

Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kejadian Penyakit Arteri Perifer Ekstremitas Bawah pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2

Relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Lower Extremity Peripheral Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Krishna Adi Wibisana¹, Imam Subekti², Dono Antono³, Pringgodigdo Nugroho⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Imam Subekti. Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Ciptomangunkusumo. Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: isubekti@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit arteri perifer (PAP) ekstremitas bawah merupakan salah satu komplikasi makrovaskular diabetes melitus (DM) tipe 2 yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Proses inflamasi telah diketahui berperan dalam terjadinya PAP pada penyandang DM tipe 2. Rasio neutrofil limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) telah digunakan sebagai penanda inflamasi kronik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta.

Metode. Studi potong lintang dilakukan pada subjek penyandang DM tipe 2 yang menjalani pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI) di poliklinik divisi Metabolik Endokrin RSCM periode Oktober 2015 – September 2016. Didapatkan 249 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan pengambilan data sekunder dari rekam medis mengenai data ABI, NLR, data demografik serta faktor perancu. Subjek dinyatakan menderita PAP ekstremitas bawah jika memiliki nilai $ABI \leq 0,9$ dengan pemeriksaan *probe doppler*. Data NLR kemudian dikategorikan berdasarkan median nilai NLR dan dicari hubungan nilai NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah. Uji *chi square* digunakan untuk analisis bivariat dan regresi logistik digunakan untuk analisis multivariat.

Hasil. Penyakit arteri perifer ekstremitas bawah ditemukan pada 36 subjek (14,5%). Didapatkan nilai median NLR total sebesar 2,11. Nilai median NLR didapatkan lebih tinggi pada kelompok PAP daripada tanpa PAP (2,46 vs. 2,04). Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai $NLR \geq 2,11$ dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2 (PR 2,46, IK 95% 1,23 – 4,87; $p=0,007$). Dengan menggunakan uji regresi logistik, diketahui bahwa hipertensi merupakan variabel perancu.

Simpulan. Terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan kejadian penyakit arteri perifer ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2 di RSCM.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, Inflamasi kronik, Penyakit arteri perifer ekstremitas bawah, Rasio neutrofil limfosit

ABSTRACT

Introduction. Lower extremity peripheral artery disease (PAD) is one of diabetic macrovascular complication which has high rate of morbidity and mortality. Chronic inflammation has been known to have a role in the pathogenesis of PAD in diabetic patient. Recently, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has been used as a marker of chronic inflammation. This study aimed to determine the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and lower extremity peripheral artery disease in type 2 diabetic patient in Cipto Mangunkusumo hospital.

Methods. A cross sectional study was conducted on 249 patients with type 2 diabetes mellitus who underwent ankle

brachial index (ABI) examination at Metabolic and Endocrinology Division in Cipto Mangunkusumo Hospital between October 2015 – September 2016. The data were retrospectively collected from medical record. Lower extremity PAD was defined as having ABI value $\leq 0,9$ by probe Doppler examination. Neutrophil lymphocyte ratio was categorized based on the median value and the relationship with lower extremity PAD were determined. Chi square test was used for bivariate analysis and logistic regression was used for multivariate analysis against confounding variables.

Results. Lower extremity peripheral artery disease was found in 36 subject (14.5%). Median of NLR was 2.11. The median value of NLR was found higher in subjects with lower extremity PAD than without PAD (2.46 vs 2.04). There was an association between NLR value ≥ 2.11 and lower extremity PAD in type 2 diabetic patient ($p=0.007$; PR 2.46 and 95% CI 1.23 – 4.87). By using logistic regression, it was known that hypertension was the confounding variable.

Conclusion. There is an association between neutrophil lymphocyte ratio and lower extremity peripheral artery disease in type 2 diabetic patients in Cipto Mangunkusumo Hospital.

Keywords: Chronic inflammation, Lower extremity peripheral artery disease, Neutrophil lymphocyte ratio, Type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Penyakit arteri perifer (PAP) pada ekstremitas bawah merupakan salah satu komplikasi makrovaskular diabetes melitus (DM) tipe 2. Penyakit arteri perifer (PAP) pada penyandang DM tipe 2 dapat menyebabkan gangguan fungsi dalam berjalan, ulserasi pada kaki, dan meningkatnya risiko amputasi.¹ Selain itu, PAP ekstremitas bawah telah diketahui berasosiasi dengan peningkatan risiko kejadian kardioserebrovaskular dan angka kejadian kardioserebrovaskular pada PAP didapatkan lebih tinggi pada penyandang diabetes dibandingkan dengan populasi non diabetes.^{2,3}

Inflamasi kronik yang bersifat subklinis telah diketahui memiliki peranan penting dalam progresivitas DM tipe 2 dan komplikasi kronik pada DM tipe 2, salah satunya PAP ekstremitas bawah.^{4,5} Sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , berasosiasi dengan disfungsi endotel dan aterosklerosis.⁶ Inflamasi kronik dapat diukur dengan menggunakan penanda hematologi dan biokimiawi, namun sebagian pemeriksaan tersebut kurang praktis dan mahal.⁷

Pemeriksaan hitung leukosit merupakan penanda klasik proses inflamasi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara peningkatan hitung leukosit dengan kejadian makro dan mikrovaskular pada penyandang DM tipe 2.⁸ Beberapa tahun terakhir ini, rasio neutrofil limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) telah menjadi penanda baru inflamasi yang potensial untuk mengetahui adanya inflamasi kronik. Pada inflamasi kronik, hitung neutrofil akan meningkat dan hitung limfosit akan menurun.^{4,9} Berbagai penelitian menunjukkan bahwa NLR lebih superior dibandingkan hitung leukosit total, hitung neutrofil, atau hitung limfosit sebagai penanda inflamasi karena kurang dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis seperti dehidrasi atau aktivitas fisik.¹⁰ Selain itu, pemeriksaan NLR juga memiliki kelebihan dibandingkan penanda inflamasi yang lain, seperti CRP atau interleukin, yaitu mudah dilakukan dan murah.⁹

Berbagai penelitian telah menunjukkan asosiasi antara NLR dengan DM tipe 2.^{4,7,11} Hubungan antara NLR dengan kejadian penyakit jantung koroner pada penyandang DM tipe 2 juga telah diketahui dari berbagai studi sebelumnya.^{12–14} Penelitian sebelumnya menunjukkan asosiasi antara nilai NLR dan kejadian *critical limb ischemia* (CLI).^{15–17} Meskipun demikian, sejauh penelusuran kepustakaan yang dilakukan peneliti, belum ada publikasi yang menunjukkan hubungan antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada populasi DM tipe 2 maupun penelitian yang menunjukkan hubungan NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada keadaan non-CLI.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang retrospektif yang melibatkan subjek yang berobat di poli diabetes rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 1040/UN2.F1/ETIK/2016. Data penelitian merupakan data sekunder dari rekam medis pasien. Dilakukan penapisan pada semua penyandang DM tipe 2 yang menjalani pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI) dengan menggunakan *handheld Doppler* di poli diabetes RSCM. Subjek dengan nilai ABI $> 1,3$, subjek yang didiagnosis menderita keganasan, infeksi, penyakit autoimun, atau dalam terapi kortikosteroid oral dieksklusi dari penelitian ini. Subjek yang tidak memiliki data NLR dalam kurun satu bulan sejak pengukuran ABI juga dieksklusi. Dengan menggunakan rumus besar sampel untuk mengetahui perbedaan dua proporsi, didapatkan besar sampel minimal untuk penelitian ini sebesar 126 subjek.

Diagnosis penyakit arteri perifer ekstremitas bawah ditegakkan dengan pengukuran ABI $\leq 0,9$ dengan menggunakan *handheld Doppler* sedangkan NLR didapatkan dengan membagi hitung absolut neutrofil

dengan hitung absolut limfosit. Pengukuran ABI dilakukan dengan menggunakan *handheld Doppler* dan nilai ABI ini didapatkan dari rekam medis. Data yang sudah terkumpul dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 17.0. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah PAP ekstremitas bawah sedangkan NLR merupakan variabel bebas. Sementara itu, lama diabetes, hipertensi, HbA1c, dislipidemia, dan IMT merupakan variabel perancu. Data NLR dikategorikan menjadi dua kelompok berdasarkan nilai median. Hubungan antara NLR dengan PAP ekstremitas bawah ditentukan dengan menggunakan uji *chi-square*. Uji *chi-square* juga digunakan untuk mencari hubungan antara PAP ekstremitas bawah dengan berbagai variabel perancu. Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dilanjutkan ke analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik.

HASIL

Sebanyak 249 subjek penelitian diikutsertakan dalam analisis. Kejadian PAP ekstremitas bawah didapatkan pada 36 subjek (14,5%). Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Median NLR pada penelitian ini adalah 2,11. Median NLR pada kelompok PAP didapatkan lebih tinggi daripada kelompok tanpa PAP (2,46 vs 2,04). Untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan PAP, nilai NLR terlebih dahulu dikategorikan menjadi dua kelompok berdasarkan nilai median ($NLR \geq 2,11$ dan $NLR < 2,11$). Analisis bivariat dilakukan pada variabel bebas dan perancu dan dapat dilihat pada Tabel 2.

Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat selanjutnya diikutsertakan dalam analisis multivariat. Dilakukan penyesuaian *odds ratio* (OR) NLR terhadap berbagai variabel perancu dimulai dari nilai p yang paling kecil seperti yang dapat dilihat pada Tabel 3. Pada analisis multivariat, didapatkan hubungan yang bermakna antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2, bahkan setelah dilakukan penyesuaian terhadap berbagai variabel perancu.

DISKUSI

Temuan terpenting dari penelitian ini adalah bahwa nilai $NLR \geq 2,11$ berhubungan dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2. Setelah dilakukan penyesuaian terhadap berbagai variabel perancu, $NLR \geq 2,11$ masih meningkatkan risiko terjadinya PAP ekstremitas bawah sebesar 2,4 kali pada penyandang DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 berasosiasi dengan kondisi inflamasi kronik.⁴ Inflamasi kronik telah diketahui

memiliki peran penting dalam terjadinya komplikasi makro dan mikroangiopati pada penyandang diabetes.⁹ Penyakit arteri perifer ekstremitas bawah merupakan salah satu komplikasi makroangiopati dan peranan inflamasi dalam patogenesis PAP telah diketahui sebelumnya.⁵ Sitokin proinflamasi akan menurunkan produksi *nitric oxide* (NO) dari endotel sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan menghambat proses fibrinolisis. Berbagai proses tersebut memudahkan terjadinya aterosclerosis dan selanjutnya menyebabkan PAP pada ekstremitas bawah.^{5,18}

Berbagai publikasi terkini telah menunjukkan NLR dapat digunakan sebagai penanda inflamasi kronik yang cukup baik pada penyakit kardiovaskuler dan non-kardiovaskuler.^{4,9,12,19} Nilai NLR didapat dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit. Dilihat dari sudut patofisiologi, neutrofil merepresentasikan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respons tubuh terhadap inflamasi, sedangkan limfosit merepresentasikan komponen protektif terhadap inflamasi.^{9,20} Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekresi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap.⁴ Sementara itu, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi yang meningkat pada inflamasi kronik akan berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit dan selanjutnya akan menginisiasi apoptosis limfosit sehingga menyebabkan limfopenia.²¹

Pada penelitian ini, NLR dikategorikan menjadi dua kelompok berdasarkan nilai median. Sebab, hingga saat ini belum terdapat nilai titik potong NLR yang pasti. Berbagai studi menggunakan interval NLR (tertil atau kuartil) atau menggunakan *receiver operator curve* (ROC) untuk mengelompokkan nilai NLR.²² Penelitian mengenai validasi nilai normal NLR pada populasi umum maupun khusus belum banyak dilakukan.¹⁵

Median NLR pada penelitian ini adalah 2,11, jauh lebih rendah dibandingkan dengan studi yang dilakukan Gary, dkk.¹⁷ yang mencari hubungan antara NLR dengan *critical limb ischemia* (CLI). Pada penelitian tersebut, nilai titik potong NLR didapatkan sebesar 3,95. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh dua hal. Pertama, penelitian yang dilakukan oleh Gary, dkk.¹⁷ tersebut dilakukan pada subjek ras kaukasia yang memiliki nilai NLR lebih tinggi daripada kelompok ras lain.²² Kedua, subjek pada penelitian Gary, dkk.¹⁷ merupakan subjek PAP dengan CLI. Sementara itu, pada penelitian ini sebagian besar subjek PAP ekstremitas bawah bersifat asimtomatik dan tidak ada yang mengalami CLI.

Penelitian menunjukkan bahwa hipertensi merupakan variabel perancu yang paling penting terhadap

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Subjek total (n= 249)	PAP positif (n=36)	PAP negatif n=213
Usia (tahun), median(interkuartil)	58 (53 – 63)	57 (52-63)	58 (53-63)
Jenis kelamin perempuan, n (%)	135 (54,2)	19 (52,8)	116 (54,5)
NLR, median (interkuartil)	2,11 (1,63 – 2,77)	2,46 (1,98-3,38)	2,04 (1,59-2,69)
Lama diabetes (tahun), median (interkuartil)	6 (2 – 11)	10 (3,5 – 13)	5 (2 – 10,5)
≥ 10 tahun, n (%)	90 (36,1)	20 (55,6)	70 (32,9)
< 10 tahun, n (%)	159 (63,9)	16 (44,4)	143 (67,1)
Hipertensi, n (%)	169 (67,9)	32 (88,8%)	137 (64,3)
Dislipidemia, n (%)	222 (89,2)	33 (91,7)	189 (88,7)
Obesitas, n (%)	95 (38,2)	17 (47,2)	78 (36,6)
HbA1C (%), median (interkuartil)	7,9 (6,9 – 9,1)	8,4 (7,0 – 9,5)	7,9 (6,9 – 9,0)
>7, n (%)	161 (64,7)	26 (72,2)	135 (63,4)
≤7, n (%)	72 (28,9)	9 (25,0)	63 (29,6)
Tidak ada data (n, %)	16 (6,4)	1 (2,8)	15 (7,0)
PAP ekstremitas bawah	36 (14,5)		

Keterangan: NLR= neutrophil lymphocyte ratio; PAP= Penyakit arteri perifer.

Tabel 2. Analisis bivariat antara NLR dan variabel perancu terhadap PAP

Variabel	Nilai p	Prevalence Ratio (95% CI)
NLR	0,007	2,46 (1,23 – 4,87)
Lama diabetes	0,009	2,21 (1,21 – 4,04)
Hipertensi	0,004	3,79 (1,39 – 10,34)
Dislipidemia	1,000	1,04 (0,35 – 3,11)
HbA1c	0,471	1,29 (0,64 – 2,62)
Obesitas	0,226	1,45 (0,79 – 2,65)

Keterangan: Uji chi square. NLR= neutrophil lymphocyte ratio.

Tabel 3. Analisis multivariat NLR dan variabel perancu terhadap PAP

Variabel	OR (IK 95%)	% perubahan OR
Crude OR NLR	2,83 (1,30 – 6,16)	
Adjusted OR		
Hipertensi	2,40 (1,09 – 5,30)	14,3
Lama diabetes	2,47 (1,11 – 5,51)	2,92
Obesitas	2,42 (1,08 – 5,41)	2,02

NLR= neutrophil lymphocyte ratio

hubungan antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah. Setelah melakukan penyesuaian dengan variabel hipertensi, *adjusted OR* untuk NLR adalah 2,40 (IK 95% 1,09 – 5,30). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara hipertensi dengan PAP ekstremitas bawah.^{23,24} Penelitian pada penderita hipertensi menunjukkan adanya disfungsi endotel dan perubahan pada reologi darah yang memudahkan terjadinya aterosklerosis.²⁵ Berbagai penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan hubungan antara NLR dengan hipertensi.^{7,26} Sama seperti diabetes, inflamasi kronik juga memiliki peranan penting dalam terjadinya hipertensi.²⁶

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan utama penelitian ini adalah desain

retrospektif yang digunakan. Selain itu, oleh karena penelitian ini menggunakan desain potong lintang, hubungan kausalitas antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2 belum dapat ditegakkan. Penelitian ini hanya menggunakan data NLR dalam sekali pengukuran saja. Oleh karena itu, masih belum jelas apakah data NLR yang tunggal ini dapat mencerminkan kenaikan NLR dalam periode yang lebih lama. Selain itu, pemeriksaan penanda inflamasi lain seperti CRP tidak diperiksa dalam penelitian ini.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara NLR dengan kejadian PAP ekstremitas bawah pada penyandang DM tipe 2. Untuk mengetahui hubungan sebab akibat, kami menyarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan desain kohort prospektif yang dapat mengevaluasi nilai NLR secara serial dalam periode tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rhee SY, Kim YS. Peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):283–90.
2. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921–9.
3. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):575–80.
4. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):9.
5. American Diabetes Associations. Epidemiology and impact of peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes*. 2003;26(12):3333–41.

6. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*. 2008;79(8):1527–34.
7. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.
8. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):216–22.
9. 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(6):250–5.
10. Bhat T, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases : a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1):55–60.
11. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. 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.
12. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F, et al. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):304–11.
13. Sahin S, Sarikaya S, Akyol L, Altunkas F, Karaman K. Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio as an indicator of presence of coronary artery disease in diabetic patients. *Nat Jour Med Res*. 2013;3(4):300–3.
14. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-Year follow-up study. *Angiology*. 2013;64(6):456–65.
15. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: The predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:851–60.
16. Gonzalez-Fajardo J, Brizuela-Sanz J, Aguirre-Gervas B, Merrino-Diaz B, Del-Rio Sola L, Martin-Pedrosa M. Prognostic significance of an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in the amputation-free survival of patients with chronic critical limb ischemia. *Ann vasc surg*. 2014;28:999–1004.
17. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One*. 2013;8(2):1–5.
18. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):961–9.
19. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218–30.
20. Chen IC, Yu CC, Wu YH, Chao TH. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts intermediate-term Outcomes in patients who have advanced chronic kidney disease with peripheral artery disease receiving percutaneous transluminal angioplasty. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32:532–41.
21. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
22. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e112361.
23. Agarwal AK, Singh M, Arya V, Garg U, Singh VP, Jain V. Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors. *J Assoc Physicians India*. 2012;60(7):28–32.
24. Rhee SY, Guan H, Liu ZM, Cheng SW-K, Waspadji S, Palmes P, et al. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):82–92.
25. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens*. 2001;15(7):447–54.
26. Liu X, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu L, Shi H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1339–46.