, Z., Cao, Y., Xia, Q., Lu, Y., Li, K., Niu, H., Lee, K.-H., & Huang, W. (2016). Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtdna release. *Scientific Reports*, 6(1), 36222. <https://doi.org/10.1038/srep36222>.
- 46- Han, S., Gan, D., Wang, G., Ru, Y., Huang, C., Lin, J., Zhang, L., Meng, Z., & Zhu, S. (2018). Associations of platelet indices with body fat mass and fat distribution. *Obesity*, 26(10), 1637–1643. <https://doi.org/10.1002/oby.22294>.
- 47- Vauclard, A., Bellio, M., Valet, C., Borret, M., Payrastre, B., & Severin, S. (2023). Obesity: Effects on bone marrow homeostasis and platelet activation. *Thrombosis Research*, 231, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.10.008>.
- 48- Angkananard, T., Anothaisintawee, T., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2018). Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2018, 2703518. <https://doi.org/10.1155/2018/2703518>.
- 49- Ning, P., Yang, F., Kang, J., Yang, J., Zhang, J., Tang, Y., Ou, Y., Wan, H., & Cao, H. (2022). Predictive value of novel inflammatory markers platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in arterial stiffness in patients with diabetes: A propensity score–matched analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1039700. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1039700>.
- 50- Nagabhushan BK, Geetha JP. Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Platelet–Lymphocyte Ratio: Novel Markers in Diabetes Mellitus. *J Med Sci* 2019;5(2):31–33.
- 51- Verdoia, M., Schaffer, A., Barbieri, L., Aimaretti, G., Marino, P., Sinigaglia, F., Suryapranata, H., & De Luca, G. (2015). Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes & Metabolism*, 41(4), 304–311. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.01.001>.
- 52- Hambly, R., Kearney, N., Hughes, R., Fletcher, J. M., & Kirby, B. (2023). Metformin treatment of hidradenitis suppurativa: Effect on metabolic parameters, inflammation, cardiovascular risk biomarkers, and immune mediators. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 6969. <https://doi.org/10.3390/ijms24086969>.
- 53- Rodríguez-Rodríguez, E., López-Sobaler, A. M., Ortega, R. M., Delgado-Losada, M. L., López-Parra, A. M., & Aparicio, A. (2020). Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal obesity and healthy eating index in a representative older spanish population. *Nutrients*, 12(3), 855. <https://doi.org/10.3390/nu12030855>.

- 54- Erdal, E., & İnanir, M. (2019). Platelet-to-lymphocyte ratio (Plr) and Plateletcrit (Pct) in young patients with morbid obesity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65(9), 1182–1187. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1182>.
- 55- Öztürk, G., Aslaner Ak, M., & Ertop, S. (2021). The association between weight loss and platelet markers in morbidly obese patients. *Dicle Tıp Dergisi*, 48(4), 754–760. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1037628>.
- 56- Wu, S., Shi, X., Zhou, Q., Duan, X., Zhang, X., & Guo, H. (2022). The association between systemic immune-inflammation index and all-cause mortality in acute ischemic stroke patients: Analysis from the mimic-iv database. *Emergency Medicine International*, 2022, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/4156489>.
- 57- Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., & Sun, Z. (2022). Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 933913. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>.
- 58- Taslamacioglu Duman, T., Ozkul, F. N., & Balci, B. (2023). Could systemic inflammatory index predict diabetic kidney injury in type 2 diabetes mellitus? *Diagnostics*, 13(12), 2063. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122063>.
- 59- Wang, J., Zhou, D., Dai, Z., & Li, X. (2021). Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 16, 97–105. <https://doi.org/10.2147/CIA.S285000>.
- 60- Karaaslan, T., & Karaaslan, E. (2022). Predictive value of systemic immune-inflammation index in determining mortality in covid-19 patients. *The Journal of Critical Care Medicine*, 8(3), 156–164. <https://doi.org/10.2478/jccm-2022-0013>.