

Razões neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos em pacientes diabéticos com ou sem disfunção renal

Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in diabetic patients with or without renal dysfunction

Anniely Carvalho Rebouças Oliveira¹✉, Brena Barros Mendes¹, Keila Correia de Alcântara²

¹ Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas (UFG/EBSEH), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO.

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO.

Como citar este artigo (How to cite this article):

Oliveira ACR, Mendes BB, de Alcântara KC. Razões neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos em pacientes diabéticos com ou sem disfunção renal (*Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in diabetic patients with or without renal dysfunction*). *Sci Med*. 2018;28(3):ID30376. DOI: 10.15448/1980-6108.2018.3.30376

RESUMO

OBJETIVOS: Comparar a razão neutrófilos/linfócitos (RNL) e a razão plaquetas/linfócitos (RPL) entre pacientes com e sem diabetes *mellitus* tipo 2 e entre pacientes diabéticos com e sem disfunção renal.

MÉTODOS: Estudo transversal retrospectivo realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás entre janeiro e dezembro de 2016. Foram incluídos no estudo os dados dos pacientes com idade maior ou igual a 40 anos. Aqueles com glicemia casual ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ formaram o grupo diabético, e aqueles que não apresentavam esses critérios para diabetes formaram o grupo controle, sendo pareados por idade e sexo. O grupo diabético foi classificado em um grupo com dano renal e outro sem dano renal, de acordo com a microalbuminúria de 24 horas. Os cálculos para RNL e RPL foram realizados a partir do número absoluto de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, e foram comparadas as medianas.

RESULTADOS: Um total de 122 indivíduos foi incluído no estudo, entre os quais 52,5% tinham entre 40 e 64 anos de idade e 63,9% eram do sexo masculino. A mediana da RNL foi de 2,1 (mín. 0,8 - máx. 5,3) no grupo diabético e de 1,9 (mín. 0,6 - máx. 6,2) no grupo controle ($p=0,16$). A mediana da RPL foi de 120,5 (mín. 63,5 - máx. 206,6) no grupo diabético e de 119,7 (mín. 40,4 - máx. 215,1) no grupo controle ($p=0,19$). Considerando a faixa etária, não houve diferença das medianas de RNL e RPL entre o grupo de diabéticos e o grupo controle, entretanto a da RNL foi maior para indivíduos com 65 anos ou mais, independentemente de serem diabéticos (mediana 2,2; mín. 1,0 - máx. 3,8; $p=0,0144$) ou não (mediana 2,4; mín. 0,9 - máx. 3,6; $p=0,0019$). Dentre os participantes, 38 pacientes apresentavam dano renal, sendo 24 (63,1%) do grupo diabético e 14 (36,9%) do grupo controle. As medianas da RNL e da RPL foram semelhantes entre os pacientes diabéticos com dano renal, diabéticos sem dano renal e grupo controle.

CONCLUSÕES: A RNL e a RPL foram semelhantes entre o grupo diabético e o grupo controle, assim como entre diabéticos com ou sem dano renal. A RNL foi maior para indivíduos com 65 anos ou mais, independentemente de serem diabéticos ou não.

DESCRIPTORIOS: diabetes *mellitus* tipo 2; biomarcadores; função renal.

ABSTRACT

AIMS: To compare the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the platelet/lymphocyte ratio (PLR) between patients with and without type 2 diabetes *mellitus* and between diabetic patients with and without renal dysfunction.

METHODS: A cross-sectional retrospective study was performed at the Laboratory of Clinical Analyzes of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Goiás between January and December 2016. Data from patients aged 40 years or older were included in the study. Those with a blood glucose ≥ 200 mg / dL and/or glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ formed the diabetic group, and those who did not present these criteria for diabetes formed the control group, being matched by age and sex. The diabetic group was classified in one group with renal damage and another without renal damage, according to the 24-hour microalbuminuria. Calculations for NLR and PLR were performed from the absolute number of neutrophils, lymphocytes and platelets, and the medians were compared.

RESULTS: A total of 122 subjects were included in the study, among which 52.5% were between 40 and 64 years of age and 63.9% were male. The median NLR was 2.1 (min 0.8 - max 5.3) in the diabetic group and 1.9 (min 0.6 - max 6.2) in the control group ($p=0.16$). The median PLR was 120.5 (min 63.5 - max 206.6) in the diabetic group and 119.7 (min 40.4 - max 215.1) in the control group ($p=0.19$). Considering the age group, there was no difference in the median NLR or PLR among the diabetic group and the control group; however, the NLR was higher for individuals 65 years of age or older, regardless of whether they were diabetic (median 2.2, min 1.0 - max 3.8, $p=0.01$) or not (median 2.4, min 0.9 - max 3.6, $p=0.001$). Among the participants, 38 patients presented renal damage, 24 (63.1%) of the diabetic group and 14 (36.9%) of the control group. The median NLR and PLR were similar among diabetic patients with renal damage, diabetics without renal damage and control group.

CONCLUSIONS: NLR and PLR were similar between the diabetic group and the control group, as well as among diabetics with or without renal damage. RNL was higher for individuals 65 years of age or older, regardless of whether they were diabetic or not.

KEYWORDS: Type 2 diabetes *mellitus*; biomarkers; renal function.

Recebido: 17/04/2017

Aceito: 26/06/2018

Publicado: 20/07/2018

✉ **Correspondência:** annielyreboucas@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1807-8378>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

1ª Avenida, s/nº, Setor Leste Universitário – CEP 74605020, Goiânia, GO, Brasil



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviaturas: DM, diabetes *mellitus*; DM-2, diabetes *mellitus* tipo 2; GC, grupo controle; GD, grupo de diabéticos; HC-UFG, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás; RNL, razão neutrófilos/linfócitos; RPL, razão plaquetas/linfócitos.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética é uma das complicações mais comuns relacionadas ao diabetes *mellitus* (DM), em especial o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), afetando até 40% dos pacientes diabéticos e representando a principal causa de fálência renal [1]. A excreção de albumina na urina é um importante marcador para diagnóstico e monitoramento da doença renal, sendo considerado o primeiro sinal de envolvimento renal em pacientes diabéticos [2, 3].

Assim como em outras complicações do DM-2, o processo inflamatório está diretamente associado ao desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética, embora sua patogênese ainda não esteja totalmente elucidada [4]. A razão neutrófilos/linfócitos (RNL) e a razão plaquetas/linfócitos (RPL), marcadores inflamatórios calculados a partir de dados do hemograma, têm sido considerados bons biomarcadores de estado clínico e prognóstico de diversas doenças, entre elas o DM-2 e a nefropatia diabética [5-7].

A utilização da RNL e da RPL como possíveis biomarcadores inflamatórios pode representar alternativa simples, de baixo custo e que, uma vez implantada na prática clínica, pode ser útil para prever a progressão do DM-2 e da nefropatia diabética, auxiliando na avaliação prognóstica e tomada de decisões em relação às condutas clínicas [4, 8]. Assim, o presente estudo teve como objetivo comparar a RNL e a RPL entre pacientes com e sem DM-2, e entre pacientes diabéticos com e sem disfunção renal.

MÉTODOS

Estudo transversal retrospectivo, realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) em Goiânia, Goiás. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG, parecer nº 855.670, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Pacientes com idade igual ou maior que 40 anos, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFG entre janeiro e dezembro de 2016 e que possuíam resultados de hemograma, glicemia, hemo-

globina glicada e microalbuminúria de 24 horas realizados no mesmo dia foram incluídos no estudo. Todos os dados foram obtidos a partir do sistema de informações *Laudos*[®], versão 1.0.166, do HC-UFG.

Os participantes foram classificados em um grupo diabético (GD) e um grupo controle (GC), pareados de acordo com sexo e idade (dicotomizada em 40-64 anos e ≥ 65 anos). Para caracterizar a presença de DM foram adotados os parâmetros estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 [9]: glicemia casual ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. O GC foi composto por indivíduos que não apresentavam os critérios para DM.

O GD foi classificado, ainda, em um grupo com dano renal e outro sem dano renal, de acordo com a Associação Americana de Diabetes, que considera como alteração de função renal a microalbuminúria de 24 horas $\geq 0,3$ g [10].

Os dados obtidos a partir do sistema de informações *Laudos*[®] foram tabelados em Excel[®] 2016 e analisados utilizando os softwares Excel[®] 2016 e Epi InfoTM v7.2.1.0 em plataforma Windows (CDC, Atlanta, USA). Os cálculos da RNL e da RPL foram realizados a partir do número absoluto de neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Foram comparadas entre os grupos as medianas dos valores de RNL e RPL. Para as comparações foram usados o teste Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e o Teste de Kruskal Wallis para as variáveis numéricas.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 122 indivíduos, entre os quais 52,5% tinham entre 40 e 64 anos de idade e 63,9% eram do sexo masculino (**Tabela 1**). A mediana da RNL foi maior para indivíduos com 65 anos ou mais, mas não houve diferença da RNL ou da RPL entre o GD e o GC (**Figuras 1 e 2**).

A mediana do número de neutrófilos foi ligeiramente maior para o GD e não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do número de linfócitos e plaquetas entre os dois grupos. A RNL e a RPL foram semelhantes em ambos os grupos (**Tabela 1**).

Um total de 38 pacientes apresentava dano renal, sendo 24 (63,1%) do GD e 14 (36,9%) do GC. A mediana de albuminúria para pacientes com dano renal foi 1,2 g/24 h (intervalo interquartil [IIQ]=1,8 mínima 0,3 - máxima 19,9) e para os sem dano renal foi 0,1 g/24 h (IIQ=0,07, mínima 0,07 - máxima 0,2). Para o GD com e sem dano renal, as medianas da RNL e da RPL foram semelhantes (**Figuras 3 e 4**).

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais do grupo diabético e do grupo controle.

Característica	Grupo diabético	Grupo controle	p*
	n (%)	n (%)	
Idade (anos)			
40- 64	32 (52,5)	32 (52,5)	0,85
≥ 65	29 (47,5)	29 (47,5)	
Sexo			
Masculino	39 (63,9)	39 (63,9)	0,85
Feminino	22 (36,1)	22 (36,1)	
	Mediana (mín.- máx.)	Mediana (mín.- máx.)	p†
Neutrófilos (/mm ³)	4.225 (1.353-9.163)	3.717 (1.932-7.209)	0,05
Linfócitos (/mm ³)	1.944 (874-5.324)	1.960 (1.101-4.187)	0,93
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	235 (76-346)	235 (150-352)	0,32
Razão neutrófilos/linfócitos	2,1 (0,8-5,3)	1,9 (0,6-6,2)	0,16
Razão plaquetas/linfócitos	120,5 (63,5-206,6)	119,7 (40,4-215,1)	0,19

* Teste do Qui-quadrado; † Teste de Kruskal Wallis.

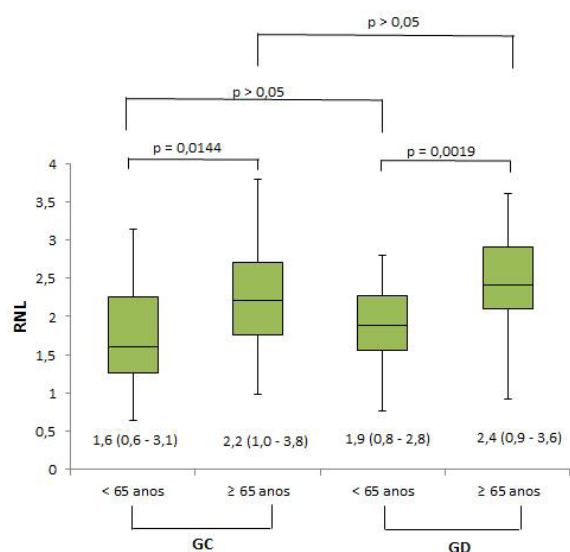


Figura 1. Comparação das medianas da razão neutrófilo/linfócito (RNL) entre o grupo diabético (GD) e o grupo controle (GC), estratificados por faixa etária. Teste de Kruskal-Wallis.

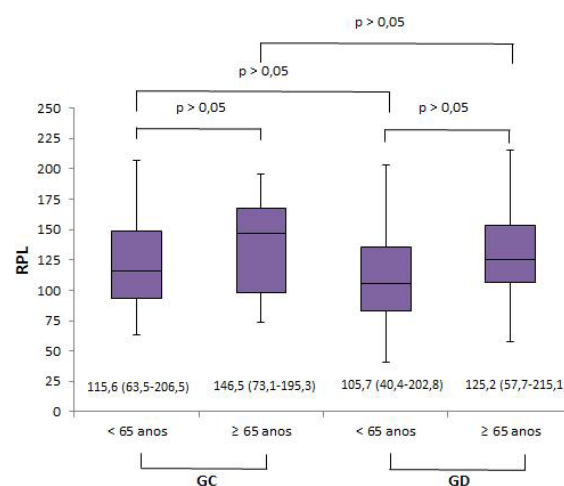


Figura 2. Comparação das medianas da razão plaqueta/linfócito (RPL) entre o grupo diabético (GD) e o grupo controle (GC), estratificados por faixa etária. Teste de Kruskal-Wallis.

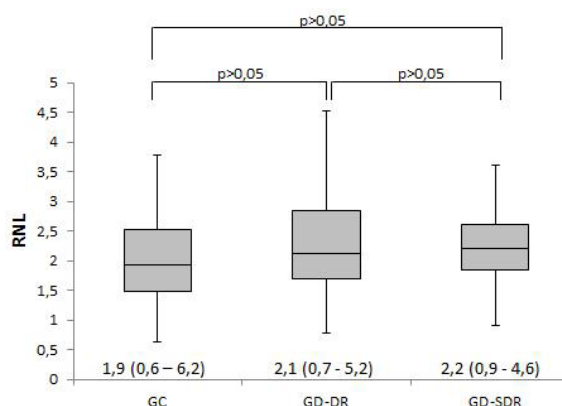


Figura 3. Comparação das medianas da razão neutrófilo/linfócito (RNL) entre o grupo diabético com dano renal (GD-DR), o grupo diabético sem dano renal (GD-SDR) e o grupo controle (GC). Teste de Kruskal-Wallis.

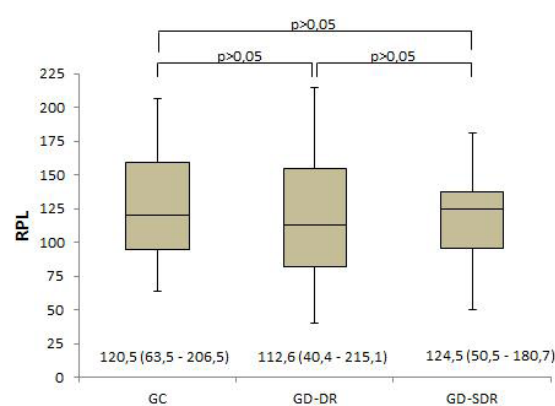


Figura 4. Comparação das medianas da razão plaqueta/linfócito (RPL) entre o grupo diabético com dano renal (GD-DR), o grupo diabético sem dano renal (GD-SDR) e o grupo controle (GC). Teste de Kruskal-Wallis.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível observar que a RNL e a RPL foram semelhantes entre o GD e o GC, assim como entre diabéticos com ou sem dano renal. No entanto, observou-se que a RNL foi maior entre aqueles com 65 anos ou mais, independentemente de terem ou não DM. Este dado pode estar associado a um maior estado inflamatório de indivíduos idosos, muitas vezes associado a outras doenças crônicas, sugerindo maior risco para esse grupo específico. Li et al. [11] descreveram um aumento da RNL diretamente associada ao aumento da idade, devido ao fato de que indivíduos idosos, mesmo saudáveis, apresentam aumento de neutrófilos e diminuição de linfócitos [12]. Apesar de alguns estudos em diversos países sugerirem a RNL e a RPL como biomarcadores úteis no prognóstico do DM [13-15], em geral não compararam os casos com controles, como no presente estudo, dificultando comparações entre resultados.

Estudos têm demonstrado uma relação direta entre a RNL e o desenvolvimento de doença renal em pacientes diabéticos, apontando a RNL como importante fator para predição de nefropatia diabética e a associando com a inflamação crônica e consequentes complicações vasculares nesses pacientes [1, 4, 7]. Entretanto, no presente estudo não houve diferença desses biomarcadores entre indivíduos com ou sem dano renal. Diferente do visto na literatura, onde a maior parte dos estudos selecionam pacientes com doença renal estabelecida ou maior grau de dano renal [1, 4], a população deste estudo possuía, em sua maioria, leve dano renal, com alterações de albuminúria menos significativas. Ademais, outros aspectos, como a utilização de medicamentos, tempo e gravidade da doença, não foram avaliados, o que representa uma limitação do estudo.

Assim, dentre as limitações deste estudo está a ausência de algumas informações clínicas que impediram maiores correlações e inferências. Características da amostra, como heterogeneidade, tamanho amostral, utilização de medicamentos, além de

aspectos clínicos e laboratoriais, podem influenciar nos resultados encontrados.

De forma geral, a utilização da RNL e da RPL como possíveis parâmetros auxiliares no prognóstico do DM-2, bem como no cenário da alteração renal, são alternativas simples, de rápida obtenção e baixo custo que podem ser úteis na atenção ao paciente, auxiliando na avaliação prognóstica e na tomada de decisões em relação à terapêutica escolhida em determinadas situações. Entretanto, pelos dados deste estudo, é possível que esses marcadores só se tornem claramente diferentes do normal nos estágios mais avançados da doença.

Assim, este estudo encontrou RNL e RPL semelhantes quando comparou os pacientes diabéticos com e sem dano renal e um grupo controle não diabético. Portanto, observa-se a necessidade de mais estudos, especialmente com delineamento do tipo caso-controle, que possam fornecer mais informações sobre o potencial da RNL e da RPL como biomarcadores prognósticos no DM e suas complicações.

NOTAS

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, pela disponibilização dos dados para realização do estudo.

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Kahraman C, Kahraman NK, Cosgun S, Gulcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci.* 2016;12(3):571-5. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59931>
2. Liang S, Li Q, Zhu H, Zhou J, Ding R, Chen X, Cai G. Clinical factors associated with the diagnosis and progression of diabetic nephropathy. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70:9-15. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9892-9>
3. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci.* 2013;124:139-52. <https://doi.org/10.1042/CS20120198>

4. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, He L. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol*. 2015;82:222-33. <https://doi.org/10.1111/cen.12576>
5. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, Uchida E. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):646-54. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5>
6. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, Yula E, Ustun I, Gokce C. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2014;42(2):581-8. <https://doi.org/10.1177/0300060513516944>
7. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):864-70. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_197_17
8. Shiny A, Bibin YS, Chantirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, Jebarani S, Mohan V. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: An indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524-30. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0264>
9. Sociedade Brasileira de Diabetes. Métodos e critérios para o diagnóstico. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes, 2015-2016. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2015.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
11. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, Liu X, Zhou L, Wang H, Xu Y, Li H, Duan C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(6):437-43. <https://doi.org/10.1002/jcla.21791>
12. Ruggiero C, Metter EJ, Cherubini A, Maggio M, Sen R, Najjar SS, Windham GB, Ble A, Senin U, Ferrucci L. White blood cell count and mortality in the baltimore longitudinal study of aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1841-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.076>
13. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M, Delibasi T. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.009>
14. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, Ozcicke F. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:11420-7.
15. Lou M, Lou P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:1-6. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0002-9> 