

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与早期糖尿病肾病的相关性研究

王玉金, 侯志梅

新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月17日

摘要

目的探讨新型炎性指标单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与EDN的相关性。方法选取2020年12月~2023年7月新疆医科大学第二附属医院收治的62例早期糖尿病肾病患者作为EDN组, 另取同期在该院就诊的62例2型糖尿病患者作为对照组。采用全自动血细胞分析仪进行血常规测定, 用全自动生化分析仪测定常规生化指标, 根据血常规和血脂指标计算出MHR (单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇)。采用Spearman法分析MHR与EDN的相关性。结果: EDN组MHR、甘油三酯、血肌酐、尿素氮、单核细胞计数、尿酸、同型半胱氨酸均高于对照组($P < 0.05$)。高密度脂蛋白胆固醇低于对照组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析结果显示, MHR与EDN呈正相关($r = 0.303, P = 0.001$)。

关键词

早期糖尿病肾病, 炎症, MHR

Correlation between Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Early Diabetic Nephropathy

Yujin Wang, Zhimei Hou

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 9th, 2023; published: Nov. 17th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the correlation between the ratio of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol and EDN. **Methods:** A total of 62 patients with early diabetic nephropathy admitted to the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from December 2020 to July 2023 were selected as the EDN group, and 62 patients with type 2 diabetes admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. Blood routine was determined by automatic blood cell analyzer, routine biochemical indexes were determined by automatic biochemical analyzer, and MHR was calculated according to blood routine and lipid indexes. The correlation between MHR and EDN was analyzed by Pearson method. **Results:** The levels of triglyceride, serum creatinine, urea nitrogen, monocyte count, uric acid and homocysteine in EDN group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of MHR, triglycerides, blood creatinine, urea nitrogen, monocyte count, uric acid, and homocysteine in the EDN group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). High density lipoprotein cholesterol is lower than the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that MHR was positively correlated with EDN ($r = 0.303, P = 0.001$).

Keywords

EDN, Inflammation, MHR

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(DKD)是1型和2型糖尿病最常见的微血管并发症之一,是引起我国慢性肾脏病的首要原因,也是终末期肾脏疾病(ESRD)最常见的原因[1][2][3][4],慢性肾脏病的防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题。目前DKD诊断的“金标准”是肾脏活检,然而,临床工作中早期DKD的诊断较少使用该确诊方法,因肾活检具有创伤性。既往研究指出,对病程超过10年的T2DM患者,如有典型的DKD临床表现且无尿等不典型表现,可临床诊断为DKD,肾穿刺活检的必要性不大[5]。绝大多数DKD还是基于临床表现及相关检验而诊断的,目前在临床上常用微量蛋白尿作为早期糖尿病肾病(early diabetes nephropathy, EDN)的主要诊断指标。美国糖尿病协会(ADA)的最新指南指出,糖尿病患者的随机尿白蛋白/肌酐比值(UACR)超过30 mg/g,即可诊断DKD[6]。但微量蛋白尿的特异性有所欠缺,微量蛋白尿并不是DKD的特定临床特征,高血压、关节炎和动脉粥样硬化患者也表现出微量蛋白尿的现象。Fujita等研究发现慢性炎症会导致DM患者微血管及大血管病变的进展[7]。在糖尿病患者创面愈合过程中,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的M1/M2平衡发生了失调。糖尿病动物模型在促炎阶段,持续产生TNF α [8],这种持续的炎症可能是糖尿病并发症的一个中心驱动因素,慢性炎症是肾病、视网膜病变和心脏病的发病机制的基础[9][10]。炎症越来越被认为是糖尿病微血管病变,特别是糖尿病肾病发病机制的关键因素之一[11]。M1巨噬细胞作用是促进炎症的发生, M2巨噬细胞起抗炎作用,在慢性炎症条件下,如动脉粥样硬化和DKD中, M1和M2巨噬细胞表型的失衡可能是DKD发病的关键[12]。单核细胞在血管炎症和动脉粥样硬化斑块的形成和发展中具有重要的作用[13][14]。单核细胞可产生活性氧并分

化为泡沫巨噬细胞, 泡沫巨噬细胞可释放促炎细胞因子, 促进血液循环驱动单核细胞到病变部位, 形成易损的动脉粥样硬化斑块, 最终导致血栓形成和不良的临床结果[15] [16]。另有研究表明高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)可以抑制动脉粥样硬化斑块的形成[17], 在心血管疾病患者中发挥抗炎、抗血栓和抗氧化作用。此外, HDL-C 可以减弱和逆转单核细胞的活化[18]。单核细胞与 HDL-C 比值(MHR)是一种新型复合预测因子, 可以反映单核细胞炎症和氧化应激与 HDL-C 之间的关系。MHR 对临床结果的预测能力甚至可能优于独立的单核细胞计数和 HDL-C 浓度[19]。Kanbay 等研究发现, 较高水平的单核细胞计数和较低水平的 HDL-C 的比值是炎症和动脉粥样硬化的预测指标[20] [21]。研究已经证明, 在 DKD 的早期阶段进行有针对性的干预可以有效地预防或延缓肾衰竭的进展, 并可以改善患者的预后[22]。然而目前关于新型炎症指标 MHR (单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值)与 EDN 的相关性的研究报道鲜见。本研究该研究通过收集 EDN 与单纯 2 型糖尿病患者的临床资料, 试分析 MHR 与 EDN 之间的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2020 年 12 月~2023 年 7 月新疆医科大学第二附属医院收治的 62 例早期糖尿病肾病患者作为 EDN 组, 另取同期在该院就诊的 62 例单纯 2 型糖尿病患者作为对照组。

2.2. 纳入标准

① 符合 WHO 2 型糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者(HbA1c > 6.5%); ② 年龄 ≥ 18 岁, 思维和意识清晰; ③ 根据 2012 年美国糖尿病协会(ADA)、糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南以及国内外专家共识: UACR 为 30~299 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 为微量白蛋白尿期, 即可诊断为早期糖尿病肾病(EDN); ④ 同意合作, 并签署知情同意书。

2.3. 排除标准

① 妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病; ② 糖尿病急性并发症, 如糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征; ③ 急慢性肾小球肾炎、肾病综合征、急慢性肾功能衰竭等原发性肾脏疾病; ④ 急性心脑血管疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、急性感染、创伤等应激状态、与其他严重内科系统疾病。

2.4. 资料收集

临床资料收集: 所有受试者一般情况及基本信息入组时进行登记, 记录糖尿病病程、年龄、BMI 信息等病历资料。临床生化指标测定: 受试者禁食 12~14 h 后, 次日晨起(7:00~8:00)采集静脉血检测糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血常规等指标。收集所有患者的 24 小时尿液标本, 行尿微量蛋白测定, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)。HbA1c 采用免疫凝集法。用全自动生化分析仪测定常规生化指标, 如血脂、肝功能、肾功能等。用全自动血细胞分析仪进行血常规测定, 根据血常规和血脂指标计算出 MHR。

2.5. 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组为独立样本, 符合正态分布和方差齐性采用两独立样本的 t 检验, 符合正态分布方差不齐采用校正 t 检验, 不符合正态分布采用非参数检验的曼-惠特尼秩和检验; 相关性分析用 Spearman 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. EDN 组与对照组患者基线资料比较

两组年龄、糖尿病病程、BMI 比较, 经 t 或秩和检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison base

表 1. 比较基线

组别	年龄(岁)	病程(年)	BMI
对照组 n = 62	59.08 ± 9.86	9.26 ± 6.92	24.72 ± 3.05
EDN 组 n = 62	59.87 ± 13.82	10.65 ± 7.94	25.68 ± 3.74
t/Z	-0.367	-0.732	-0.892
P	0.715	0.464	0.372

3.2. 生化指标比较

EDN 组与对照组患者生化指标比较: EDN 组的血肌酐、尿素氮、单核细胞、甘油三酯、尿酸、同型半胱氨酸、HDL-C 水平比较, 经 t 或秩和检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); EDN 组血肌酐、尿素氮、单核细胞、甘油三酯、尿酸、同型半胱氨酸水平高于对照组; EDN 组的 HDL-C 水平低于对照组。见表 2。

Table 2. Comparison of biochemical indexes

表 2. 生化指标比较

项目	对照组	EDN 组	t/Z	P
糖化血红蛋白(%)	8.48 ± 1.93	8.91 ± 2.51	-0.665	0.506
总胆固醇(mmol/l)	4.13 ± 1.04	4.18 ± 0.96	-0.027	0.978
甘油三酯(mmol/l)	1.72 ± 1.30	1.93 ± 0.92	-2.541	0.011
LDL-C (mmol/l)	2.49 ± 0.94	2.52 ± 0.94	-0.262	0.793
HDL-C (mmol/l)	1.19 ± 0.60	0.95 ± 0.21	-2.934	0.003
尿素氮(mmol/l)	5.22 ± 1.21	6.62 ± 2.19	-4.422	0.000
血肌酐(mmol/l)	64.15 ± 16.79	83.54 ± 29.79	-4.179	0.000
中性粒细胞($10^9/L$)	3.64 ± 1.47	4.26 ± 2.11	-1.847	0.065
淋巴细胞($10^9/L$)	1.98 ± 0.64	2.06 ± 0.71	-0.656	0.513
单核细胞($10^9/L$)	0.45 ± 0.11	0.55 ± 0.20	-0.617	0.010
血小板($10^9/L$)	212.19 ± 60.47	222.29 ± 53.93	-0.981	0.328
尿酸(umol/l)	300.08 ± 91.82	368.13 ± 92.15	-4.615	0.000
同型半胱氨酸(umol/l)	9.73 ± 4.64	12.84 ± 5.88	-3.276	0.001
尿肌酐(mmol/d)	7618.19 ± 3660.37	7111.21 ± 3684.87	-0.892	0.372

3.3. 炎性指标比较

两组的 MHR 比较: EDN 组与对照组患者比较, 经秩和检验, MHR 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of inflammatory indexes**表 3.** 炎症指标比较

组别	MHR
对照组 n = 62	0.43 ± 0.15
EDN 组 n = 62	0.60 ± 0.27
Z	-3.361
P	0.001

3.4. 各指标与 EDN 的相关性

Spearman 相关性分析结果显示, MHR 与 EDN 呈正相关($r = 0.303, P = 0.001$), 甘油三酯与 EDN 呈正相关($r = 0.229, P = 0.010$), HDL-C 与 EDN 呈负相关($r = -0.265, P = 0.003$), 尿素氮与 EDN 呈正相关($r = 0.340, P = 0.000$), 血肌酐与 EDN 呈正相关($r = 0.377, P = 0.000$), 单核细胞与 EDN 呈正相关($r = 0.232, P = 0.010$), 尿酸与 EDN 呈正相关($r = 0.416, P = 0.000$), 同型半胱氨酸与 EDN 呈正相关($r = 0.295, P = 0.001$)。见表 4。

Table 4. Comparison of various indicators in the EDN group**表 4.** EDN 组各项指标比较

指标	甘油三酯	HDL-C	尿素氮	血肌酐	单核细胞	尿酸	同型半胱氨酸	MHR
r	0.229	-0.265	0.340	0.377	0.232	0.416	0.295	0.303
P	0.010	0.003	0.000	0.000	0.010	0.000	0.001	0.001

4. 讨论

近年来, 研究发现 DKD 的很多发病因素都会引起肾脏慢性炎症反应, 研究这种促炎环境的原因以及这些途径对认识 DKD 的发展有重要的意义, 未来应加强 DKD 分子、细胞水平的探索。学者们提出炎症反应是 DKD 各阶段进展的危险因素之一, DKD 是一种炎性疾病[23] [24]。机体的代谢异常会引起慢性炎症反应, 慢性炎症会使得 M1 和 M2 巨噬细胞表型失衡, 而且慢性炎症在肥胖和胰岛素抵抗的进展中也起着重要作用, 炎症逐渐被认为是导致糖尿病患者动脉粥样硬化改变和微血管并发症进展的原因。近几年的研究较多关注 DKD 的炎症调节因子, 在动物模型和 DKD 患者中均发现, 炎症介质的水平在血液和肾脏组织活检病理涂片中均有所增加, 炎症介质对于 EDN 的诊断至关重要。研究表明单核细胞计数是动脉粥样硬化新斑块形成的一个预测因子[25]。本研究结果表明, EDN 组血清单核细胞高于对照组, 单核细胞与 EDN 呈正相关, 可能因为糖尿病肾病患者机体内晚期糖基化终末产物的形成增加, 通过促炎作用引起内皮细胞和单核细胞的活化, 从而导致微血管和大血管并发症, 机体内单核细胞聚集反过来又会导致促炎因子的释放, 引发慢性炎症。本研究结果表明, EDN 组 HDL-C 低于对照组, HDL-C 与 EDN 这可能是因为 EDN 患者体内高胆固醇血症增加单核细胞对动脉内皮的黏附, 随后单核细胞通过趋化作用, 在内皮间迁移, 进入动脉内膜后, 单核细胞变成具有清道夫作用的巨噬细胞, 吞噬脂质并成为泡沫细胞, 在动脉粥样硬化的发展中发挥作用。高密度脂蛋白胆固醇的主要生理功能是将外周组织包括动脉壁的胆固醇转运到肝脏进行代谢, 这一过程称为胆固醇的逆转, HDL-C 的抗动脉粥样硬化作用主要是基于其对胆固醇反向转运的作用。HDL-C 通过阻止单核细胞迁移和活化来阻断单核细胞的促炎和促氧化作用[26]。单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)是一项将炎性指标和抗炎指标结合起来的一项新型炎性标志物。它是一种与机体炎症和氧化应激状态呈正相关的新型简单测量方法。研究表明 MHR 在预测 2 型糖

尿病患者颈动脉内膜-中膜厚度中起重要作用[27]。一项研究提出 DKD 患者的 MHR 高于非肾病组, 而蛋白尿与 MHR 无相关性。目前国内对该项新型炎性指标与 EDN 的相关性研究鲜有报道。本研究结果表明, EDN 组的 MHR 高于对照组, 还表明 MHR 与 EDN 呈正相关, 相关系数为 0.303, 笔者推测 MHR 有可能是预测早期糖尿病肾病发病的一种炎性指标[28]。

综上所述, 临床上可通过监测 MHR 水平预测 2 型糖尿病患者发展为早期糖尿病肾病的可能性, 该指标具有性价比高、操作简易、容易获得等优点, 指导糖尿病肾病的有效防治, 临床应用前景较好。

参考文献

- [1] Sultan, A., Singh, J. and Howarth, F.C. (2020) Mechanisms Underlying Electro-Mechanical Dysfunction in the Zucker Diabetic Fatty Rat Heart: A Model of Obesity and Type 2 Diabetes. *Heart Failure Reviews*, **25**, 873-886. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09872-4>
- [2] Chen, Y., Lee, K., Ni, Z. and He, J.C. (2020) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Disease*, **6**, 215-25.
- [3] Thomas, B. (2019) The Global Burden of Diabetic Kidney Disease: Time Trends and Gender Gaps. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1133-6>
- [4] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., et al. (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469>
- [5] Doshi, S.M. and Friedman, A.N. (2017) Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1366-1373. <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>
- [6] Elsayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R., Bannuru, R.R., et al. (2023) 17. Diabetes Advocacy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, **46**, S279-S280.
- [7] Fujita, T., Hemmi, S., Kajiwaru, M., et al. (2013) Complement-Mediated Chronic Inflammation Is Associated with Diabetic Microvascular Complication. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **29**, 220-226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2380>
- [8] Landis, R.C., Evans, B.J., Chaturvedi, N. and Haskard, D.O. (2010) Persistence of TNF α in Diabetic Wounds. *Diabetologia*, **53**, 1537-1538. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1766-0>
- [9] Lontchi-Yimagou, E., Sobngwi, E., Matsha, T.E. and Kengne, A.P. (2013) Diabetes Mellitus and Inflammation. *Current Diabetes Reports*, **13**, 435-444. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>
- [10] Pitocco, D., Tesauro, M., Alessandro, R., Ghirlanda, G. and Cardillo, C. (2013) Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 21525-21550. <https://doi.org/10.3390/ijms141121525>
- [11] Goldfine, A.B. and Shoelson, S.E. (2017) Therapeutic Approaches Targeting Inflammation for Diabetes and Associated Cardiovascular Risk. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 83-93. <https://doi.org/10.1172/JCI88884>
- [12] Landis, R.C., Quimby, K.R. and Greenidge, A.R. (2018) M1/M2 Macrophages in Diabetic Nephropathy: Nrf2/HO-1 as Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2241-2249. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180716163845>
- [13] Franca, C.N., Izar, M.C.O., Hortencio, M.N.S., do Amaral, J.B., Ferreira, C.E.S., Tuleta, I.D., et al. (2017) Monocyte Subtypes and the CCR2 Chemokine Receptor in Cardiovascular Disease. *Clinical Science*, **131**, 1215-1224. <https://doi.org/10.1042/CS20170009>
- [14] Prdali, E. and Waltenberger, J. (2012) Monocyte Function and Trafficking in Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost*, **108**, 804-811. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0276>
- [15] Groh, L., Keating, S.T., Joosten, L.A.B., Netea, M.G. and Riksen, N.P. (2018) Monocyte and Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis. *Seminars in Immunopathology*, **40**, 203-214. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0656-7>
- [16] Choi, S.H., Kim, J.H., Lim, S., Lim, J.Y., Kim, K.W., Park, K.S., et al. (2017) Monocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Mortality in Older Korean People. *Age Ageing*, **46**, 433-438. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw226>
- [17] Soran, H., Hama, S., Yadav, R. and Durrington, P.N. (2012) HDL Functionality. *Current Opinion in Lipidology*, **23**, 353-366. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328355ca25>
- [18] Murphy, A.J., Woollard, K.J., Hoang, A., Mukhamedova, N., Stirzaker, R.A., McCormick, S.P., et al. (2008) High-Density Lipoprotein Reduces the Human Monocyte Inflammatory Response. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 2071-2077. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168690>

-
- [19] Villanueva, D.L.E., Tiongson, M.D., Ramos, J.D. and Llanes, E.J. (2020) Monocyte to Highdensity Lipoprotein Ratio (MHR) as a Predictor of Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **19**, 55.
- [20] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., *et al.* (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, **46**, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [21] Cetin, E.H., Cetin, M.S., Canpolat, U., *et al.* (2015) Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio Predicts the Definite Stent Thrombosis after Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Bio-markers in Medicine*, **9**, 967-977. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.74>
- [22] Guedes, M. and Pecoits-Filho, R. (2022) Can We Cure Diabetic Kidney Disease? Present and Future Perspectives from a Nephrologist's Point of View. *Journal of Internal Medicine*, **291**, 165-180. <https://doi.org/10.1111/joim.13424>
- [23] Guo, J., Gao, Y., Wang, Y., Wang, Z., *et al.* (2019) Application of Herbal Medicines with Heat-Clearing Property to Anti-Microinflammation in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2019**, Article ID: 6174350. <https://doi.org/10.1155/2019/6174350>
- [24] 朱志伟, 叶玉燕, 陈丽萍, 等. 糖尿病肾病患者自身免疫及微炎症指标间的相关性和肾功能关系的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(6): 628-631. <https://doi.org/10.16506/j.1009-6639.2020.06.007>
- [25] Johnsen, S.H., Fosse, E., Joakimsen, O., *et al.* (2005) Monocyte Count Is a Predictor of Novel Plaque Formation: A 7-Year Follow-Up Study of 2610 Persons without Carotid Plaque at Baseline the Tromso Study. *Stroke*, **36**, 715-719. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000158909.07634.83>
- [26] Parthasarathy, S., Barnett, J. and Fong, L.G. (1990) High-Density Lipoprotein Inhibits the Oxidative Modification of Low-Density Lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1044**, 275-283. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(90\)90314-N](https://doi.org/10.1016/0005-2760(90)90314-N)
- [27] Chen, J.W., Li, C., Liu, Z.H., *et al.* (2019) The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in patients with Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 191.
- [28] Efe, F.K. (2021) The Association between Monocyte HDL Ratio and Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **37**, 1128-1132.