



## Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2020;(3):686-693 // doi 10.5505/amj.2020.24381

# OBEZ KADINLARDA KİLO KAYBI İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERDE GERİLEME OLUYOR MU? OBEZİTE POLİKLİNİĞİ ALTI AY SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI

## IS THERE A DECLINE IN INFLAMMATORY MARKERS WITH WEIGHT LOSS IN OBESE WOMEN? OBESITY OUTPATIENT CLINIC SIX-MONTH FOLLOW-UP RESULTS

 Kağan Güngör<sup>1</sup>,  Onder Bulut<sup>2</sup>,  Bülent Can<sup>1</sup>,  Serkan Öztürk<sup>2</sup>,  
 Mehmet Sargin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bilim Dalı

**Yazışma Adresi / Correspondence:**  
Kağan Güngör (e-posta: kagang@msn.com)

Geliş Tarihi: 28.04.2020 // Kabul Tarihi: 18.06.2020



## Öz

**Amaç:** Çalışmamızın amacı yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo veren hastalarda obezitenin inflamasyon belirtici olan Nötrofil/ Lenfosit Oranındaki (NLO) değişimi belirlemektir.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamız obezite polikliniğimizde izlenen ve 6 ay süreli yaşam tarzı değişiklikleri ile anlamlı kilo veren 74 obez kadın hasta ile yapıldı. Akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı ve diyabeti olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların boy, kilo, beden kütle indeksi (BKI), total vücut yağ kilosu, gövde yağ kilosu, başlangıç ve 6 ay kiloları ve kilo verme oranları gibi klinik verileri ile CRP, hemogram, nötrofil lenfosit oranı (NLO), C-peptid ve HOMA-IR gibi laboratuvar sonuçları obezite kliniğimiz dosyalarından retrospektif olarak alındı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 49,24±9,89 yıl olan hastaların çalışma başlangıcında kilo ve BKI değerleri sırası ile 95,44 ±15,60 kg ve 37,75±5,74 kg/m<sup>2</sup> iken altıncı ayın sonunda 87,99±15,70 kg ve 34,78±5,78 kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Hastaların çalışma başlangıcında açlık plazma insülin ortalama değeri 12,96 uU/ml iken altıncı ayda 9,19 uU/ml düzeyine(p=0,015), açlık plazma c-peptid düzeyleri 2,74 ng/ml iken altıncı ayda 2,29 ng/ml değerine(p=0,021) ve HOMA-IR ortalama düzeyleri 3,31 iken altıncı ayda 2,03 değerine gerilemişti. Hastaların başlangıç ve altıncı aydaki NLO değerleri sırası ile 1,79±0,79 ve 1,53±0,53 mm<sup>3</sup> bulundu (p=0,004). Başlangıç ve altıncı ay CRP değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı(p=0,586).

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda obez kadınlarda yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı sağlandığında insülin direncinde azalmayla birlikte NLO değerinde anlamlı düşme olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Yaşam tarzı değişiklikleri, Kilo kaybı, İnflamasyon, NLO

## Abstract

**Objectives:** The aim of our study is to determine the change in the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), which is an inflammatory marker of obesity in patients who lose weight with lifestyle changes.

**Materials and Methods:** Our study was conducted with 74 obese female patients who significantly lost weight with six-month lifestyle changes in the obesity outpatient clinic. Patients with acute or chronic inflammatory disease and diabetes were excluded from the study. Clinical data, anthropometric measurements, and laboratory results were collected from the patients' files retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients was 49.24±9.89 years. Weight and BMI values of the patients at the beginning of the study were 95.44 ±15.60 kg and 37.75±5.74 kg/m<sup>2</sup> and at the end of the sixth month 87.99±15.70 kg and 34.78±5.78 kg / m<sup>2</sup> respectively. The fasting plasma insulin, C-peptide levels, and HOMA of the patients the beginning and at the sixth month of the study were 12.96 uU/ml and 9.19 uU/ml (p = 0.015) and 2.74 ng/ml to 2.29 ng/ml and 3.31 to 2.03 respectively (p = 0.021). The NLR values of the patients who lost weight decreased significantly compared to baseline values (p = 0.004). There was no significant difference between baseline and sixth month CRP values (p = 0.586).

**Conclusion:** Discussion and conclusion: As a result, it was found that there was a significant decrease in NLR value together with a decrease in insulin resistance when weight loss was achieved with lifestyle changes in obese women.

**Keywords:** Obesity, Lifestyle management, Weight loss, Inflammation, NLR

## Giriş

Obezite hem prevalansının hızla artması hem de neden olduğu mortalite ve morbidite nedeni ile günümüzün en önemli hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılı istatistiklerine göre erişkin dünya nüfusunun 1,9 milyarı kilolu ve 650 milyonu obezdir. 1975-2016 yılları arasında dünyada obezite prevalansı 3 kat artmıştır. 2016 verilerine göre dünya nüfusunun %39 u kilolu ve %13 ü obezdir.<sup>1</sup> Ülkemizde de 1998 yılında Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması I (TURDEP I) verilerine göre obezite prevalansı kadınlarda %30 ve erkeklerde %13 ve genelde %22.3 iken 2010 yılında TURDEP II verilerine göre kadınlarda %44 erkeklerde %27 ve genelde %31.2 ye ulaşmıştır. TURDEP I ve II arasında geçen 12 yıllık sürede obezite prevalansı kadınlarda %34 ve erkeklerde %107 artış göstermiştir.<sup>2,3</sup>

Obezlerde total lökosit sayısı normal aralık içinde kalsa bile artmaktadır. Ayrıca total lökosit sayısının insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk belirteci olduğunu gösterilmiştir.<sup>4-6</sup> Total lökosit sayısını etkileyebilen yaş, cinsiyet, ırk, sigara ve egzersiz gibi çok sayıda genetik ve çevresel değişkenin bulunması total lökosit sayısının bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılmasının önündeki engeldir. Bu nedenle de obezitede adiposit disfonksiyonunu ve inflamasyonu göstermek için total lökosit sayısının yerine nötrofil sayısının kullanılması da önerilmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ise obezitede inflamasyonu göstermekte son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni, kolay ve pratik bir belirteçtir.<sup>7</sup>

Obezite subklinik kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızdaki hipotezimiz kilo veren obez hastalarda kilo kaybının subklinik kronik inflamasyonda azalmaya yol açabileceği ve bunun NLO da azalma ile değerlendirilebileceğidir. Hipotezimizi doğrulamak için obezite polikliniğimizde takip edilen ve 6 aylık takipleri sonunda anlamlı ölçüde kilo veren hastalarda başlangıç ve 6 ay sonundaki NLO değerlerini karşılaştırdık.

## Materyal ve Metot

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite polikliniğine ardışık olarak başvuran, altı aylık takiplerinin tamamlayarak anlamlı kilo veren toplam 74 obez kadın hastada yapıldı. Anlamlı kilo kaybı başlangıç ağırlığının %5'i kadar kilo vermek olarak kabul edildi. Hastalara sağlık durumları, ek hastalıkları ve BKİ değerlerine göre kişiselleştirilmiş standart beslenme önerileri yapıldı. Egzersiz hastaların yaşları, ek hastalıkları ve fiziksel durumları gözetilerek standart bir formla ve haftada en az 5 günden az olmamak üzere önerilmiştir. Hastaların diyet ve egzersize uyumları egzersiz ve beslenme günlükleri ile değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri obezite polikliniği dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Obezite polikliniğimizde hasta kilo ve yağ ölçümleri TANİTA cihazı kullanılarak yapılmakta ve ölçümleri hasta dosyalarında saklanmaktadır. Hastaların boy, başlangıç ve altıncı ay ağırlıkları,

total vücut yağ ağırlıkları ve gövde yağ ağırlıkları obezite polikliniği hasta dosyalarından alındı. Hastaların kilo verme yüzdeleri başlangıç ve altıncı ay kiloları kullanılarak hesaplandı. Beden kütle indeksi (BKI) değerleri hastaların kilogram cinsinden ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek bulundu. Çalışmada kullanılan hemogram, CRP, c-peptid ve insülin glukoz değerleri yine hasta dosyalarından retrospektif olarak toplandı. NLO değeri hemogramda yer alan nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplandı. İnsülin direncini değerlendirmede kullandığımız HOMA-IR düzeyinin hesabında ise açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülin değeri kullanıldı.  $(\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz}(\text{mmol/l}) \times \text{Açlık insülin}(\text{mU/l}) / 22,5$

#### *İstatistiksel değerlendirme*

Çalışmamızın istatistiksel analizlerinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) Version 22.0 (SPSS inc. Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Deskriptif analizler sonrasında bağımsız parametrik değişkenlerin ilk geliş ve altıncı aydaki verilerinin ortalamalarının arasında fark T-Test kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### *Etik onay*

28.08.2019 tarihinde 2019/0336 numara ile Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurulundan retrospektif hasta dosyalarından hasta verileri toplamak için Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun izin alındı.

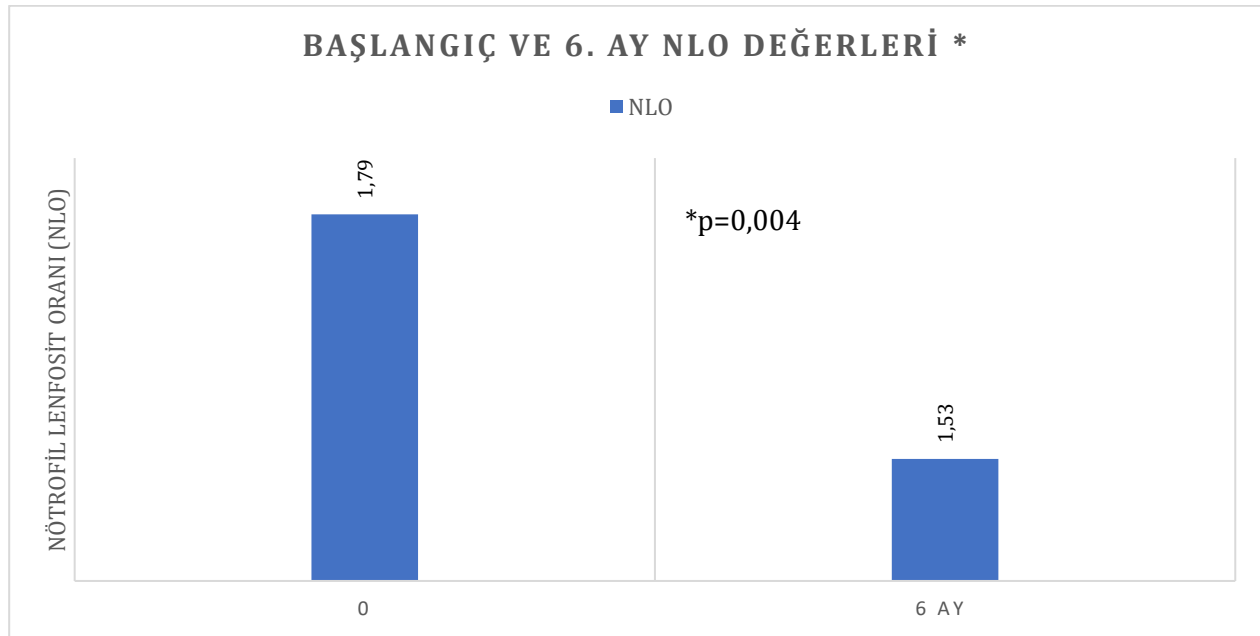
## **Bulgular**

Çalışmamıza alınan 74 obez kadın hastamızın yaş ortalaması  $49,24 \pm 9,89$  yılıdır. Hastalarımıza yaşam tarzı değişiklikleri uygulandıktan sonraki altıncı ayda ağırlık, BKI ile laboratuvar verileri olan serum insülin ve c-peptid düzeyleri ile HOMA-IR değerleri istatistiksel anlamlı olarak azalmıştı. Yaşam tarzı değişiklikleri ile anlamlı kilo kaybı olması, serum insülin ve c-peptid düzeyleri ile HOMA-IR değerlerinde azalmaya rağmen serum CRP düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 1). Serum CRP düzeylerinde kilo kaybı ile azalma görülmemekteyken NLO değeri yaşam tarzı değişiklikleri uygulandıktan sonra 6. ayda belirgin şekilde istatistiksel anlamlı azalma göstermekteydi (Şekil 1).



**Tablo 1.** Başlangıç ve 6. Ayda klinik ve laboratuvar verileri

	Başlangıç	Altıncı ay	p
Ağırlık (kilogram)	95,44 ±15,60	87,99±15,70	0,001
BKI kg/m <sup>2</sup>	37,75±5,74	34,78±5,78	0,001
İnsülin Uu/ML	12,96	9,19	0,015
C-peptid ng/ml	2,74	2,29	0,021
HOMA-IR	3,31	2,03	0,007
CRP mg/dl	0,57	0,52	0,586



**Şekil 1.** Nötrofil/Lenfosit oranı

## Tartışma

Obezite insan vücudunda yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanmaktadır. Yağ dokusu işlevi sadece enerji depolama olan inert bir doku değildir. Yağ dokusu metabolik homoestasisde aktif ve önemli görevleri olan organizmanın en büyük endokrin organı kabul edilmektedir. Yağ dokusu aktif fonksiyonel pleiotropik özelliklerini kısaca adipokin olarak isimlendirdiğimiz çok sayıda hormon, sitokin, ekstraselüler matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve vazoaaktif faktörleri sentez ve sekrete ederek göstermektedir. Obezite ve özellikle abdominal obezite durumunda artmış viseral yağ dokusu adipoz doku disfonksiyonuna yol açmaktadır. Obezite ile ilişkili komorbiditelerin fizyopatolojisi adipoz doku disfonksiyonu ile açıklanmaktadır. Adipoz doku disfonksiyonu ise adiposit hipertrofi ve hiperplazisini, artmış inflamasyonu, bozulmuş adipokin

sekresyonu ile birlikte oluşan bozulmuş ekstraselüler matriks remodellingi ve fibrosisi içermektedir. Obezite ve obezitenin komorbiditeleri olan diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda artmış hızlanmış ateroskleroz bulunmakta ve inflamasyon ateroskleroz fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır.<sup>8</sup>

Stolarczyk ve arkadaşları metabolik ve immun sistemi iki temel yaşamsal önemli sistem olarak tanımlamışlardır. Metabolik regülasyon ve immun yanıt birbiri ile iç içe geçmiş fonksiyonları içermektedir. Yağ dokusu sadece enerji deposu bir doku olmayıp aynı zamanda önemli bir immun organdır. Adipositler ve adipoz dokuda yer alan diğer stromal hücreler ve immun hücreler sadece metabolik hormonal adipokinler salgılamazlar, aynı zamanda IL-6 ve TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri de salgılamaktadırlar. Her ne kadar obezitede inflamasyonu başlatan faktörler çok karmaşık olsa ve çok iyi bilinmese de obezitede insülin direnci inflamasyon ile başlamaktadır. İmmun yanıt, yaralanma ve doku hasarı ortaya çıktığında akut immun yanıt olarak ortaya çıkmakta, doku hasarının tamiri ve dokunun yenilenmesi için yaşamsal önemli ve yararlı bir süreçtir. Oysa inflamasyonun uzaması kronik hale gelmesi yararlı değil zararlı bir süreç olup genellikle obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklarda ortaya çıkmaktadır. Hotamışlıgil ve arkadaşları ve pek çok bilim insanı obeziteyi düşük dereceli kronik inflamasyonla seyreden metabolik bir hastalık kabul etmektedir. Bu yönü ile obezite insülin direnci, diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkilidir. Obezitedeki düşük dereceli ya da kronik inflamasyona metabolik tetiklenmiş inflamasyon ya da metaflamasyon da denmektedir.<sup>9,10</sup>

Kronik inflamasyon insülin direncini tetikleyen, insülin direnci ile birlikte ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, obezite ve kanserin zemininde bulunan en önemli metabolik bozukluktur. Adipoz dokudan salgılanan sitokinlerle tetiklenen insülin direnci hedef doku düzeyinde en çok yağ dokusunda, yağ dokusundan sonra da karaciğer ve kas dokusunda belirgindir.<sup>11</sup> Boden ve arkadaşları yüksek enerji içerikli karbonhidrat ve yağdan zengin beslenmenin adipositlerden CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  ve MCP-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgısını aktive ettiğini göstermiştir. Artan proinflamatuvar sitokinler yağ dokusunda proinflamatuvar antiinflamatuvar dengenin proinflamatuvar sitokinler lehine bozulmasına ve kronik inflamasyona yol açmaktadır.<sup>12</sup> Syauqy ve arkadaşları Tayvan' da yaşayan orta ve ileri yaşlı metabolik sendromlu hastalarda yaptığı bir başka çalışmada; kırmızı etten zengin, işlenmiş gıdalar içeren, yağdan, tuz ve şekerden zengin gıdalarla beslenen batı stili sağlıksız beslenme alışkanlıkları olan hastaların inflamatuvar parametreler olan CRP ve NLO değerlerinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir.<sup>13</sup> Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise kilolu adolesanlarda dört haftalık sağlıklı diyet ve egzersiz programı ile kilo vermenin NLO değerinde anlamlı azalmaya yol açtığı görülmüştür.<sup>14</sup> Wang ve arkadaşlarının bu sonuçları bizim çalışmamız ile benzer sonuçlara işaret etmekte yani diyet ve egzersiz yaparak yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo vermenin kronik subklinik inflamasyonu azalttığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak kilo veren obez kadın hastalarda kilo verme ile birlikte nötrofil lökosit oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli altı aylık yaşam tarzı değişiklikleri ile bile olsa sağlanmış kilo kaybı bu inflamasyon parametresini geriletebilmiştir. Diyabeti önlemeyi hedefleyen uzun süreli takip çalışmalarından biri olan Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında gerek yaşam tarzı değişiklikleri uygulamanın gerekse de metformin kullanımı gibi farmakolojik tedavilerin uygulanması ile diyabetin önlenebileceği ya da en azından geciktirilebileceği gösterilmiştir.<sup>15</sup> Gerek yaşam tarzı değişiklikleri ile gerekse de metformin ile diyabetin önlenmesi ve geciktirilmesini sağlayan bu faydanın da kronik subklinik inflamasyonun azaltılması ile ilgili olabileceği düşünülebilir.

Son zamanlarda IL-1 antagonistleri kullanarak antiinflamatuvar tedaviler uygulamanın diyabet ve metabolik sendromda yararlı olabileceği bildirilmektedir. Antiinflamatuvar tedavilerin beta hücre fonksiyonunu düzelttiği, glisemiyi iyileştirdiği, kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetersizliğinden koruduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Günümüzde tek ya da kombine şekilde antiinflamatuvar tedavi uygulamalarının metabolik sendrom ve diyabet tedavisinde yararlı olabileceğini düşündüren çalışma sonuçları bulunmaktadır.<sup>16</sup>

Sonuç olarak çalışmamızda 6 ay gibi kısa süreli yaşam tarzı değişiklikleri ile elde edilmiş kilo kaybının inflamatuvar bir belirtiç olan NLO da sağladığı azalmanın önemli ve değerli bir sonuç olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda göstermiş olduğumuz inflamatuvar parametredeki gerileme sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklik yaparak kilo vermenin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin kronik inflamasyonu azaltmada yararını ve kronik subklinik inflamasyonu azaltmanın uzun dönemli sonuçlarını değerlendirecek prospektif uzun vadeli takip çalışmalarına gerek vardır.

#### *Çıkar çatışması*

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

## Kaynaklar

1. Obesity and overweight [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Erişim Tarihi: 27.05.2020).
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80.
4. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, TataranniPA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455-61.
5. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White blood cell count and the risk for coronary artery disease in young adults. *PLoS ONE* 2012; 7: e47183.
6. Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Warnberg J, Salaverria I, et al. White blood cell counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *PLoS ONE* 2013; 8: e58354.
7. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Öztürk S, Deler MH, Sarıgüzel YC. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol*. 2015 Oct;15(10):816-22.
8. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018 Sep;48(9): e12997.
9. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Dec; 37:35-40.
10. Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006, 444:860-867.
11. Bianchi VE. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 28:21-35.
12. Boden S, Wennberg M, Van Guelpen B, Johansson I, Lindahl B, Andersson J, et al. Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a prospective population-based study. *Nutr J* 2017; 16:21.
13. Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, Chao JC. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2018; 19;17(1):106.



14. Wang R, Chen PJ, Chen WH. Diet and Exercise Improve Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Overweight Adolescents. *Int J Sports Med.* 2011; 32(12):982-6.
15. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393–403.
16. Marc Y. Donath, Daniel T. Meier, and Marianne Böni-Schnetzler. Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.* 2019; 1;40(4):1080-109.