

YENİ KARDİOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ PLAZMA ATEROJENİK İNDEKSİ, NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE MONOSİT HDL ORANI OBEZİTEDE NASIL ETKİLENMEKTEDİR ? KESİTSEL RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

HOW ARE NEW CARDIOVASCULAR RISK MARKERS PLASMA ATEROGENIC INDEX, NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO AND MONOCYTE HDL RATIO AFFECTED IN OBESITY? A CROSS-SECTIONAL RETROSPECTIVE STUDY

İbrahim ERSOY¹, Pınar ERSOY²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü

ÖZET

AMAÇ: Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) tanımlamasında; vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzeri olanları hafif kilolu, 30 ve üzeri olanları obez olarak sınıflandırmıştır ve obezitenin dünya genelinde prevalansı giderek artmaktadır. Obezite, artık epidemik ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Çalışmamızda kronik inflamatuvar ve epidemik bir hastalık olan obezitenin yeni inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak tanımlanmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı (MHR) ve plazma aterojenik indeksi (PAI) parametreleriyle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Birinci basamak sağlık merkezine 01.12.2018 ile 31.04.2019 tarihleri arasında ardışık başvuran toplam 536 hasta retrospektif kesitsel tasarımla değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalık karakterleri ve laboratuvar, boy, kilo, bel ve kalça çevreleri hasta kayıt veri tabanından temin edildi. Başvuran hastalar, VKİ'ne göre normal kilolu (18,5-24,9), hafif kilolu(25-29,9), obez (30-34,9) ve morbid obez(35 ve üzeri) olarak dört gruba ayrıldı. Gruplar arası değişkenler değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmada yaş ortalaması 34 (IQR 25-42)'tü ve %84,5'i(452) kadın cinsiyeteydi. Çalışma popülasyonunun %18(97)'si normal kilolu, %26,5 (142)'si hafif kilolu, %27,5(147)'si obez, %28,2 (151)'si morbid obezdi. Obezite derecesi arttıkça yaş ($p<0.001$), hipertansiyon öyküsü($p=0.003$) anlamlı olarak artmaktaydı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, açlık kan şekeri düzeyi, insülin direnci,C-reaktif protein (CRP), ferritin düzeyleri obezite derecesi ile artmıştı ($p<0.001$) ancak HDL kolesterol azalmıştı ($p<0.001$). NLR, MHR ve PAI de obeziteyle artış gösterdi ancak istatistiksel anlamlılığa sadece PAI ulaştı ($p<0.001$). Hemogloblin, platelet, D vitamini, B12 vitamini değişkenlerinde obezite grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Lineer regresyon modelinde obezite ile yaş, CRP ve PAI arasında kuvvetli ilişki saptandı.

SONUÇ: Araştırdığımız parametrelerden PAI, obez hastalarda kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmek için ucuz ve pratik bir belirteç olarak klinik pratikte kullanılabilir. NLR ve MHR obezite ile artmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Obezite, Monosit HDL oranı, Nötrofil lenfosit oranı, Plazma aterojenik indeksi

ABSTRACT

OBJECTIVE: In World Health Organization (WHO) definition, body mass index (BMI) 25 and over is classified as slightly overweight, 30 and over classified as obese, and obesity has increasing prevalence worldwide. Obesity has become an epidemic and an important in public health problem. In our study, we aimed to investigate the relationship among obesity, a chronic inflammatory and epidemic disease, with the parameters of Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to low-density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) and atherogenic index of plasma (PAI), which are defined as new inflammation and cardiovascular disease risk markers.

MATERIAL AND METHODS:

A total of 536 consecutive patients who applied to the primary health care center between 01.12.2018 and 31.04.2019 were evaluated with a retrospective cross-sectional design. The demographic characteristics of the patients, chronic disease characteristics and laboratory, height, weight, waist and hip circumference were obtained from the patient registry database. The patients who admitted participating in the study were divided into four groups according to their BMI as normal weight (18.5-24.9), overweight (25-29.9), obese (30-34.9), and morbidly obese (35 and above). Intergroup variables were evaluated.

RESULTS: In the study, the population mean age was 34(IQR 25-42), 84,5% (452) were female. Of the study population 18% (97) were normal weight, 26.5% (142) were slightly overweight, 27.5% (147) were obese, 28.2% (151) were morbidly obese. As obesity was increasing, age($p<0.001$), hypertension history($p=0.003$) increased significantly. When laboratory parameters were examined, fasting blood glucose level, insulin resistance, C-reactive protein (CRP), ferritin levels increased with obesity severity, while HDL cholesterol was reduced ($p<0.001$). NLR, MHR, and PAI all parameters increased with obesity, but only PAI reached statistical significance ($p<0.001$). There was no significant difference between obesity groups in hemoglobin, platelet, vitamin D, vitamin B12 variables. A strong correlation was found between obesity and age, CRP and PAI in the linear regression model.

CONCLUSIONS: PAI, one of the parameters we investigated, can be used in clinical practice as a cheap and practical marker to assess cardiovascular disease risk in obese patients. NLR and MHR increased with obesity but did not reach statistical significance.

KEYWORDS: Obesity, Monocyte to HDL ratio, Neutrophil to lymphocyte ratio, Atherogenic index of plasma

Geliş Tarihi / Received: 12.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi İbrahim ERSOY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

E-mail: iersoytr@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9553-8801, 0000-0001-7367-7336

GİRİŞ

Obezite, vücutta sağlığı bozacak ölçüde aşırı yağ birikmesi durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasında vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzeri olanlar hafif kilolu, 30 ve üzeri olanlar obez olarak sınıflandırmıştır. Obezite, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm ülkelerde her geçen gün artmakta ve epidemi haline gelmektedir. DSÖ'nün 6 kıtada yürüttüğü MONICA çalışmasında obezite prevalansı %10 ila 30 arası gözlenmiştir (1). Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkisi vardır. Temelinde sistemik düşük dereceli inflamatuvar durumun yer aldığı düşünülmektedir.

Ancak günümüzde klinisyenler inflamatuvar durumu tespit etmede; C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve pro-inflamatuvar sitokin benzeri interlökin (IL)-6, IL-10 and tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi parametreleri kullanmaktadır. Bu tetkikler; pahalı, ulaşılması zor laboratuvarlarda yapılmakta ve pratik uygulamada yeri kısıtlıdır.

Çalışmamızda obezitenin, yeni kardiyovasküler risk belirteci olarak tanımlanmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit HDL oranı (MHR) ve plazma aterojenik indeksi (PAI) gibi parametrelerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Bu belirteçler, 1. basamak sağlık hizmeti sunan merkezlerde yapılabilen rutin testlerden tam kan, HDL ve trigliserid değerlerinden pratik ve ucuz şekilde hesaplanan tetkiklerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Afyonkarahisar Sağlıklı Hayat Merkezine 01.12.2018 ile 31.04.2019 tarihleri arasında başvuran ardışık toplam 536 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Bu hastaların demografik özellikleri, kronik hastalık karakterleri ve laboratuvar (hemogram, CRP, biyokimya (açlık kan şekeri (AKŞ), tiroid stimulan hormon (TSH), CRP, ferritin, insülin düzeyi) verileri ile boy, kilo, bel ve kalça çevreleri hasta kayıt veri tabanından temin ettik. Başvuran hastalar, VKİ'ne göre normal kilolu (18,5-24,9), hafif kilolu(25-29,9), obez (30-34,9) ve morbid obez(35 ve üzeri) olarak dört gruba ayrıldı.

Bu dört grubu antropometrik ölçümler, hemogram parametreleri ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirdik.

Antropometrik Ölçümleri

Bel çevresi, hasta ayakta iken alt kosta ile spina iliaka anterior süperior arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise kalça üzeri en geniş kısım etrafından ölçüm alındı. Her iki ölçüm, elastik olmayan mezura ile yere paralel tutularak yapıldı. Antropometrik ölçüm hata riskini azaltmak için aynı araştırmacı ölçüm yaptı. Boy, ayakkabıları çıkarılarak standart boy ölçer aracılığıyla ölçüldü. Kilo ise, ceket ve fazla giysiler, cüzdan aksesuar gibi eşyaları çıkarıldıktan sonra sabah aç karna ölçüldü. Çalışma grubunun boy ve kiloları kaydedildikten sonra vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlık (kg)/boy(m²) formülü ile hesaplandı. VKİ 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası hafif kilolu, 30-34,9 arası obez, 35 ve üzeri morbid obez olarak sınıflandırıldı.

Kan Tetkikleri

Kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası sabah dinlenim halinde 8 ile 10 saatleri arasında antekübital venden alındı. Tam kan, biyokimyasal ve hormonal testler için alınan örneklerden dakikada 2500 dönme hızında 10 dakika santrifüj edilerek serumlar temin edildi. Tam kan sayımı, Sysmex XE-2100 (Sysmex Corp., Kobe, Japan) sistemi ile florosans akım sitometri ve elektriksel biyoimpedans metodu ile yapıldı. Glukoz, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık kan şekeri, serum kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz(ALT), rutin kullanılan kimyasal oto-analizer (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics GmbH: Mannheim, Germany) ile yapıldı. Açlık insülin düzeyi, tiroid stimulan hormon (TSH), B12 ve D vitamini düzeyleri otomatik hormon analizatörü (Beckman Coulter; Unicel DXI 600; Access Immunoassay System) cihazıyla yapıldı. İnsülin direnci için homeostaz modeli (HOMA-IR) (insulinxglukoz/405 formülü ile elde edildi. Kan tetkiklerinden nötrofil sayısı, lenfosit sayısına bölünerek nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monositlerin HDL'ye oranı alınarak

monosit-HDL oranı (MHR) hesaplandı. Trigliserin, HDL-kolesterole oranının logaritmasından plazma aterosjenik indeks hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Çalışmadaki veriler, SPSS v22 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında istatistiksel analize tabi tutuldu. Sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma (\pm SD) şeklinde ile ortanca 25. ve 75. interquantil range(IQR), kategorik değişkenler yüzde olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımı görsel ve analitik yöntemlerle test edildi. Normal dağılımlı verileri karşılaştırmak için One way ANOVA testi, normal olmayan dağılımlı verileri karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı. VKİ olası prediktörlerini belirlemek için yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), PAI, MHR, NLR ve CRP değişkenleri tek değişkenli lineer regresyon testine tabii tutuldu.

Anlamli olanlar, çok değişkenli lineer regresyon analizine alınmıştır. Çoklu doğrusallık durumu için VIF ve Tolerance değerlerinde uygunsuzluk saptanmadı. Modele almadan önce sağ çapraşık dağılımda olan CRP ve MHR'nin logaritmik transformasyonu yapıldı. Model uyumluluğu Hosmer-Lemeshow uyumluluk testi ile yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p>0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı (2020/10) ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu 536 kişiden oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 34 (IQR 25-42)'tü ve %84,5'i (452) kadın cinsiyetteydi. Obezite derecesi VKİ'ne göre belirlendi. Çalışma popülasyonunun %18 (97)'si normal kilolu, %26,5 (142)'si hafif kilolu, %27,5 (147)'si obez, %28,2 (151)'si morbid obezdi. Obezite derecesi arttıkça yaş ($p<0.001$) ve hipertansiyon ($p=0.003$) anlamlı olarak artmaktaydı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, açlık kan şekeri düzeyi obezite derecesi ile artmıştı ($p<0.001$) ancak obezite grupları arasında diyabet sıklığı açısından fark yoktu ($p=0.015$), (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma popülasyonun VKİ'ne göre kategorik karakteristik özellikleri

Parametreler	Normal Kilolu (n=97)	Hafif Kilolu (n=142)	Obez (n=147)	Morbid Obez (n=151)	p-değeri*
Cinsiyet(K/E)	89/8	119/23	118/29†	126/25†	0.033
Sigara içenler(%)	17 (17.5)	24 (16.9)	16 (10.8)	11 (7.3) ††	0.054
DM tanısı olanlar(%)	0 (0)	3 (2.1)	5 (3.4)	11 (7.3) ††	0.015
HT tanısı olanlar(%)	0 (0)	4 (2.8)	8 (5.4)	15 (9.9) ††	0.003
Kronik KAH tanısı olanlar(%)	1 (1)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2)	0.680
KOAH tanısı olanlar(%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.200
Ortopedik hastalık tanısı olanlar(%)	17 (17.5)	25 (17)	40 (27.2)	50 (33.1) ††	0.006
Kanser tanısı olanlar(%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0.662

E:Erkek, K:Kadın, DM:Diyabetesmellitus, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner arter hastalığı, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, % satır düzeminde yüzdelik verilmiştir.

*Tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar Tukey testi ve Duncan testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

†Normal Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ††Hafif Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ** Obez grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$

İnsülin direnci değerlendirmesinde VKİ ile orantılı olarak istatistiksel anlamlılıkta artış görüldü ($p=0.005$). VKİ ile orantılı tek azalma gösteren parametre HDL idi ($p<0.001$). Bundan başka akut faz reaktanı ferritin ($p<0.001$) ve CRP ($p<0.001$) obezite derecesi ile istatistiksel anlamlılıkta arttığı gözlemlendi (Tablo 2).

VKİ'ne etkisi olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, DM, HT, PAI, MHR, NLR ve CRP değişkenleri enter yöntemi kullanılarak yapılan regresyon analizi sonucunda; oluşturulan model anlamlı ($F=39.424$, $p<0.001$) olup, söz konusu değişkenler birlikte VKİ'ndeki değişimin %33'ünü açıklamaktadır ($R^2=0.335$). VKİ üzerine yaş, PAI ve CRP değişkenleri anlamlı etkiye sahipti($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışma popülasyonun VKİ'ne göre sürekli değişken antropometrik ve tam kan, biyokimya ve hormonal ölçümleri

Parametreler	Normal Kilolu (n=97)	Hafif Kilolu (n=142)	Obez (n=147)	Morbid Obez (n=151)	p-değeri*
Yaş (yıl)(\pm SD)	27.3 \pm 0.8	32.4 \pm 0.9†	36.9 \pm 1.0††	41.8 \pm 1.1††	<0.001
Boy (cm)(\pm SD)	162.81 \pm 0.73	162.88 \pm 0.70	161.18 \pm 0.70	158.89 \pm 0.64	<0.001
Kilo (kg)(\pm SD)	59.69 \pm 0.77	73.15 \pm 0.72	83.95 \pm 0.87	99.48 \pm 1.23	<0.001
Bel Çevresi (cm)(\pm SD)	72.88 \pm 5.59	81.88 \pm 6.66†	91.40 \pm 7.66††	101.93 \pm 9.93†††	<0.001
Kalça Çevresi (cm)(\pm SD)	96.61 \pm 6.02	104.69 \pm 4.57†	111.44 \pm 4.62††	124.69 \pm 9.69††	<0.001
AKŞ (mg/dL)(\pm SD)	87.05 \pm 7.69	93.46 \pm 31.51	94.76 \pm 14.31†	99.81 \pm 22.24†	<0.001
HOMA-IR(m IQR)	1.66 (2.07)	2.13 (2.07)†	3.28 (2.07)	3.54(2.07) ††	0.005
CRP(mg/dL)(mIQR)	2.44(2.50)	4.14(2.50)	6.63(2.50)	7.88(2.50)	<0.001
Ferritin(mg/dL)(mIQR)	22.18(22.19)	34.86(22.19) †	42.11(22.19) †	48.44(22.19) †	<0.001
Lökosit(K/mm ³)(\pm SD)	6.82 \pm 1.55	6.93 \pm 1.57	7.13 \pm 1.59	7.67 \pm 1.97†	<0.001
Hemoglobin(\pm SD)	13.06 \pm 1.37	13.52 \pm 1.53	13.63 \pm 1.43	13.42 \pm 1.49	0.023
Trombosit(K/mm ³)(\pm SD)	282.77 \pm 71.09	284.07 \pm 88.20	285.79 \pm 62.45	294.41 \pm 88.54	0.621
Nötrofil(K/mm ³)(\pm SD)	3.88 \pm 1.17	3.90 \pm 1.16	4.14 \pm 1.28	4.51 \pm 1.49††	<0.001
Lenfosit(K/mm ³)(\pm SD)	2.32 \pm 0.59	2.37 \pm 0.59	2.38 \pm 0.61	2.49 \pm 0.73	0.131
Monosit (/mm ³)(\pm SD)	445.55 \pm 138.36	426.91 \pm 129.91	425.96 \pm 119.80	443.00 \pm 142.49	0.339
TG(mg/dL)(mIQR)	83.57(102.00)	110.12(102.00) †	136.68(102.00) ††	147.48(102.00) †††	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)(\pm SD)	168.26 \pm 31.89	183.49 \pm 39.79	198.10 \pm 48.54†	200.17 \pm 42.06†	<0.001
LDL (mg/dL)(\pm SD)	93.79 \pm 30.18	108.15 \pm 33.72†	119.62 \pm 36.35††	121.98 \pm 36.08††	<0.001
HDL (mg/dL)(\pm SD)	57.54 \pm 13.41	52.74 \pm 12.89†	49.73 \pm 12.24†	48.79 \pm 12.79†	<0.001
TSH (mIU/L)(mIQR)	1.99(1.77)	2.33(1.77)	2.57(1.77)	2.03(1.77)	<0.001
B12 vit.(mIU/L)(mIQR)	298.32(278.50)	314.32(278.50)	324.36(278.50)	316.53(278.50)	0.427
D vit. (mIU/L)(mIQR)	13.82(8.80)	11.19(8.80)	9.87(8.80)	11.05(8.80)	0.711
MHR(\pm SD)	8.13 \pm 3.39	8.76 \pm 4.28	9.14 \pm 3.61	9.74 \pm 4.09	0.031
NLR(\pm SD)	1.70 \pm 0.52	1.75 \pm 0.61	1.82 \pm 0.69	1.91 \pm 0.76	0.080
PAI(mIQR)	0.24(0.32)	0.32(0.32) †	0.39(0.32) †	0.45(0.32) ††	<0.001

AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: İnsülin direnci homeostaz modeli, CRP:C-reaktif protein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein,HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TSH:Tiroid stimulan hormon, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı,PAI:Plazma aterosjenik indeks,TC:Trigliserid

mIQR:Medyan interquartile range, SD:Standart sapma

*Tek yönlü ANOVA analizi edilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar Tukey testi ve Duncan testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

†Normal Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ††Hafif Kilolu grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$, ** Obez grubuyla karşılaştırıldığında $p<0,05$

Tablo 3: Vücut kitle indeksi'nin predikte edilmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli lineer regresyon				Çok değişkenli lineer regresyon				
	r	Güven Aralığı		p-değeri	β	Güven Aralığı		p-değeri	Collinearity diagnostics
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır		Tolerance VIF
Yaş	0.413	0.174	0.254	<0.001*	0.351	0.127	0.208	<0.001*	0.733 1.363
Cinsiyet(Kadın)	0.086	0.024	3.110	0.046*	-0.012	-1.730	1.292	0.776	0.891 1.122
DM	0.137	1.852	7.737	0.001*	-0.031	-4.191	1.884	0.456	0.881 1.135
HT	0.193	3.343	8.394	<0.001*	0.036	-1.405	3.530	0.398	0.840 1.190
PAI	0.269	4.854	9.101	<0.001*	0.154	0.154	3.270	0.001*	0.699 1.430
MHR	0.137	83.403	30.732	0.002*	0.032	-101.236	209.803	0.493	0.701 1.426
NLR	0.125	0.384	2.086	0.005*	0.074	-0.056	1.515	0.069	0.945 1.058
CRP	0.315	0.220	0.384	<0.001*	0.235	0.134	0.227	<0.001*	0.733 1.363

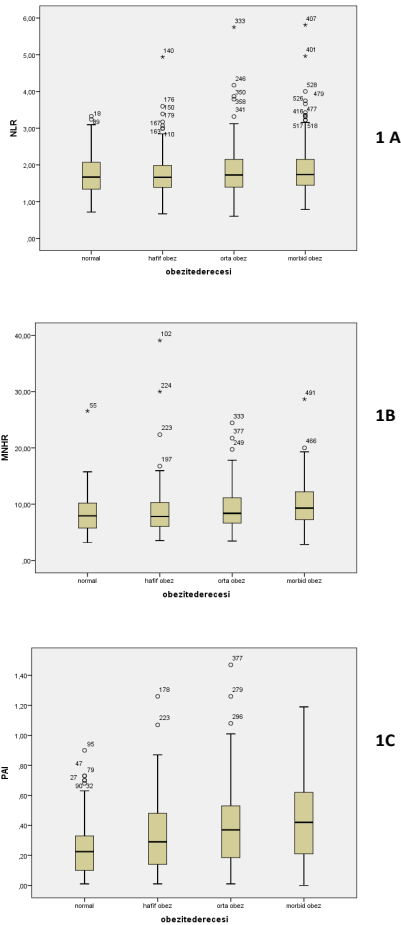
R²=0.342, F=11.157, p<0.001

PAI:Plazma aterosjenik indeks, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı,CRP:C-reaktif protein, MHR:Monosit HDL oranı, NLR:Nötrofil lenfosit oranı; tek değişkenli regresyon lineer katsayısı, β;çok değişkenli lineer regresyon katsayısı
*p değeri <0.05 istatistiksel anlamlılıktadır.

Analiz sonucunda regresyon denklemi aşağıdaki gibi saptanmıştır:

$$VKI=19.763+(0.351xYaş)+(0.154xPAI)+(0.235xCRP)$$

Obezite grupları arasında NLR ve MHR'nin değişmediği ancak PAI'lerinin obezite derecesi ile arttığı gözlemlendi (**Şekil 1**).



NLR:Nötrofil lenfosit oranı, MNHR:Monosit HDL oranı, PAI:Plazma aterosjenik indeks

Şekil 1: Yeni inflamatuvar ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin değerlerinin obezite grupları arasındaki boksör torbası grafiği olarak gösterimi

- A) Obezite grupları arasında NLR değerleri
B) Obezite grupları arasında MHR değerleri
C) Obezite grupları arasında PAI değerleri

TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanımlanmış kardiyovasküler hastalık ve inflamatuvar belirteçlerle obezitenin ilişkisini araştırmayı hedefledik. Araştırmamız neticesinde kardiyovasküler riski gösteren NLR, MHR, PAI gibi yeni tanımlanmış markerların obezite derecesiyle korele arttığını saptadık. Bunun dışında CRP, ferritin, nötrofil gibi akut inflamasyon belirteçlerinde de artış gördük. VKİ arttıkça HDL-K düşmekte, LDL-K ve trigliserid artmaktaydı.

Coronavirus 19 hastalığı, kanser, koroner arter hastalığı gibi durumlarda şiddetli inflamasyon durumlarında NLR iyi bir ön gördürücü olarak saptanmıştır. Ancak literatürde obezite ile inflamatuvar markerları değerlendiren bazı çalışmalarda NLR anlamlı artış göstermiştir (2 - 4). Ancak kimi çalışmalarda bu artış anlamlı kimisinde anlamlılığa ulaşmamıştır (3, 5). Çalışmamızda NLR ile VKİ arasında zayıf korelasyon saptansa da regresyon analizinde predikte edici olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi, bizim hasta grubumuzun ek kronik hastalık yükünün az olduğu daha genç hastalardan oluşması olabilir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak çoğu obezite çalışmasında lenfosit oranlarının arttığı gösterilmiştir (2, 5, 6). NLR artışının biyolojik temelini baktığımızda adipoz dokuların hipertrofisi sonrası immun cevapta ilk önce lenfosit artmaktadır (7) sonrasında lenfositler; TNF-alfa, IL-6, IL-1, IL-8, and adipokinler (leptin, resistin, and visfatin) gibi sitokinler üreterek monositlerin adipoz dokuya alınmasına ve nötrofil sayısının artışına aracılık etmektedirler (8). Böylece kilo alımıyla beraber inflamasyonun erken fazında hem nötrofillerde hem de lenfositlerde artış meydana gelir.

Çalışmamızda da obezlerdeki akut inflamasyon göstergesi CRP ve ferritin artışı bu durumu desteklemektedir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak obezite ile nötrofil sayısı arasındaki korelasyon daha önce pek çok çalışmada gösterilmiştir (9 - 12). Akut inflamasyon fazında IL-6, CRP oluşumunu provoke eder ve makrofaj uyarımına neden olabilir (8). Artmış makrofaj cevabı da bozulmuş açlık glukozunda ve insülin direncinde artışa neden olabilir (2, 13). Bizim araştırmamızda da obez hasta grubunda diyabet sıklığı artmadığı halde yüksek açlık kan glukozu

ve insülin düzeyi gözlemlendi. Önceki çalışmalarda NLR ile VKİ arasında korelasyon diyabetlilerde de gözlenmesine rağmen diyabetik olmayan obezlerin değerlendirmelerinde NLR de anlamlı yükselme görülmemiştir (2, 14, 15). Bizim sonuçlarımızdaki NLR'nin anlamlılığa ulaşmayan artışı çalışma grubumuzun diyabet sıklığının nispeten düşük olmasından kaynaklanabilir.

Düşük şiddetli inflamasyonda, monositler aktif ve olarak bir kısmı lipid-yüklü makrofajlara dönüşmektedir (16). Böylece monosit ve makrofajlar, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu veya progresyonu tetiklemiş olurlar. Johnsen ve ark.larının çalışmasında, monosit artışının önceden plağı-olmayan arterlerde plak gelişimine prediktör olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca ateroskleroz gelişiminde HDL'nin monosit aktivasyonu ve inflamasyon üzerinde etkili olduğuna dair yeni yapılmış birçok çalışma vardır (18, 19).

Bundan başka, HDL endotel üzerinde de nitrik oksit üretimini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiş, anti-inflamatuar molekül olduğu tespit edilmiştir (20). Monosit ve HDL parametrelerinin, inflamasyonun dolaylı göstergesi olduğu düşünülebilir (21). Bizim çalışmamızda obezite derecesi arttıkça MHR korele olarak artmıştır.

Obezite gibi proinflamatuvar zeminde MHR'nin artması beklenen bir sonuçtur. Ancak, çalışmamızda VKİ ile MHR artsa da regresyon analizinde obezite için prediktör değerine ulaşamamıştır.

Plazma aterosjenik indeks, kardiyovasküler hastalık riskini ve dislipidemiye iyi yansıtan yeni kullanılmaya başlayan bir indekstir (25). PAI'i, temel olarak TG'in HDL'e logaritmik oranı ile hesaplanmaktadır. Koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom gibi major kardiyovasküler ölüm sebebi olan hastalıklarda PAI kuvvetli prediktör olarak gösterilmiştir (22 - 25). Ayrıca obezite ve PAI arasındaki ilişki, şimdiye kadar sadece tek bir kayıt çalışmasında incelenmiş ve kuvvetli ilişki göstermiştir (26). Bizim hasta popülasyonumuzda da bu çalışmayla uyumlu olarak obezite arttıkça PAI anlamlı arttı. Bunun nedeni; vücut yağ dokusunda adipositlerin yanında depolanan büyük miktarda trigliserid ve serbest kolesterol obezite artışıyla beraber, dolaşıma katılması olabilir. Böylece serbest dolaşımdaki kan TG düzeyi, hepatik lipoprotein lipaz aktivitesini

baskılar. Bu enzim baskılandıkça dolaşımdaki HDL düşmeye başlar. Bu durum, ateroskleroze eğilim yarattığı gibi PAI'nin de artmasına neden olabilir. Dislipidemi ve obezite arasındaki ilişki bu mekanizmayla açıklanabilir (26).

VKİ ile yapılan lineer regresyon analizinde CRP, yaş, PAI değişkenler bağımsız prediktör olarak saptandı. Ancak NLR ve MHR ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. İleriki daha geniş kayıt çalışmalarıyla tekrar test edilebilir. Zira, bizim çalışmamızda MHR ve NLR obezite ile artmış ancak istatistiksel ve klinik anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sonuç olarak, obez hastalarda NLR, MHR, PAI gibi yeni tanımlanmış belirteçler araştırılmış, PAI ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Obezitenin kontrol ve takibinde birinci basamak önemli görev üstlenmektedir. Çalışmamız, birinci basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olup bu kuruluşlara başvuran obez hasta profiline de ışık tutmaktadır. PAI belirteci, ek test ve maliyet oluşturmadan laboratuvar sonuç değerlendirme formunda yer alarak, birinci basamak hekimlerinin obez hastalarda kardiyovasküler risk tayinine katkı sunabilir.

Bu bulgularımız, ileriki çalışmalarla desteklenerek obezite takibinde hipolipidemik ilaçların tedavisi planına dahil edilmesinde rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(2):105-14.
2. Atmaca HU, Akbaş F, Ökten İN, et al. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity? *IMJ*. 2014;15(4):216-220
3. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan A, et al. 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*. 2016;20(7):1300-6.
4. Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio in obese adolescents. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;2(2):87.
5. Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, et al. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2014;8(4):197-204.

- 6.** Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996;45(10):1435-8.
- 7.** Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014;37(4):1337-53.
- 8.** Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cellular microbiology*. 2014;16(10):1484-92.
- 9.** Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?". *American Journal of Hematology*. 2014;89(7):671-7.
- 10.** Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. *Obesity surgery*. 2006;16(3):251-7.
- 11.** Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(10):816.
- 12.** Xu X, Su S, Wang X, et al. obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):26-32.
- 13.** Hofmann MA, Schiekofer S, Kanitz M, et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1310-6.
- 14.** Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015;9(4):299-304.
- 15.** Valerius N, Eff C, Hansen N, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Medica Scandinavica*. 1982;211(6):463-7.
- 16.** Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*. 2014;222(3):R113-R27.
- 17.** Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromsø Study. *Stroke*. 2005;36(4):715-9.
- 18.** Murphy A, Chin-Dusting J, Sviridov D, et al. KJ. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(6):667-75.
- 19.** Usta A, Avci E, Bulbul CB, et al. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):34.
- 20.** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1990;1044(2):275-83.
- 21.** Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYN-TAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(4):375-83.
- 22.** Shen S-W, Lu Y, Li F, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):11.
- 23.** Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015;29:240.
- 24.** Shen S, Lu Y, Qi H, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine*. 2016;95(24):1-7.
- 25.** Onat A, Can G, Kaya H, et al. "Atherogenic index of plasma"(log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(2):89-98.
- 26.** Zhu X, Yu L, Zhou H, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):1-6.