




AKUT FAZ GÖSTERGELERİ NORMAL OLAN OBEZLERDE, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, LENFOSİT/PLATELET ORANI VE FERRİTİN, İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR? ARE NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, LYMPHOCYTE/PLATELET RATIO, AND FERRITIN ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE IN OBESE WITH NORMAL ACUTE PHASE INDICATORS?

 HATİCE HAMARAT

Eskisehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Eskisehir, Türkiye

ÖZET

Giriş: Obezite, inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyan proinflamatuvar bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı kilo fazlalığı olan hastalarda obezitenin pratikte sık kullanılmayan inflamasyon göstergeleri ile insülin direnci ilişkisini incelemektir.

Yöntemler: Dahiliye Kliniğine kilo fazlalığı nedeniyle başvuran 18 yaşından büyük, akut faz değerleri normal aralıkta olan 150 hasta ile kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılımcılar obezitesine göre dört gruba (G1, G2, G3, G4) ayrılarak insülin direnci (HOMA-IR), inflamatuvar belirteçlerden nötrofil lenfosit oranı (NLO), lenfosit platelet oranı (LPO) ve ferritin analiz edilmiştir.

Bulgular: G4 grubunda tüm kronik hastalıklar daha fazla saptandı. Özellikle HT, hipotiroidi birlikteliği anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,05$). Kilo artışı ile HOMA-IR ($3,9 \pm 2,2$), ferritin $32(3-225)$ ve NLO (1,8) artmaktadır.

Sonuç: Bu durum obeziteden kronik hastalıklara giden süreçte inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, İnsülin Direnci, İnflamasyon

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a pro-inflammatory process that stimulates the release of inflammatory mediators. The aim of study is to investigate the relationship between insulin resistance and inflammation indicators of obesity, which are not often used in practice, in patients with excess weight.

Methods: We conducted a cross-sectional study on 150 patients aged 18 years and older, whose acute phase values were within normal range and were admitted to the Internal Medicine Clinic due to excess weight. We divided the participants into four groups (G1, G2, G3, G4) based on obesity and insulin resistance (HOMA-IR), and analyzed inflammatory markers such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte platelet ratio (LPO) and ferritin.

Results: The results showed that all chronic diseases were more common in the G4 group. In particular, there was a significant difference ($p < 0.05$) in the association between HT and hypothyroidism. Weight gain led to an increase in HOMA-IR (3.9 ± 2.2), Ferritin levels (32 ; range $3-225$), and NLO (1.8).

Conclusion: This could serve as an inflammation indicator for the transition from obesity to chronic diseases.

Keywords: Obesity, Insulin Resistance, Inflammation.

Sorumlu yazar: Hatice Hamarat

E-posta: hknal@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-8694-5686

Gönderim tarihi: 10.08.2023 **Kabul tarihi:** 18.08.2023

Atıf: Hamarat H. Akut Faz Göstergeleri Normal Olan Obezlerde, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Lenfosit/Platelet Oranı Ve Ferritin, İnsülin Direnci İle İlişkili Midir? Eskisehir Med J. 2023; 4(supp): 175-179. doi: 10.48176/esmj.2023.129.

GİRİŞ

Obezite tüm dünyada küresel bir sağlık sorunudur.2016 yılında 18 yaş üstü yetişkinlerin %39'unun fazla kilolu, %13'ünün ise obez olduğu açıklanmıştır (1). İnsülin direnci (İD), Diyabetes Mellitus (DM) başta olmak üzere birçok hastalık için risk haline gelmiştir. Son 20 yılda, obezitenin yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer, pankreas adacığı, bağırsak ve hatta beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (2-4). Hem doğal hem adaptif bağışıklık hücreleri,obezite ile İD ve DM arasında bir inflamasyon köprüsü oluşturmaktadır (2-4). Obeziteye bağlı inflamasyonun ilk kanıtı, adipoz dokuda (AD) yüksek Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF α) elde edilmiş olmasıdır (5). İnflamasyon ve insülin direnci bir kez başladıktan sonra birbirini şiddetlendirebilir. AD iltihabı, adipositlerde insülin sinyali ve metabolizması üzerindeki inflamatuvar hücrelerin/moleküllerin otokrin etkileri ve AD tarafından salgılanan inflamatuvar moleküllerin (adipokinler olarak bilinir) diğer dokularda, iskelet kası ve karaciğerdeki insülin duyarlılığı üzerindeki endokrin etkileri yoluyla lokal ve sistemik insülin direncine katkıda bulunabilir (2,6,7). Tam kan sayımında (CBC) ölçülen toplam nötrofillerin lenfositlere bölünmesiyle elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve lenfositlerin platelet sayısına bölünmesiyle elde edilen lenfosit-platelet oranı (LPO) , enflamasyonun tanısal ve prognostik bir belirteci olarak kabul edilir. NLO'nun DM, İD ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (8-10). Demir durumunun yaygın olarak bilinen bir belirteci olan serum ferritini de inflamasyonun bir göstergesidir. Demir homeostazının ana yöneticisi, yüksek ferritin rezervlerine yanıt olarak birincil olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir peptit olan hepsidindir (11). Hiperferritinemi, İD ve DM'yi kötüleştirdiği için hepsidinin ferritin ile ilişkisi önemlidir (11,12). Bu çalışma, pratikte sık kullanılan akut faz laboratuvar değerleri normal olan kilolu hastalarda İD ve obezitenin NLO, LPO ve serum ferritin ile ilişkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran,18 yaş üstü, toplam 150 hastanın dahil edildiği tek merkezli kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya vücudunun herhangi bir yerinde aktif enfeksiyonu olup C-Reaktif Protein (CRP) değeri, sedimentasyon değeri ve lökosit değeri yüksek saptanan hastalar, altı ay boyunca demir veya vitamin preparatları alan, bozulmuş serum kreatinini olan böbrek yetmezliği olan hastalar akut veya kronik enfeksiyonlar geçiren hastalar, DM tanısı olan hastalar, ikincil DM'ü olan hastalar dahil edilmedi. Hastaların tıbbi kayıtlarından demografik, klinik, laboratuvar verileri, kronik hastalıkları, boy ve kilo ölçümleri elde edildi. İnsülin direnci için homeostaz modeli (HOMA-IR) (insulin x glukoz / 405) formülü ile hesaplandı. Kan tetkiklerinden nötrofil sayısı, lenfosit sayısı

Tablo 1. Çalışma popülasyonun özellikleri.

	G1 N=3 2	G2 N=45	G3 N=40	G4 N=33	P*
Yaş(yıl) (ortalama±SD)	26± 9	32±10	38±11	45±12	P=0,01
Boy(cm) (ortalama±SD)	165 ±9	168±9	159±6	157±26	P=0,49
Kilo(kg) (ortalama±SD)	75± 8	87±9	94±9	110±10	P=0,00
VKİ (ortalama±SD)	28± 2	32±1	37±2	43±3	P=0,00
Hipertansiyon ve Hipotiroidi %(N)	%0 ,0	%0,0	%2,5 (1)	%12,5 (4)	P<0,05
Hipertansiyon ve DM %(N)	%0 ,0	%0,0	%0,0	%3,1 (1)	P>0,05
HT, DM, Hipotiroidi %(N)	%0 ,0	%0,0	%0,0	%3,1 (1)	P>0,05
İlaç Kullanımı Yok %(N)	%9 3,8 (30)	%91,1 (41)	%85,0 (34)	%65,6 (22)	P>0,05
Angiotensin Reseptör Blokör (ARB) %(N)	%0 ,0	%0,0	%5,0 (2)	%9,4 (3)	P>0,05

*: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.

bölünerek NLO, lenfositlerin platelet sayısına bölünmesiyle LPO oranı hesaplandı. Vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlık (kg)/boy(m²) formülü ile hesaplandı. Hastalar, VKİ'ne göre fazla kilolu (25-29,9) grup 1(G1), hafif obez (30- 34,9) grup 2(G2), orta derecede obez(35-39,9) grup 3(G3) ve morbid obez(40 ve üzeri) grup 4 (G4) olarak dört gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Sosyodemografik ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılarak ifade edildi. Normallik testi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım verileri karşılaştırmak için One way ANOVA testi, normal dağılmayan verileri karşılaştırmak için Kruskal Wallis

Tablo 2. Çalışma grubunun laboratuvar özellikleri.

	G1 N(%)	G2 N(%)	G3 N(%)	G4 N(%)	P *
Açlık Kan Şekeri(mg/dL) (ortanca, min-max)	93(76-122)	99(81-134)	104(85-232)	105(81-157)	P=0,019
Tokluk Kan Şekeri(mg/dL) (ortanca,min-max)	93(76-189)	114(52-224)	124(73-413)	126(80-202)	P=0,031
Açlık İnsülin (±SD)	10±5	14±13	14±5	14±8	P=0,151
HbA1C (±SD)	6±0,2	6±0,4	6±0,7	6±0,4	P=0,014
BUN (ortanca, min-max)	11(7-21)	11(7-20)	12(8-18)	13(7-24)	P=0,046
Kreatinin (ortanca, min-max)	0,7(0,4-1,1)	0,6(0,3-1,2)	0,6(0,5-1,1)	0,7(0,4-1,2)	P=0,429
Ürik Asit (ortanca, min-max)	5(4-14)	5(3-11)	6(3-8)	6(4-9)	P=0,100
Trigliserit (mg/dL) (ortanca, min-max)	130(48-355)	137(50-358)	185(59-836)	161(51-619)	P=0,083
HDL (mg/dL) (ortanca, min-max)	50(31-68)	47(34-81)	45(13-87)	44(27-65)	P=0,257
LDL(mg/dL) (ortanca, min-max)	121(70-216)	118(18-184)	131(53-219)	128(49-207)	P=0,257
ALT (ortanca, min-max)	17(6-41)	22(9-78)	23(10-58)	22(9-52)	P=0,233
TSH (mIU/L) (ortalama±SD)	2,6±1,2	1,9±1,1	2,5±1,3	2,7±1,5	P=0,035
Hb (ortalama±SD)	14±1	13±1	14±1	13±1	P=0,465
Hct (ortalama±SD)	40±3	39±6	41±3	41±4	P=0,248
Ferritin (mg/dL) (ortanca,min-max)	27(5-128)	32(4-300)	30(3-129)	32(3-225)	P=0,916
Homa IR (±SD)	2,3±1,2	3,5±4	3,5±1,5	3,9±2,2	P=0,126
NLO	1,7	1,6	1,7	1,8	P=0,671
LPO	0,009	0,08	0,09	0,09	P=0,250

HOMA-IR: İnsülin direnci homeostaz modeli, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein,HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein , TSH:Tiroid stimulan hormon, NLR:Nötrofil lenfosit oranı, LPR:Lenfosit Platelet Oranı, SD:Standart sapma

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

testi kullanıldı. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analiz için IBM SPSS Statistics 25 yazılımı kullanıldı.

Çalışma uygun bir Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından E-119301-25403353-050.99 sayı ve 207 numaralı karar ile Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygunluk açısından onaylandı. Yazılı bilgilendirilmiş onam tüm hasta(lar)dan veya yasal olarak yetkili bir temsilcisinden anonimleştirilmiş bilgilerinin bu makalede yayınlanması için alınmıştır.

BULGULAR

150 hasta çalışmaya dahil edildi. 143 kadın (%95,3),7 erkek (%4,7) hasta vardı. Yaş ortanca değeri,kadınlarda 35 yıl (18-62 yıl), erkeklerde 33 yıl (19-60 yıl) idi (p>0,05). VKİ arttıkça yaş ortalaması da artmaktaydı (p=0,01). G4 grubunda tüm kronik hastalıklar daha fazla saptandı. Özellikle hipertansiyon (HT), hipotiroidi birlikteliği anlamlı olarak farklıydı (p<0,05). Anjiotensin reseptör blokör ve levotiroksin sodyum kullanımı G3 ve G4 gruplarda belirgin fazlaydı. Çalışma popülasyonunun özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

VKİ arttıkça açlık ve tokluk kan şekeri düzeyi artmaktaydı ve G1 ile G4 arasında anlamlı fark vardı.Açlık insülin seviyeleri G1 dışında ki gruplarda benzerdi. HOMA-IR,ferritin ve NLO tüm gruplarda VKİ ile orantılı olarak artmakta idi. LPO ise sadece G1 grubunda diğerlerinden daha düşüktü. Çalışma popülasyonunun VKİ sınıflamasına göre laboratuvar özellikleri tablo 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda bir çok kronik hastalık, kronik inflamasyonla ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalar inflamasyonu saptamaya yönelik olup, bu sayede hastalığın teşhis ve tedavisine katkı sunmayı hedeflemektedir. Obezite, İD ve inflamasyon ile yapılan bir çok çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda inflamasyon, akut faz göstergelerinden CRP, lökosit, albümin gibi değerlerle ölçülmüş ya da pratikte sık kullanamayacağımız özel laboratuvar kiti gerektiren İnterlökinler, tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerle değerlendirilmiştir (13). Bizim bu çalışmada amacımız, hastanın herhangi bir enfeksiyon bulgusu yokken, akut faz değerleri normal iken özel laboratuvar kiti gerektirmeyen yollarla insülin direnci ve obeziteyi belirleyebilmemiz sorusuna cevap aramaktır. Çalışmamızda hastaların VKİ arttıkça açlık kan şekeri düzeyi ve HOMA-IR seviyesinin arttığını gördük. Aynı şekilde bu hastalarda ferritin düzeyi ve NLO VKİ ile orantılı olarak artmaktaydı. LPO değerinde ise

değişim saptanmadı. Serum ferritini ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasında ki ilişki bir çok çalışmada incelenmiştir. Serum demiri, oksidatif solunumda adenosin trifosfatın (ATP) üretilmesi bölümü de dahil olmak üzere vücut metabolizması sürecinde hayati derecede önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, serum demiri yüksek olduğunda, çeşitli enzimlerin aktivitesi üzerinde olumsuz bir etkiye de sahiptir (14). 2018 yılında Çin'de erkek ve postmenapozal kadınlarda, ferritin ve İR arasında ki ilişkiyi irdeleyen çalışmada, ferritin seviyelerinin İD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Obezite, nötrofil, monosit ve lenfosit sayısındaki değişikliklerin yanı sıra düşük T lenfosit hücresi ve B lenfosit hücresi kaynaklı proliferasyon ile ilişkili aşırı vücut yağı durumudur ve bağışıklık fonksiyonunda genel bir azalmaya yol açar (16). İmmün disfonksiyonun İD ve inflamasyon gibi obezite ile ilişkili belirtilere önemli bir katkıda bulunduğu söylenebilir. 2022 yılında yapılan benzer bir çalışmada metabolik sendromlu erkek hastalarda İD ile ferritin ve NLO oranları anlamlı olarak korele bulunmuştur (17). Bu sonuçlar bizim çalışmamızı da destekler niteliktedir. Obez tip 2 DM'lu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada NLO'nun Tip 2 DM'u tahmin etmede duyarlı olduğu ortaya çıkmıştır (18).

Çalışmamızda VKİ arttıkça kronik hastalık görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu da inflamasyon arttıkça gelişebilecek kronik hastalık oranının artacağını göstermektedir. Amacımız kilo artışı olan hastalarda obeziteye giden yolda oluşan inflamasyonu ve İD erken dönemde tespit ederek, gelişebilecek metabolik ve kardiyak hastalıklardan korunmayı sağlamaktır.

SONUÇ

Çalışma sonuçları dahiliye polikliniklerine çok sayıda başvuran kilo fazlalığı olan hastaların yönetiminde faydalı olabilir. Özellikle obezitesi olduğu halde tespit edilen herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda, vücutlarında ki inflamatuvar süreç, her hastane laboratuvarında çalışılan ferritin ve tam kan sayımında ölçülen toplam nötrofillerin lenfositlere bölünmesiyle elde edilen değer ile tespit edilebilir. Bu tek merkezli çalışma klinisyene pratik ve kolay bir bakış açısı sunar.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-119301-25403353-050.99 sayı ve 207 numaralı karar ile Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygunluk açısından onaylandı.

Bilgilendirilmiş Onam: Yazılı bilgilendirilmiş onam tüm hasta(lar)dan veya yasal olarak yetkili bir temsilcisinden anonimleştirilmiş bilgilerinin bu makalede yayınlanması için alınmıştır.

Yazarlık Katkısı: Fikir/Kavram, Tasarım/Dizayn, Denetleme/Danışmanlık, Veri Toplama ve/veya işleme ve/veya Yorum, Literatür Taraması, Makalenin Yazımı, İnceleme: HH.

Çıkar çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Kaynaklar: Çalışmayı detekleyen fon /Finans yoktur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; 2021.
2. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017; 127: 43-54.
3. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endoc*. 2016; 12: 15-28.
4. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017; 127:5-13.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259:87-91.
6. Bayram Z, Özdem SS. Yeni Adipositokinlerin Vasküler Kontraktilite ve İnflamatuvar Yanıtlar Üzerine Etkileri. *Akd Med J*. 2017; 2: 65-9.
7. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012; 148:852-71.
8. Lou M, Luo P, Tang R et al. Relationship between neutrophil lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endoc Dis*. 2015; 15:9.
9. Surendar J, Indulekha K, Mohan V, Pradeepa R. Association of neutrophil lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). *J Diabetes Complications*. 2016; 30:1525-9.
10. Martinez-Urbistondo D, Beltran A, Belouqui O, Huerta A. The neutrophil-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrología*. 2016; 36:397-403.
11. Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, Aregbesola A, Tuomainen TP. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6:978-82.
12. Wang H, Li H, Jiang X, Shi W, Shen Z, Li M. Hepcidin is directly regulated by insulin and plays an important role in iron overload in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2014; 63:1506-18.
13. Adar SD, D'Souza J, Mendelsohn-Victor K et. al. Markers of inflammation and coagulation after long-term exposure to coarse particulate matter: a cross-sectional

- analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Environ Health Perspect.* 2015; 123: 541-8.
14. Vardanyan Z, Trchounian A. Fe(III) and Fe(II) ions different effects on *Enterococcus hirae* cell growth and membrane-associated ATPase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 417: 541-5.
15. Hui Ma , Lin H., Yu Hu, et al. Serum ferritin levels are associated with insulin resistance in Chinese men and post-menopausal women: the Shanghai Changfeng study. *Br J Nutr.* 2018; 120: 863-71.
16. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obesity Reviews.* 2001; 2:131-40.
17. Zafar U, Ali Z, Khaliq S, Lone KP. Correlation of insulin resistance with neutrophil to lymphocyte ratio and serum ferritin in male patients of metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2022; 72: 696-701.
18. 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 Metab Syndr.* 2015; 9:299-304.



Bu eser Creative Commons Atınlı-GayriTicari-Türetilmez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.