

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARLA,
POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI OLMAYAN SAĞLIKLI
KADINLARIN BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE HORMON
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Başak SAYDAM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Ankara
2015**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARLA,
POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI OLMAYAN SAĞLIKLI
KADINLARIN BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE HORMON
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Başak SAYDAM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

Danışman öğretim üyesi

Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ

**Ankara
2015**

ONAY SAYFASI

“Polikistik over sendromu tanılı hastalarla, polikistik over sendromu tanısı olmayan sağlıklı kadınların beyin manyetik rezonans görüntülerinin karşılaştırılması, vücut kitle indeksi ve hormon düzeyleri ile ilişkilerinin belirlenmesi” başlıklı proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 06.16.2014 tarih ve KA-14018 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgisini ve bilgisini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, akademik yaklaşımı ve kişiliğini her zaman örnek aldığım tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sürecinde engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarıma minnet ve saygılarımı sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Gürkan Bozdağ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel analizinin yapılmasına yardımcı olan biyoistatistik bölümü öğretim görevlisi Dr. Anıl Dolgun'a katkı ve desteği için içtenlikle teşekkür ederim.

Manyetik rezonans görüntüleme verilerinin analizinde emeği geçen fizik mühendisi Arzu Ceylan Has'a ve biyokimyasal kitlerin çalışılmasına emek veren biyokimya teknisyeni Metin Ödevci'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmama emeği geçen İç Hastalıkları Ünitesi kan alma ünitesinin değerli hemşirelerine, Radyoloji Ünitesi başteknisyen ve teknisyenlerine, Endokrinoloji Bölümü çalışanlarına ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, hak ve emekleri asla ödenemeyecek olan aileme ve desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim Onur Saydam'a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Kadınlara bilim yapma hakkını veren Cumhuriyet'imizin kurucusu Büyük Önder Mustafa Kemal Atatürk'e minnet ve saygılarımı sunmayı da bir borç bilirim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

Dr. Başak SAYDAM

ÖZET

Saydam B., Polikistik over sendromu tanılı hastalarla, polikistik over sendromu tanısı olmayan sağlıklı kadınların beyin manyetik rezonans görüntülerinin karşılaştırılması, vücut kitle indeksi ve hormon düzeyleri ile ilişkilerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tezi, 2015. Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümü ile karakterize edilen karmaşık bir metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Obezite ise, günümüzde sıklığı gün geçtikçe artan yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. PKOS ve obezite arasında yakın bir ilişki bulunmakta, vücut yağ oranı ve dağılımı PKOS kliniğinin oluşumunda ve sendromun ciddiyetinde önemli rol oynamaktadır. Her iki bozuklukta da yeme davranışı ve iştah ile ilgili regülasyonun nöronal ve hormonal düzeyde bozulduğu düşünülmektedir. PKOS ve obezitede, adiposit kökenli bir hormon olan leptin ve gastrointestinal hormonlardan olan ghrelin ve glukagon benzeri peptid-1'in (GLP-1) salınımı ve etkileri ile ilgili bozukluklar bildirilmiştir. İnsanlardaki yeme davranışının nörobiyolojik temellerine değerli öngörü sağlayan nöronal görüntüleme yöntemleri, obezite araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Obez bireylerle zayıf bireyleri karşılaştıran birçok yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışması yapılmıştır. Buna karşın, PKOS'lu bireylerle PKOS tanısı olmayan bireyleri karşılaştıran ve hormonal bağlantıları değerlendiren yapısal MRG çalışmaları bulunmamaktadır. Bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda yapısal beyin farklılıklarının saptanması ve bu farklılıkların leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 40 kadın dahil edilmiş olup, çalışmamızda obez PKOS, normal kilolu PKOS, obez kontrol ve normal kilolu kontrol olmak üzere toplam 4 grup değerlendirilmiştir. Katılımcılara beyin voksel bazlı morfometre ölçümleri yapılması amacı ile kranial MRG uygulanmıştır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen bireylere

menstrüel siklusun 2-5. günleri arasında öğün tolerans testi uygulanmış; bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeylerine ek olarak, 15., 30., 45., 60., 90., 120. ve 180. dk GLP-1 düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde, total beyin hacminde ($p=0.023$) ve total gri cevher hacminde ($p=0.048$) belirgin azalmaya ek olarak; iştah, yeme davranışı ve enerji dengesinin sağlanmasında önemli görevi olan bölgelerden sol ventral diensefalon ($p=0.018$), sol kaudat çekirdek ($p=0.043$) ve sol ve sağ hipokampus (sırası ile $p=0.015$ ve $p=0.042$) gri cevher hacimlerinde düşüklük belirlenmiştir. Normal kilolu gruplar değerlendirildiğinde ise, PKOS grubunda sol amigdala gri cevher hacminin kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.028$). Bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri bakımından PKOS tanısı varlığının hormon düzeylerinde farklılık yaratmadığı görülmüş, volümetrik farklılık izlenen bölgelerde bu hormonlar ile volüm ölçümleri arasında belirgin korelasyon izlenmemiştir. PKOS'da beyin bölgelerindeki yapısal değişikliklerin ilk kez değerlendirildiği bu çalışma; iştah, davranış ve ödül ilişkili bazı bölgelerde volüm azalmasına işaret etmektedir. Bu değişikliklerin PKOS fizyopatolojisindeki yerinin tam olarak anlaşılabilmesi ve PKOS'un uzun dönem medikal yönetiminin beyindeki yapısal değişiklikler üzerine potansiyel etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha geniş örneklem üzerinde fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, obezite, voksel bazlı morfometre, iştah, ghrelin, leptin, GLP-1

ABSTRACT

Saydam B., Comparison of Structural Brain Magnetic Resonance Images of Women with and without Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and Investigating the Relationship between Structural Differences, Body Mass Index and Hormone Levels., Hacettepe University School of Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2015.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common and complex metabolic and endocrine disorder which is characterized by hyperandrogenism, chronic anovulation and polycystic ovaries on ultrasound. Obesity is another common health problem with increasing prevalence all over the world. There is a close relationship between PCOS and obesity. The amount and distribution of body fat plays an important role in prevalence of the syndrome and severity of the PCOS phenotype. In both PCOS and obesity, eating behavior and appetite regulation are thought to be altered at neuronal and hormonal levels. Deterioration of secretion and action of important appetite related hormones such as leptin, an adipocyte derived hormone, and gastrointestinal hormones such as ghrelin and glucagon like peptide-1 (GLP-1) have been reported. Neuronal imaging techniques provide valuable insights for understanding neurobiological mechanisms underlying eating behavior of human. Although there are multiple structural and functional neuroimaging studies comparing obese and lean individuals, there is lack of data comparing structural magnetic resonance imaging (MRI) properties and investigating hormonal correlations of patients with and without diagnosis of PCOS. In this study, we aimed to detect whether there are any differences in structural brain MRI properties and identify the relations between brain structure and appetite related hormones such as leptin, ghrelin and GLP-1. We included 40 women who presented to Endocrinology and Metabolism and Obstetrics and Gynecology clinics at Hacettepe University. Our study included four groups according to diagnosis of PCOS and their body mass index, as obese PCOS, lean PCOS, obese control, and lean control. Cranial MRI was performed in order to carry out brain voxel-based morphometric study and all participants

underwent mixed meal test during early follicular phase (days 2-5) of menstrual cycle. In addition to basal levels of leptin, ghrelin and GLP-1, meal stimulated levels of GLP-1 at 15th, 30th, 45th, 60th, 90th, 120th and 180th minutes were obtained. In obese PCOS women compared to obese controls, we have found decreases in total brain volume ($p=0.023$), total gray matter volume ($p=0.048$) as well as decreases in left ventral diencephalon ($p=0.018$), left caudate nucleus ($p=0.043$), and left and right hippocampus ($p=0.015$ and $p=0.042$ respectively) gray matter volumes, that are important in regulation of eating behavior and maintaining energy balance. On the other hand, gray matter volume in amygdala was decreased in lean patients with PCOS than lean controls ($p=0.028$). The presence of PCOS did not make any difference in basal leptin, ghrelin and GLP-1 or meal stimulated levels of GLP-1. Also there were no significant relations between these hormones and brain regions where volumetric differences detected. Our study, being the first to investigate structural brain alterations in PCOS, suggests volumetric reductions in brain areas related with appetite, behavior and reward. Functional studies with larger sample size are needed to determine exact physiopathological roles of these changes and potential effects of long-term medical management on brain structure of PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, obesity, voxel-based morphometry, appetite, leptin, ghrelin, GLP-1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik over sendromu	4
2.2. Obezite	6
2.3. Yeme davranışı ve iştah	9
2.4. Leptin	17
2.5. Gastrointestinal hormonlar	20
2.6. Nöronal görüntüleme	28
3. BİREYLER VE YÖNTEM	36
3.1. Etik kurul onayı	36
3.2. Çalışma grupları ve uygulama	36
3.3. Çalışma protokolü	37
3.4. Doygunluk indeksi ve öğün tolerans testi	38
3.5. Biyokimyasal tetkikler	39
3.6. Voksel bazlı morfometre ölçümleri	40

3.7. İstatistiksel analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Çalışma grupları ve özellikleri	42
4.2. Çalışma gruplarının beyin voksel bazlı morfometre ölçümlerinin karşılaştırılması	45
4.3. Çalışma gruplarının bazal leptin değerlerinin karşılaştırılması ve yapısal beyin değişiklikleri ile korelasyonunun belirlenmesi	47
4.4. Çalışma gruplarının bazal ghrelin değerlerinin karşılaştırılması ve yapısal beyin değişiklikleri ile korelasyonunun belirlenmesi	48
4.5. Çalışma gruplarının bazal ve öğün tolerans testi ile ölçülen GLP-1 değerlerinin karşılaştırılması ve yapısal beyin değişiklikleri ile korelasyonunun belirlenmesi	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

¹⁸ FDG	18 flor deoksiglukoz
AE-PCOS Society	“Androgen Excess and PCOS Society”
AGRP	Aguti-ilişkili peptid
Alfa-MSH	Alfa-melanosit stimulan hormon
ALT	Alanin aminotransferaz
AMY	Amigdala
AP	Area postrema
ARC	Arkuat çekirdek
ASRM	“American Society of Reproductive Medicine”
AUC	Eğri altında kalan alan, “area under the curve”
BOLD	“Blood oxygen level dependent”
BS	Beyin sapı
CCK	Kolesistokinin
CRP	C-reaktif protein
DHEAS	Dihidroepiandrostenedion sülfat
DMH	Dorsomedial hipotalamus
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESHRE	“European Society of Human Reproduction and Embriology”
FAI	Serbest androjen indeksi
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GİP	Gastrik inhibitör peptid
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	“Homeostatic Model Assesment”
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-4	İnterlökin-4
JAK/STAT3	“Janus kinase-signal transducer and activator of transcription”

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LHA	Lateral hipotalamik alan
Maks	Maksimum
mFG	Modifiye Ferriman Gallwey
Min	Minimum
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRI	“Magnetic resonance imaging”
mRNA	Mitokondrial ribonükleik asit
NAc	Nukleus akumbens
NIH	“National Institutes of Health”
NPY	Nöropeptid-Y
NTS	<i>Nucleus tractus solitarius</i>
OFC	Orbitofrontal korteks
OKS	Oral kontraseptif
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PET BT	Pozitron emisyon tomografi/ Bilgisayarlı tomografi
PKOS	Polikistik over sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
PVN	Paraventriküler çekirdek
PYY	Peptid YY
ROI	İlgilenilen bölge, “region of interest”
SHBG	Seks-hormon bağlayıcı globulin
SSS	Santral sinir sistemi
TANITA	Biyoelektriksel İmpedans Segmental Vücut Analizi
TG	Trigliserid
Tip 2 DM	Tip 2 diabetes mellitus
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör –alfa
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
VAS	Görsel analog skala
VKI	Vücut kitle indeksi
VMH	Ventromedial hipotalamus
VTA	Ventral tegmental alan

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Enerji homeostaz sistemi mekanizması	12
2.2. Homeostatik ve hedonik verilerin entegrasyonu	14
2.3. İştah ile ilgili beyin bölgeleri	15
2.4. Leptin direnci gelişimi ve etkileri	19
2.5. GLP-1'in beslenme ve glukoz metabolizması üzerine etkilerinin santral regülasyonu	26
4.1. Çalışma gruplarının bazal ve öğün tolerans testi sonrası ortalama GLP-1 değerleri	49
4.2. Çalışma gruplarının öğün tolerans testi sonrası ortalama GLP-1 AUC değerleri	49

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. İştah ilişkili beyin bölgeleri, leptin, ghrelin ve GLP-1 ile ilişkileri ve voksel bazlı morfometre çalışmaları	35
4.1. Çalışma gruplarının antropometrik ölçümler, vücut bileşimi ve metabolik özellikler açısından karşılaştırılması	44
4.2. Çalışma gruplarının total beyin hacmi, total gri cevher hacmi ve bölgesel gri cevher hacimlerinin karşılaştırılması	46
4.3. Çalışma gruplarının bazal leptin değerleri	47
4.4. Çalışma gruplarının bazal ghrelin değerleri	48

1. GİRİŞ

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen reproduktif endokrinopati olan polikistik over sendromu (PKOS) özellikle obezite ve metabolik disfonksiyon ile yakın ilişkilidir [1]. PKOS patofizyolojisi, halen tam olarak anlaşılammakla birlikte, sendromda en temel noktaların insülin direnci, hiperandrojenizm ve değişen gonadotropin dinamikleri olduğu bilinmektedir [2]. PKOS'lu birçok kadın ek olarak kilolu ya da obezdir. Yapılan çalışmalarda obezite ve PKOS sıklığında görülen benzer artışlar, bu iki sık görülen ve kompleks metabolik bozukluk arasında neden sonuç ilişkisinin olabileceğine dair düşüncelere neden olmuştur. Kadınlar kilo aldıkça başta hirsütizm olmak üzere androjen fazlalığı bulguları artmakta, adet düzensizlikleri belirginleşmekte ve özellikle obezlerde PKOS yönetimi güçleşmektedir [3].

Bilindiği gibi, obezite günümüzde tüm toplumlarda çok yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmekte olup, sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Obezite, artmış mortalite ve morbiditeye neden olan birçok hastalık ile ilişkilidir [4]. Obezite epidemisi birden çok obezojenik faktörden etkilenmektedir. "Fast food" restoranlarının ve yemeklerin büyük porsiyon halinde sunulmasının yaygınlığına rağmen, herkesin obez olmaması bireylerin yeme davranışlarının çevresel faktörlere duyarlılığının farklı olmasına bağlanmaktadır [5]. Besin alımı temel olarak birbirini tamamlayıcı iki sistem olan homeostatik ve hedonik sistem ile kontrol edilmektedir. Homeostatik sistem vücudun enerji ihtiyacına göre bir denge oluşturulmaya çalışmaktadır. Non-homeostatik sistem olarak da bilinen hedonik sistem ise ödül ilişkili besin tüketiminden sorumludur. Santral sinir sistemi (SSS) tarafından yönetilen bu sistemlerin hormonal üyeleri arasında, uzun süreli enerji depoları hakkında bilgi veren leptin ve kısa süreli enerji kaynakları hakkında bilgi veren ghrelin ve GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) yer almaktadır [6]. Nöronal görüntüleme, obezite araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir ve insanlarda iştah ve vücut kilosunun nörolojik temellerini anlamak amacı ile kullanılmaktadır [5]. Nöronal görüntüleme yöntemlerinden biri

olan voksel bazlı morfometre ile beyin hacim ve yoğunluk ölçümleri total ve bölgesel olarak yapılabilmektedir. Nöronal sistem ve hormonlar arasında karmaşık bir ilişki vardır. Bu ilişkinin obezite ve PKOS gibi durumlarda bozulduğu ve kilo alımına eğilimin arttığı öngörülmektedir. Nöroendokrinoloji alanında iştah ve besin alımını düzenleyen hormon ve beyin etkileşimlerinin anlaşılması etkili antiobezite tedavilerinin bulunmasına katkı sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalarda düşük beyin hacminin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [7, 8]. İştahın düzenlenmesinde, yeme davranışında ve enerji dengesinde rol alan temel bölgeler arasında; hipotalamus, insula, orbitofrontal korteks, ventral striatum (nukleus akumbens), dorsal striatum (putamen ve kaudat çekirdek), amigdala ve hipokampus bulunmaktadır. Bu bölgeler iştah ile ilişkili hormon reseptörleri içermeleri ya da hormonal uyarı ile fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) aktivite değişikliğinin izlenmesi açısından da önemlidir [9]. Genel olarak değerlendirildiğinde, duyuşal işleme, haz alma, hafıza ve engelleyici kontrol ile ilişkili beyin bölgelerinin yapı ve fonksiyonundaki farklılıklar, obez bireylerde besinlerin normalden fazla tüketimine neden olabilmektedir. Ayrıca, obezitede görülen metabolik değişiklikler beyin dokusunda istenmeyen değişiklikleri de tetikleyebilmektedir [10]. Obez bireylerle normal kilolu bireyleri karşılaştıran yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları bulunmakla birlikte, PKOS tanılı bireylerde yapısal beyin özelliklerini inceleyen ve hormonal bağlantılarını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Sonuç olarak, iştah ve enerji alımının düzenlenmesi; santral mekanizma ile temel olarak hipotalamus ve ödül ilişkili beyin bölgeleri tarafından, periferal mekanizma ile ise yağ dokusu ve gastrointestinal sistem tarafından düzenlenmektedir. Söz konusu mekanizmaların PKOS'daki durumlarının anlaşılması daha etkili tedavilerin geliştirilebilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği ile Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran

PKOS tanılı kadınlar ile, PKOS tanısı olmayan kadınların yapısal MRG farklılıklarını belirlemek, obezite parametreleri ile ilişkilendirmek ve leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri ile bağlantılarını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümü ile karakterize edilen kompleks bir metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Klinik yansıması sıklıkla; kozmetik problemler, menstrüel disfonksiyon ya da infertilite şeklinde olmakla birlikte, PKOS aslında görülme sıklığı ve uzun dönem riskleri nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir [11].

PKOS'un ilk tanımı 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından yayınlanan 7 vakalık bir raporla yapılmıştır. Son 25 yıllık süreçte ise PKOS için üç değişik tanı kriter seti önerilmiştir. 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health -NIH) kampüsünde düzenlenen toplantıda bir grup uzman tarafından; klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon birlikteliğinde PKOS tanısı koyulması önerilmiştir. Daha sonra 2004 yılında ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) ve ASRM (American Society of Reproductive Medicine) tarafından Rotterdam'da düzenlenen bir toplantıda belirlenen Rotterdam kriterlerine göre; androjen fazlalığı, oligo-anovulasyon ve ultrasonda polikistik overler şeklindeki 3 kriterden ikisinin bulunması tanı için yeterli görülmüştür. Son olarak 2006 yılında oluşturulan "Androgen Excess and PCOS Society" (AE-PCOS Society) kriterlerine göre ise; PKOS tanısı için mutlaka klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm varlığının gerekli olduğu, bunun yanında oligo-anovulasyon ya da polikistik overler ile karakterize edilen ovulatuvar disfonksiyon bulunması durumunda PKOS tanısının koyulabileceği belirtilmiştir. Tüm tanı kriteri önerilerinde PKOS kliniği ile benzer tabloya neden olabilecek non-klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi nedenlerin dışlanması gerekliliği vurgulanmaktadır [12-14].

PKOS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı tanımlamalarla farklı rakamlar elde edilmiştir. NIH kriterleri kullanıldığında PKOS prevalansı %4-8 arasında iken, Rotterdam kriterleri ve AE-PCOS Society kriterleri kullanıldığında sendrom sıklığı bakımından daha yüksek oranlara ulaşılmaktadır. Aynı tanısal kriterlerin kullanılmasına rağmen değişik çalışmalarda ortaya çıkan farklı prevalans değerlerinin nedeni; çalışılan grupların farklılıkları, fenotipik tanımlamada zorluklar ve çalışmaların örneklem kısıtlılıkları olabilir. Türkiye’de PKOS sıklığının her üç tanı kriter setine göre nasıl değiştiğinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışmada, NIH kriterlerine göre prevalans %6.1, Rotterdam kriterlerine göre %19.9 ve AE-PCOS Society kriterlerine göre, %15.3 olarak bulunmuştur [1].

PKOS’lu kadınlar tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi yönünden risk altındadırlar. PKOS ile insülin direnci, hiperinsülinizm ve glukoz intoleransı arasında da yakın ilişki bulunmaktadır. PKOS’da insülin direnci hem normal kilolu hem de obez bireylerde görülebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar PKOS’lularda %70 civarında insülin direnci olduğunu göstermektedir [11, 15]. PKOS’da insülin direncinin en önemli nedenlerinden biri hiperandrojenizmdir. Androjenlerin insülin direncini artırıcı etkilerini; adipositlerden serbest yağ asitlerinin salgılanmasını artırarak, kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek gösterdikleri bilinmektedir [16].

PKOS’un aynı zamanda obezite ile de yakın ilişkisi bulunmaktadır. Her PKOS vakasında obezite görülmemekle birlikte, PKOS tanılı kadınlar sıklıkla obezdir. Vücut yağ oranı ve dağılımı PKOS kliniğinin oluşumunda ve sendromun ciddiyetinde önemli rol oynamaktadır. Artmış yağ doku miktarı PKOS’un reproduktif, metabolik ve psikolojik özelliklerini etkilemektedir. Yapılan bir meta-analizde PKOS’lu kadınlarda obezite için 2.8, santral obezite için ise 1.7 kat artmış risk olduğu gösterilmiştir [17]. PKOS’da görülen androjen fazlalığının ve oligo-anovulasyonun özellikle abdominal obezite ile belirgin ilişkisi bulunmaktadır

[18]. Artmış vücut kitle indeksinin; daha ciddi klinik ve biyokimyasal androjen fazlalığı, menstrüel düzensizlik, infertilite, insülin direnci, glukoz intoleransı ve lipid profili bozuklukları ile ilişkili olduğu bulunmuştur [19]. 2013 yılında yapılan 30 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; PKOS'a eşlik eden obezitenin hirsutizm dışındaki tüm metabolik ve reproduktif sonuçlarda normal kilolu PKOS'lu kadınlara göre daha kötü sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir [20]. PKOS'lu kadınlarla, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi eşleştirilmiş sağlıklı kadınlar karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında insülin direnci açısından belirgin fark saptanmış olmasına rağmen, aksiyal manyetik rezonans görüntüleme yolu ile ölçülen visceral, abdominal subkutan ve gluteofemoral subkutan yağ doku dağılımı açısından belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda PKOS'da görülen artmış insülin direncinin visceral adipositeden bağımsız olabileceği öne sürülmüştür [21].

Sonuç olarak, PKOS halen etyolojisi tam olarak belli olmayan, fizyopatolojisinde insülin direnci, androjen fazlalığı ve bozulmuş gonadotropin dinamiklerinin rol oynadığı bilinen bir sendromdur. PKOS gelişiminde ailesel ve genetik faktörler rol oynar. PKOS'da insülin direnci kompensatuar hiperinsülinemiye neden olmaktadır. PKOS'lu birçok kadın ek olarak kilolu ya da obezdir. İnsülin direnci ve artmış adiposite bu bireylerde tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk yaratmaktadır. Bu metabolik sorunların erken anlaşılması ve bunlara karşı erken önlem alınması önemlidir. Dengeli beslenme, kilo yönetimi ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri; PKOS ve beraberinde bulunan diğer metabolik durumların tedavisinde önemlidir [22].

2. 2. Obezite

Obezite günümüzde tüm toplumlarda çok yaygın bir sağlık sorunu olarak görülmekte olup, sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Basit olarak tanımlamak gerekirse, obezite vücutta aşırı yağ birikiminin olmasıdır. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağ oranı %15-20, kadınlarda ise %25-30

arasında ölçülmektedir. Vücut yağ yüzdesini belirlemedeki güçlükler nedeni ile obezite aşırı yağ birikiminden çok, aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır [23].

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından $VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$ olması olarak tanımlanmakta olup, $VKİ$ değeri $\geq 40 \text{kg/m}^2$ olan bireyler morbid obez olarak adlandırılmaktadır. Bu kriterler dikkate alındığında bireyler; $VKİ$ değeri $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ olduğunda düşük kilolu, 18.5-24.9 aralığında olduğunda normal kilolu, 25-29.9 aralığında saptandığında ise fazla kilolu olarak değerlendirilmektedir [24].

Amerika'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar nüfusun %30'unun obez olduğunu göstermektedir. Avrupa'da obezite prevalansı erkeklerde %15, kadınlarda ise %20 olarak bilinmektedir. DSÖ tarafından güncellenen 2014 raporunda 2014 yılında dünya erişkin popülasyonunun %13'ünün obez olduğu, bu oranın kadınlarda %15, erkeklerde %11 olarak bulunduğu, dünya çapındaki obezite prevalansının, 1980 yılından 2014 yılına kadar geçen süre içinde iki kattan fazla arttığı belirtilmiştir [4]. Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında yapılan 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin dahil edildiği bir prevalans çalışmasında (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması, TURDEP-1) obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde ise %13 olarak saptanmış olup, genel ortalama %22.3'dür. TURDEP-1 çalışmasından 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen 26500 erişkin katılımcıyı kapsayan TURDEP-2 çalışmasında ise, obezite prevalansı kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel popülasyona bakıldığında %35 olarak bulunmuştur. Yaş ve dağılımlara göre düzeltilmiş istatistiksel ölçümlere göre obezitenin 12 yılda kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı saptanmıştır [23, 25].

Bel çevresi ya da bel kalça oranının artmış olduğu obezite tipi santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılır. Santral obezite kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin $\geq 88 \text{ cm}$ ve erkeklerde bel çevresinin $\geq 102 \text{ cm}$ olması santral obezite olarak tanımlanmaktadır. 2005 yılında

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından metabolik sendromun tanımı yapılmış ve santral obezite, metabolik sendromun en önemli kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Santral obezite tanımlaması yapılırken kullanılan bel çevresi değerlerinin popülasyona özgü sınırlara göre seçilmesi önerilmiştir. Bu değerler dikkate alındığında Türkiye için, kadınlarda bel çevresi ≥ 80 cm, erkeklerde ise bel çevresinin ≥ 94 cm olması santral obezite olarak tanımlanmaktadır [26].

Obezite, beyaz yağ dokuda gereğinden fazla enerji depolanması olarak tanımlanabilir. Beyaz yağ doku son dönemde önemli bir endokrin organ olarak görülmektedir. Çünkü hem vücutta yaygın bir dağılımı vardır hem de birçok sistem üzerine etki gösterebilen biyoaktif madde salgılamaktadır. Adipositlerden salgılanan bu maddeler arasında yağ asitleri, lipidler ve lipid metabolitlerine ek olarak adipokinler de yer almaktadır [27].

Obezite; tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artışa yol açan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ayrıca visceral obezite ile ilişkili olarak artan testosteron üretimi, hirsütizm ve menstrüel disfonksiyon yaratmakta ve polikistik over sendromu gelişim riskini artırmaktadır [23].

Sonuç olarak obezite; genetik, çevresel, biyolojik, sosyokültürel ve davranışsal faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşan, vücuttaki yağ doku kütlesinin artması olarak tanımlanan, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Obezite tedavisinde amaç, obezite ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, bireyleri diyet ve egzersiz yapmaya yönlendirmek ve bunu bir yaşam tarzı haline getirmeyi sağlamaktır. Günümüzde obezite tedavisi; enerji alımı ve tüketimini hedeflemekte ve diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak cerrahi, ilaç tedavisi, bitkisel ürünler gibi tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır [28].

2.3. Yeme Davranışı ve İştah

Yemek yeme kararı, ne yeneceğinin belirlenmesi, yeme zamanının belirlenmesi ve ne kadar yeneceğinin belirlenmesi gün içinde herkesin sürekli yaşadığı ve kısa bir bilinçli çaba ile karar verdiği durumlardır. Bu kararlar sayısız değişkenden etkilenmekte ve bu nedenle günlük enerji alımı bireyden bireye ve bireyin kendi içinde değişkenlik göstermektedir [29]. Besin alımı; besinler, hormonlar, nöropeptidler ve çeşitli beyin bölgeleri arasındaki kompleks etkileşimler ile düzenlenmekte olup, temel olarak birbirini tamamlayıcı iki sistem ile kontrol edilmektedir. Bunlardan ilki homeostatik sistem olarak adlandırılan ve enerji dengesinden sorumlu bir sistem olup, enerji alımı ile tüketimini, vücudun ihtiyacına göre dengede tutmaya çalışmaktadır. Bu düzenlemeyi kan glukoz düzeyi gibi kısa süreli enerji kaynaklarına göre yapabildiği gibi, leptin gibi depo enerji hakkında bilgi veren hormon düzeylerine göre de yapabilmektedir. Homeostatik sistem SSS tarafından yönetilmekte olup; ghrelin, peptid YY, nöropeptid Y, leptin ve insülin gibi düzenleyici hormonlar özellikle beyin sapı ve hipotalamusa etki ederek bireyin enerji durumu hakkında sürekli olarak SSS'ne bilgi vermektedirler [29, 30]. Homeostatik sistemin bu sıkı kontrol mekanizmasına rağmen insanlar gereğinden fazla besin tüketerek kilo alabilmektedir. Burada devreye ikinci faktör olarak hedonik sistem girmektedir. Hedonik sistem non-homeostatik sistem olarak da bilinen, ödül ilişkili besin tüketiminden sorumlu olan, amigdala, striatum, insula ve orbitofrontal korteks gibi daha geniş beyin bölgelerini ve sinir ağlarını içeren bir sistemdir [6].

Besin tüketimi ve enerji harcanması; kompleks, sayıca fazla ve dağınık yerleşimli nöronal sistemler ve binlerce gen tarafından kontrol edilmektedir. Bu da besin desteğinin ve enerji dengesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Hipotalamus ve beyin sapındaki bölgelerin çeşitli hormonal ve nöronal mekanizmalardaki önemli rolleri birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu mekanizmalar aracılığı ile beyine, sindirilen ve depolanan besinler ile ilgili bilgi ulaşmakta ve beyin tarafından davranışsal, otonomik ve endokrin uyarılar

oluşturulmaktadır. Homeostatik dengenin sağlanmasında rol alan genlerden bazıları enerji dengesi için çok önemli olup, bunun en iyi gösterildiği durum, leptin eksikliğinde görülen monogenik obezite modelleridir. Ancak hem hayvanlarda, hem de insanlarda beynin çok daha büyük bölgelerinin (korteks, bazal ganglionlar, limbik sistem vb.) vücut ağırlığının korunması için basit ve evrimsel olarak korunan bir savunma mekanizması olan besin bulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir [31].

Enerji homeostazı sistemi; mediobazal hipotalamus ve diğer beyin bölgelerindeki nöronlardan oluşmaktadır. Bu nöronlar yiyecek alımını regüle eden nörolojik devrenin parçalarıdır ve vücut yağ oranı ile orantılı olarak dolaşımda bulunan hormonal sinyallere göre yiyecek alımını regüle ederler. Enerji eksikliği durumunda hipotalamus tarafından açlık sinyalleri oluşturulmakta ve reseptörler aktive edilmektedir. Standart besin tüketimi sonrasında besinin enerji içeriği ve tadı ile ilgili bilgi beyin sapına ulaşmaktadır. Bu bilgi hipotalamusa iletilmekte, tokluk hormonlarının salınımına ve besin tüketiminin sonlanmasına yol açmaktadır. Ancak çok lezzetli bir besin varlığında hedonik sistem de aktive edilmekte, bu besinin oluşturduğu tat hissi standart besine göre farklı olmakta ve ödül ilişkili sistem devreye girmektedir. Bu durumda gerçek biyolojik ihtiyaçtan ziyade ödül sistemi besin alımını kontrol etmeye başlamaktadır. Hedonik ve homeostatik sistemler ayrı tanımlamalar olmasına rağmen, bu iki sistem arasında çok yakın ilişki bulunmaktadır [32].

2.3.1. Enerji Homeostaz Sistemi

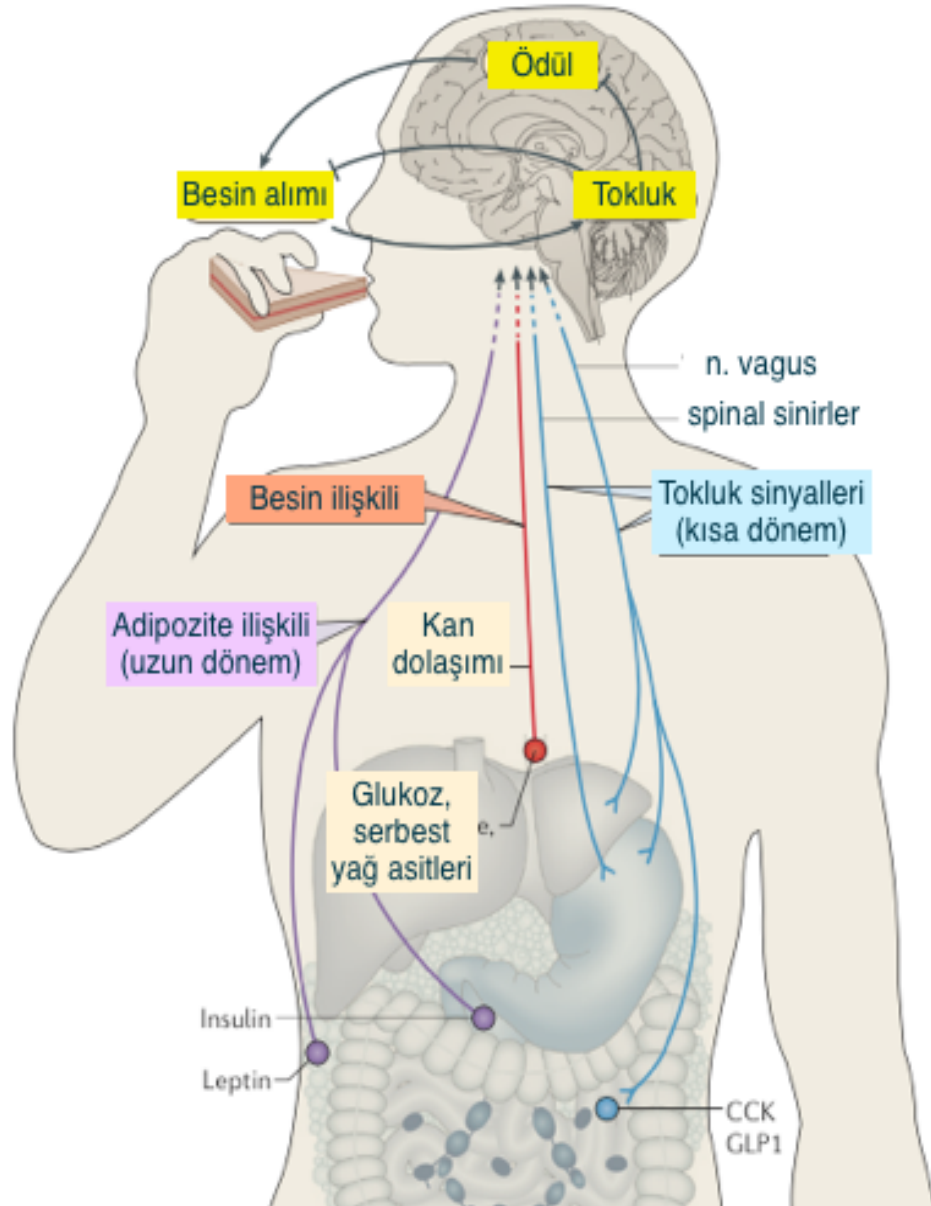
İlk kez 1953 yılında Kennedy tarafından oluşturulan teoriye göre; enerji homeostazı, kullanılabilir enerji depolarının varlığına dair beyni uyaran dolaşan sinyallerin varlığı ile sağlanmakta (yağ dokunun negatif geri bildirimi) ve buna yanıt olarak beyin tarafından besin alımı ile ilgili düzeltici ayarlamalar yapılmaktadır [33]. Benzer şekilde enerji tüketimi de enerji homeostazı tarafından düzenlenmektedir [34].

Santral sinir sistemi; uzun dönem enerji depolarından aldığı sinyaller ile (örn. leptin) ve kısa dönem yiyecek ilişkili sinyalleri (örn. besinler, barsak aracılı tokluk sinyalleri) entegre ederek yiyecek alımını ve enerji tüketimini düzenlemekte ve bu şekilde vücut yağ depolarının sabit oranda kalmasını sağlamaktadır. Fazla beslenme tarafından oluşturulan pozitif enerji dengesi; yiyeceğin ödüllendirici etkisini engelleyerek ve yemek ilişkili tokluk hissi yaratarak yiyecek alımını azaltmaktadır. Enerji ihtiyacı durumunda ise; santral sinir sistemi adaptif mekanizmaları yiyeceklerin ödüllendirici etkisini artırmakta ve tokluk sinyallerine olan cevabı azaltarak artmış yiyecek tüketimine neden olmaktadır. Bu etki yağ depolarındaki eksiklik giderilene kadar sürmektedir. (Şekil 2.1) [29].

Yağ doku tarafından oluşturulan negatif geri bildirim bilinen en iyi humoral mediatörü leptindir. Leptin yağ dokusundan salgılanır, dolaşımdaki düzeyi ile vücut yağ doku miktarı orantılıdır, beyin dolaşımına plazma düzeyi ile orantılı olarak geçer ve enerji düzenini sağlayan anahtar nöronlar üzerinden etki gösterir. Beyin dokusuna direkt olarak leptin uygulanması, yiyecek alımını ve vücut kilosunu azaltırken, azalmış ya da bozulmuş nöronal leptin uyarımı hiperfajiye ve kilo alımına neden olmaktadır [29]. Pankreastan salgılanan bir hormon olan insülin de enerji homeostazında önemli rol oynamaktadır. Leptine benzer şekilde insülin de kanda vücut yağ dokusu ile orantılı miktarda bulunur ve beyinde yiyecek alımını azaltacak şekilde uyarıya neden olur. Nöronal insülin uyarımındaki azalma ise, vücut yağ kitlesinde artışa neden olur. Hem leptin hem de insülinin yağ doku negatif geri bildiriminde etkili olduğu, ancak leptinin etkisinin insüline göre çok daha fazla olduğu bilinmektedir [29].

Yağ doku geri bildirim sinyallerine ek olarak birçok hormonal ve besin ilişkili sinyal de potansiyel olarak beslenmeyi etkileyebilir. Bunlar arasında gastrointestinal sistem peptidleri olarak bilinen, tokluk algısında rol alan ve dolayısıyla belirli besinlerin tüketimini sonlandıran hormonlar yer almaktadır. Tokluk sinyali oluşturduğu bilinen peptidler arasında peptid YY (PYY), GLP-1 ve

kolesistokininin (CCK) yer alır. Gastrik bir hormon olan ghrelin ise yemek başlangıcından önce salgılanmakta ve beslenmeyi uyarmaktadır. Yiyecek alımı, ek olarak pro-inflamatuar sitokinler (interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa, TNF-alfa) gibi diğer endojen mediatörler tarafından ve besinlerin kendileri (glukoz, serbest yağ asitleri) tarafından da engellenebilmektedir [29], (Şekil 2.1).



CCK: kolesistokinin, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1

Şekil 2.1. Enerji homeostaz sistemi mekanizması [29]

2.3.2. Hedonik Sistem-Yiyeceğin Ödül Etkisi

Besin tüketimi tipik olarak keyif veren ve ödüllendirici bir eylemdir. Yiyeceğin lezzeti yemek yeme kararının alınmasında önemli bir faktör olup, lezzetli gıdalar, yiyecek tüketilmeyecek iken dahi yemek yeme isteği uyandırabilmektedir. Bu tarz beslenme non-homeostatik (hedonik) olarak tanımlanmaktadır, çünkü buradaki tüketimde amaç, azalmış enerji kaynaklarını yerine koymak değildir [32].

Hedonik beslenme davranışı; açlık-tokluk sinyallerinden çok besin ile ilişkili ödül ve motivasyon özelliklerinden etkilenmektedir. Bu etkide ödül ilişkili, kognitif ve emosyonel faktörler devreye girmektedir. Bu özellikler ile ilişkili kortikolimbik beyin bölgeleri arasında dorsal striatum, ventral striatum, insula ve orbitofrontal korteks yer almaktadır [35].

Santral sinir sisteminde homeostatik ve nonhomeostatik yollar birbirleri ile yakın ilişki içindedir. Homeostatik sistemde etkin olduğu bilinen hormonların aynı zamanda hedonik sistem ilişkili beyin bölgelerine de etki ettiği bilinmektedir. Bu hormonlar aracılığı ile açlık-tokluk durumuna göre besinlerin ödül değeri artıp azalabilmektedir [35]. Bu bağlantının kurulmasında ventral tegmental alan (VTA) ve nukleus akumbens arasındaki bağlantıyı oluşturan mezolimbik dopaminerjik sistem ve prefrontal korteks, amigdala ve hipotalamus arasındaki nöronal bağlantılar büyük öneme sahiptir [29].

Özet olarak; yiyeceğin ödüllendirici etkisi ile ilgili bilgiyi işleyen beyin ödül devreleri, vücuttaki enerji depolarının durumu ile ilgili bilgileri santral sinir sistemine taşıyan metabolik ve hormonal sinyallerden etkilenmektedir. Bu ödül devreleri nukleus akumbens ve beynin ön bölgelerine uzanan VTA'daki mezolimbik dopaminerjik nöronları içermektedir. Arkuat çekirdek (ARC) gibi hipotalamik bölgelerden ve nukleus akumbens gibi ödül ilişkili bölgelerden lifler alan lateral hipotalamik alan (LHA) ise ödül ilişkili veriler ile enerji homeostazına ilişkin bilgileri entegre etmekle görevlidir. Sonuç olarak, iştahın düzenlenmesi, güçlü ve koordine şekilde çalışan bir sistem tarafından yönetilmekte olup,

çalışmanın odağı haline gelmiştir. ARC'nin ventral parçası kan-beyin bariyerinin geçirgen olması nedeni ile sistemik dolaşım ile yakın ilişkisi halindedir ve bu nedenle besinlerin yapı maddeleri ve hormonlar bu nöronları kolaylıkla etkileyebilmektedir [38, 39]. Ventromedial hipotalamus (VMH) ise, hipoglisemiye takiben öglisemik durumun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır [37]. Hipotalamus, plazma glukoz konsantrasyonlarındaki değişikliklere yanıt olarak farklı bölgelerindeki glukoz duyarlı nöronlar ve nöropeptidler aracılığı ile direkt olarak karaciğerin otonom inervasyonu üzerinden ya da pankreas ve adrenal bezlerden salınan glukoregülatuar hormonlar aracılığı ile glukoz homeostazını sağlamaktadır [37]. Glukoz metabolizmasının yönetiminde temel odak hipotalamus olmakla birlikte, hipotalamus direkt ve indirekt olarak beynin farklı bölgelerinden veri almaktadır. Yapılan çalışmalarda striatum ve hipotalamus arasındaki yolların beslenme davranışının hipotalamik kontrolünü etkileyebildiği gösterilmiştir [40], (Şekil 2.3). Ayrıca hipotalamusta ghrelin ve GLP-1 reseptörlerinin de yer aldığı bilinmektedir [35, 41, 42].

Striatum

Striatum, dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılmış olup, ventral striatumu nukleus akumbens, dorsal striatumu ise putamen ve kaudat çekirdek oluşturmaktadır (Şekil 2.3). Nukleus akumbens dopaminerjik uzantıların sonlandığı ve hipotalamusla ilişkinin kurulduğu çekirdek olup, en önemli görevi ödül ilişkili davranıştır. Nukleus akumbensin ayrıca; bağımlılık, yeme davranışı, yeme motivasyonu ve yiyeceğin ödül ve haz ile ilişkisinin belirlenmesinde de rol aldığı bilinmektedir. Çalışmalarda nukleus akumbens ile pankreas ve karaciğer arasında parasempatik lifler aracılığı ile bağlantı olduğu gösterilmiştir [43, 44]. Ayrıca nukleus akumbensin leptin, ghrelin ve GLP-1 reseptörleri içerdiği bilinmektedir [35, 45, 46], (Tablo 2.1). Dorsal striatum ise, öğrenme ile ilişkili davranışta rol alan, bağımlılıkta uyarın-ödül alışkanlığının belirlenmesini sağlayan bir bölgedir [9]. Bu bölgenin de PYY, leptin, ghrelin ve GLP-1 hormonlarınca uyarılabildiği bilinmektedir [45-47], (Tablo 2.1).

Amigdala

Amigdala, ödül ilişkili devrenin anahtar bileşeni olup, duyuşal girdilerin değerlendirilmesinde temel rol oynamaktadır [48]. Amigdala, farklı ve yoğun şekilde birbiri ile ilişkili çekirdeklerden oluşur ve amigdala da yer alan sentromedial çekirdek hipotalamus ile bağlantılıdır. Amigdalanın merkezinden karaciğer ve pankreasa otonom sinir sistemi aracılığı ile lifler gittiği bilinmektedir [43]. Ayrıca amigdalanın leptin, ghrelin ve GLP-1 ile ilişkili olduğu da bilinmektedir [46, 47, 49], (Tablo 2.1).

Hipokampus

Medial temporal lobda bulunan hipokampus, hafıza ve yön bulmada önemli bir bölge olup, hareketin davranışa çevrilmesini sağlayan limbik sistemde yer almaktadır (Şekil 2.3). İştah üzerine en önemli etkisi; yeme ilişkili davranışın öğrenilmesidir [9]. Fare deneylerinde hipokampusta ghrelin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş olup [50], insanlarda da ghrelin ve GLP-1 ile ilişkisi bilinmektedir [9, 47], (Tablo 2.1).

2.4. Leptin

1994 yılında gen ürünü olarak tanımlanan ve deney farelerinin yağ dokusundan klonlanan leptin, enerji tüketimi ve besin alımının temel düzenleyici adipokini olarak bilinmektedir [38]. Leptinin temel fonksiyonları arasında enerji dengesinin kontrolü ve immün sistem düzenleyiciliği yer almaktadır [51]. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde hiperfaji ve obezitenin gözlenmesi, leptinin enerji dengesinin düzenlenmesinde yer alan önemli bir yağ dokusu ürünü olduğunu göstermektedir. En önemli etkisini SSS yolu ile gösteren leptin, SSS'ne reseptör aracılı endositoz ile kan-beyin bariyerini geçerek ulaşmaktadır [52].

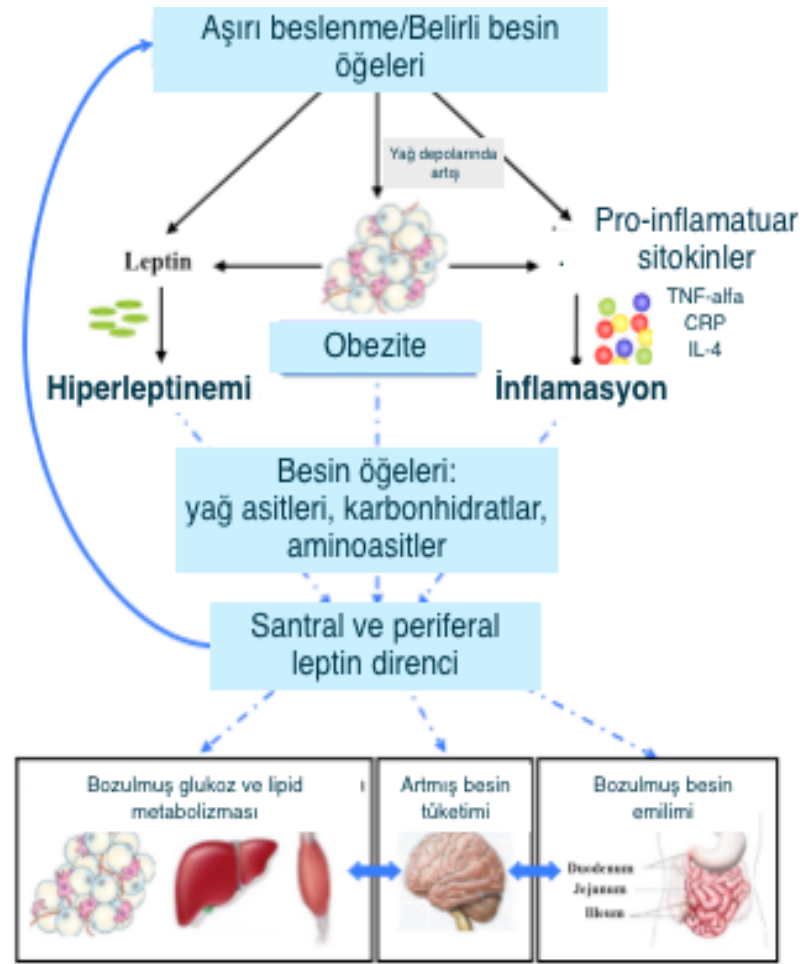
Leptin reseptörünün (ob-Rb) formu temel olarak hipotalamik bölgelerde ve ARC'de eksprese edilmektedir. Bu bölgeler leptin hormonunun beyindeki temel etki yerleri olarak düşünölmektedir. Leptin bu reseptörlere bağlanarak *janus kinase-signal transducer and activator of transcription-3* (JAK2/STAT3)

yolağını aktive etmekte ve besin alımı ve enerji tüketiminden sorumlu farklı nöropeptidlerin sentezini düzenlemektedir [53]. Örneğin, leptin POMC (proopiomelanokortin) nöronlarını aktive etmekte ve anorektik bir peptid olan alfa-MSH (alfa-melanosit stimulan hormon) salınımını artırmaktadır. Aynı zamanda, leptinin deney hayvanlarının ARC bölgesinde, NPY (nöropeptid Y) salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir [54, 55].

2.4.1 Leptin ve Obezite

Leptinin vücut ağırlığını düzenlediği düşünöldöğünde; bozulmuş leptin sentezinin, sinyalizasyonunun ya da duyarlılığının enerji homeostazı ve vücut yağ dağılımında dengesizliğe yol açması beklenmektedir. Obezitenin karakteristik bulgusu hem insanlarda hem de deney hayvanlarında hiperleptinemi ve leptin direncidir. Ancak, yüksek leptin düzeylerinin bu hormona olan duyarlılığın korunmasında ve enerji homeostazının sağlanmasında önemli olabileceği de düşünölmektedir. Bunların yanında obez popölasyonun %10'unda plazma leptin düzeyleri fizyolojik düzeyde saptanmış olup, bazı vakalarda ise obezite, bozulmuş leptin sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir [56-58].

Obezite sıklıkla sistemik ve lokal inflamasyon ile birlikte artmış leptin düzeyleri ile ilişkilidir [59]. Diyet ile indöklenen obezite oluşumunda; çeşitli inflamasyon belirteçlerinin, hiperleptinemi ve leptin direncine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, inflamatuvar sinyalizasyon aktivasyonunun leptin direncini başlattığı, ancak farklı besinlerin bu ilişkiyi farklı şekilde etkilediği düşünölmektedir (şekil 2.4, [60]).



CRP: C-reaktif protein, IL-4: interlökin-4, TNF-alfa: tümör nekrozis faktör-alfa

Şekil 2.4. Leptin direnci gelişimi ve etkileri [60]

Leptin periferal olarak besinlerin gastrointestinal emiliminde ve işlenmesinde rol oynar, yağ dokusu, kas ve karaciğerde glukoz ve lipid homeostazında görev alır. Santral düzeyde ise, hipotalamustaki birçok nöronal popülasyonu etkilemektedir. Bu bölgeler arasında NPY, POMC, AGRP (aguti-ilişkili peptid) gibi nöron grupları yer almakta olup; bu nöronlar, beyinde enerji alımı ve tüketimi ile ilgili diğer bölgeler ile sürekli iletişim halindedir. Bu bağlamda, leptin direncinin net olarak obezite gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obezlerde görülen leptin desensitizasyonunun; yağ doku, kas ve karaciğerde lipid ve glukoz regülasyonunda bozulmaya yol

açabileceği ve besinlerin gastrointestinal tüketimini olumsuz etkileyerek obezitenin kötüleşmesine neden olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak, leptin direncine neden olan mekanizmalar halen net olarak anlaşılamamıştır [60].

2.4.2 Leptin ve PKOS

Leptinin, hipotalamo-hipofizer-ovarian aksı etkileyerek üreme fonksiyonunda önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde, leptin direnci nedeni ile dolaşımdaki leptin düzeyinin yüksek olduğu bilinmektedir. PKOS tanılı bireylerde ise; leptin düzeylerinde, yaş ve kiloya göre eşleştirilmiş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli fark saptanmamıştır [61, 62]. Ayrıca, PKOS'un leptin mitokondrial ribonükleik asit (mRNA) yağ doku ekspresyonuna ve plazma leptin düzeylerine bağımsız bir etkisinin bulunmadığı da belirtilmiştir [63]. Adiponektin ve leptinin PKOS'lu kadınlarda insülin direncine neden olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte [64, 65], obezitenin PKOS fenotipini kötüleştirmesinde leptinin etkisinin olmadığı düşünülmektedir [66].

2.5. Gastrointestinal Hormonlar

Barsaklar, mekanik ve nutrisyonel uyaranlara yanıt olarak açlık ve tokluk sinyalleri ile beslenme davranışını etkiler. Bu sinyaller, primer olarak vagus siniri aracılığı ile beyin sapına ulaşır ve buradan işleme amaçlı hipotalamusa (ARC) iletilir. Periferik ve santral sinyal entegrasyonu ile; enerji dengesini kurmak üzere, fiziksel ihtiyaç ve besinin ödül etkisi göz önünde bulundurularak beyin tarafından bir yanıt oluşturulur [67].

Periferik peptidler; kabaca oreksijenik ve anoreksijenik olarak iki gruba ayrılır. Oreksijenik peptidler; açken artan, yemek yeme eylemine başlamayı indükleyen ve besin tüketimi ile birlikte seviyelerinde düşme gözlenen peptidlerdir. Bu grubun en önemli örneği ghrelindir. Anoreksijenik peptidler ise, besin tüketimi sonrası yükselerek, besin alımının sonlanmasını sağlayan (örn, CCK) ve yemekler arası dönemleri düzenleyen (örn. GLP-1, PYY) peptidlerdir.

Gastrointestinal sistem peptidleri de adipozite sinyalleri gibi (örn. leptin, insülin) hem lokal hem de santral etki göstererek iştahı kontrol edebilirler [67].

2.5.1 Ghrelin

Ghrelin, 28 aminoasitten oluşan bir peptid olup, bilinen tek periferik oreksijenik moleküldür. Ghrelin, temel olarak midenin oksintik bezlerinden salgılanmasıyla birlikte, ghrelin immunreaktif hücreler aynı zamanda duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunmaktadır. Barsak ghrelin konsantrasyonu, duodenumdan kolona doğru kademeli olarak azalmaktadır [68].

Ghrelin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör beslenmedir. Plazma ghrelin konsantrasyonu açlık durumunda artarken, yiyecek alımını takiben düşmektedir. Ghrelin sekresyonunda rol alan faktörler net olarak bilinmemekle birlikte, kan glukoz düzeylerinin etkili olabileceği belirtilmektedir. Araştırmalarda, oral ya da intravenöz glukoz verilmesini takiben, plazma ghrelin konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmıştır [69]. Fare deneylerinde vagal aferent nöronlarda ghrelin reseptörlerinin varlığı, mideden salgılanan ghrelinin beyine vagus yolu ile taşındığını göstermektedir. Ghrelin; açlık durumunda gastrik antrum ve fundustan salgılanmakta, lokal olarak gastrik asit üretimini ve gastrik motiliteyi artırmaktadır. Santral yolla ise, vagal aferentleri ve hipotalamusu uyararak besin alımını indüklemektedir [70].

Ghrelin içeren nöronlar, iştah düzenlenmesinde rolü olan ARC'de de bulunur [71]. Ghrelinin intraserebroventriküler uygulamasının; kümülatif besin alımını artırıcı etki gösterdiği, enerji tüketimini azalttığı ve kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir. Ghrelin içeren nöronlar; bir taraftan oreksijenik peptidlerin salgılanmasını artırabilmek için, NPY ve AGRP ekspresyon eden nöronlara eferent lif gönderirken, diğer taraftan anoreksijenik peptidlerin salgılanmasını azaltmak için POMC nöronlarına eferent sinyal gönderirler. ARC, aynı zamanda leptinin de hedef bölgesidir ve leptin NPY ve AGRP'yi direkt olarak inhibe etmektedir. Hipotalamik ghrelin ise, leptinin beslenmeyi azaltıcı etkisini bloke etmektedir.

Sonuç olarak, ghrelin ve leptin beslenmenin kontrolünde sürekli bir yarış halindedir [72].

Ghrelin periferik dokulardan gelen tek oreksijenik sinyal olup, ekzojen ghrelin uygulaması hem farelerde hem de insanlarda enerji alımında artış ile ilişkilidir. Aşırı yemek yeme ile karakterize edilen bir sendrom olan Prader-Willi sendromu tanılı hastaların serum ghrelin düzeyleri yüksektir. Proksimal roux-en-Y gastrik bypass cerrahisinin ise, ghrelin sekresyonunu azaltarak kilo vermeyi artırıcı etki gösterdiği düşünülmektedir [69, 73, 74].

Ghrelin ve Obezite

Ghrelin düzeylerinin obezlerde normal kilolu bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ghrelin düzeylerindeki bu beklenmeyen düşüklük leptin ve insülin düzeylerindeki artışa bağlanmaktadır. Ghrelin düzeylerinde görülen bu azalmanın, vücudun obeziteye fizyolojik adaptasyonundan kaynaklandığı ve obezite ile ilişkili pozitif enerji dengesi oluştuğunda gerçekleştiği düşünülmektedir [73].

Ayrıca normal kilolu bireylerde besin alımı ile görülen ghrelin supresyonu obez bireylerde izlenmemektedir. Bu bulgu; oreksijenik özellikleri olan ghrelinin yemek yeme ile baskılanmamasının, artan besin tüketimi ile ilişkili olabileceğini ve obezite patofizyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir [75].

Ghrelin ve PKOS

PKOS ve ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. PKOS tanılı kadınların VKİ eşleştirilmiş kontrollere göre bazal ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren araştırmalar vardır [76, 77]. PKOS tanısı varlığının bazal ghrelin düzeylerinde farklılık yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [78, 79].

Besin tüketimi sonrası izlenen ghrelin supresyonunun, hem normal kilolu hem de obez kadınlarda PKOS tanısı varlığında, benzer kilolu kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur [80-82]. Bu sonuçlar, iştahın ghrelin ilişkili

düzenlemesinin PKOS varlığında bozulmuş olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, postprandial ghrelin yanıtının obez kontrol ve obez PKOS gruplarında benzer olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [83].

2.5.2. İnkretin Hormonlar

İnkretin etkisi; oral glukoz alımının, eş dozda intravenöz glukoz verilmesine oranla daha yüksek insülin yanıtı oluşturması gözlemine dayanan bir kavramdır [84]. İnkretin hormonlar grubunun en önemli üyeleri GLP-1 ve GİP (gastrik inhibitör peptid)'dir. Besinlerin oral alımı sonrası barsaklardan salgılanan bu hormonlar insülinotropik hormonlar olarak tanımlanırlar [85].

GLP-1

GLP-1, pankreasın alfa hücrelerinde, barsakların L-hücrelerinde ve kaudal beyin sapı ve hipotalamus nöronlarında eksprese edilen pre-proglukagon geninin yıkım ürünüdür. GLP-1 temel olarak besin alımını takiben distal ince barsak L-hücrelerinde sentezlenir ve bu hücrelerden salınır. GLP-1'in aynı zamanda kaudal beyin sapında yer alan NTS'deki (nukleus traktus solitarius) küçük bir nöron popülasyonu tarafından da sentezlenebildiği ve bu nöronların uzantıları aracılığı ile hipotalamus ve alt beyin bölgelerindeki GLP-1 reseptörleri üzerinden etki gösterebildiği rapor edilmiştir [86, 87]. Besin alımını takiben, GLP-1 bifazik şekilde salınmaktadır. Erken yanıt dakikalar içinde oluşmakta ve yemek sonrası 30 dakika sürmektedir. İkinci faz ise, 1 saatten daha uzun sürede oluşmaktadır [88]. GLP-1'in aktif formunun oldukça kısa bir yarı ömrü mevcuttur ($T_{1/2}$: 1-2 dakika). GLP-1, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) tarafından, aktif formdan (7-36) terminal 2 aminoasidin ayrılması ile inaktif forma (9-36) dönüşür [85].

L-hücrelerinin çoğunun distal incebarsakta olması nedeni ile, dakikalar içinde gerçekleşen GLP-1 salınımının birinci fazından besinlerle direkt temasın sorumlu olması olası değildir. Hayvan çalışmalarında, beslenmeyi takiben GLP-1'in erken salınımında asıl etkenin vagus siniri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda GLP-1 etkileri vagotomi ile bloke edilebilmektedir. Tüm bu sonuçlar,

GLP-1'in anorektik etkilerini göstermesinde vagus sinirinin aracılık yaptığını ortaya koymaktadır [89, 90]. Gastrik gerilme ile mekanoreseptörlerin uyarımını takiben oluşan doygunluk sinyalleri vagal sinirler aracılığı ile beyin sapındaki NTS'ye iletilir. Besin alımını takiben oluşan gastrik gerilme kısmen gastrik boşalma hızı ile ilişkili olup, bu durum postprandial glisemik değişkenlikleri etkilemektedir. GLP-1 sağlıklı normal kilolu ve obez bireylerde ve tip 2 DM tanılı hastalarda gastrik boşalmayı ve barsak motilitesini yavaşlatmaktadır [91].

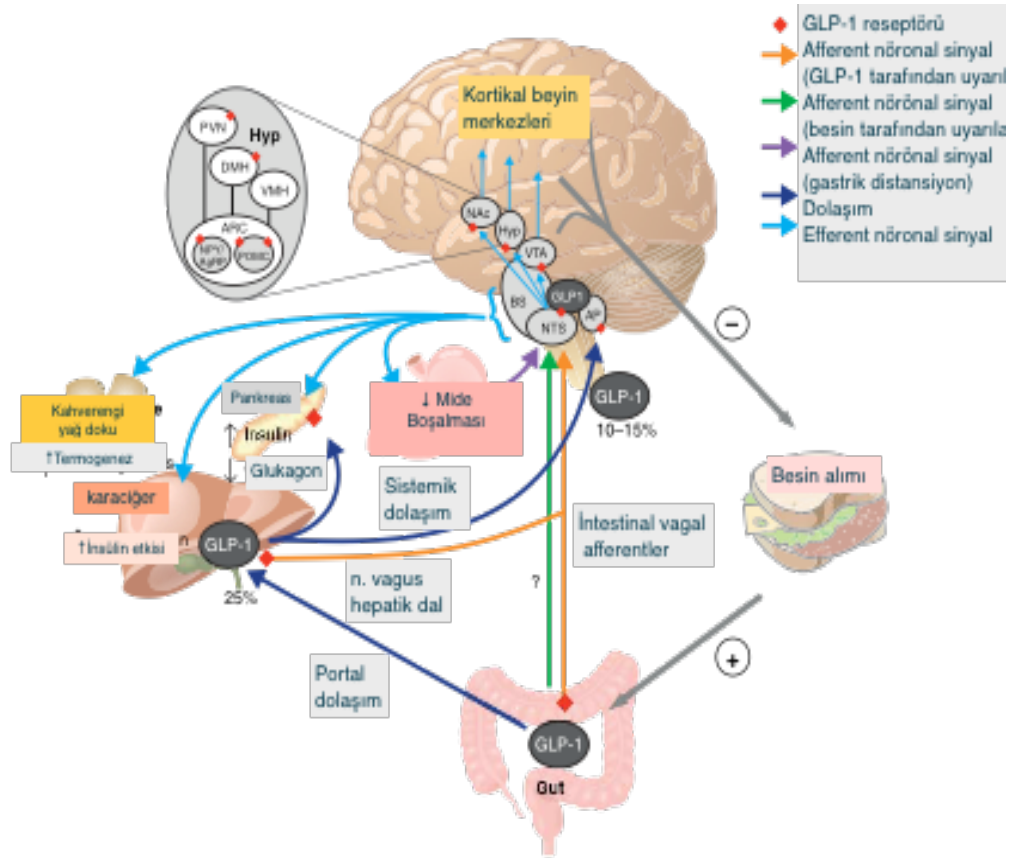
GLP-1'in beslenmenin hem homeostatik hem de hedonik regülasyonunda fizyolojik rolünün olduğu, deney farelerinin beyin bölgelerinde GLP-1 reseptörlerinin varlığı ile gösterilmiştir. Bu bölgeler arasında besin alımının kontrolünde ve enerji dengesinin sağlanmasında görev alan hipotalamus, NTS, area postrema (AP), dorsal striatum ve nukleus akumbens gibi alanlar bulunmaktadır [92, 93]. GLP-1'in SSS üzerine etkileri doğrudan ve dolaylı olmakla birlikte mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Gastrointestinal kökenli GLP-1'in beyine AP yolu ile girdiği düşünülmektedir, çünkü bu bölgede kan beyin bariyeri geçirgendir. Deney farelerinde radyoizotop-işaretili GLP-1 analogunun kan beyin bariyerini kolayca geçtiği gösterilmiştir [94, 95]. Periferal kökenli GLP-1'in besin alımını etkilemek için beyine girmesinin gerekip gerekmediği ya da beslenme davranışına yönelik başka etki mekanizmalarının olup olmadığı net değildir. Vagal sinir üzerinde GLP-1 reseptörlerinin gösterilmiş olması, gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki iletişimden nervus vagusun sorumlu olduğu düşüncesini doğurmuştur [96]. GLP-1'in SSS üzerine etkilerinin çoğunlukla indirekt yolla, özellikle barsak ve portal sistem kökenli vagal aferentler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir [35].

GLP-1 ve GİP insülinotropik hormonlardır. GLP-1; insülin sekresyonunu ve duyarlılığını artırarak, glukagon sekresyonunu ve gastrik boşalmayı ise azaltarak postprandial glukoz değişkenliğini önlemektedir. Oral glukoz verilmesini takiben oluşan insülin artışının %70'inden inkretin yanıtı sorumludur [85].

GLP-1 infüzyonunun besin alımı üzerine akut etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizinde, ad libitum enerji alımında %11.7'lik bir azalma olduğu görülmüştür [97]. Bir başka çalışmada; VAS (görsel analog skala) açlık skorları incelendiğinde, hem farmakolojik hem de fizyolojik GLP-1 dozlarında açlık hissinde azalma izlenmiştir. Ancak bu çalışmada fizyolojik GLP-1 düzeylerinde ad libitum besin tüketimi üzerine belirgin etki görülmemiştir [98]. Yakın dönemde yapılan çalışmalar incelendiğinde, GLP-1 uygulamasının açlık ve tokluğu etkileyerek enerji alımını azalttığı görülmektedir, ancak enerji tüketimine etkisi net değildir [35].

Tip 2 DM'de inkretin yanıtının defektif olduğunun bulunması, inkretin bazlı tedavilerin gelişmesini sağlamıştır. Terapötik stratejiler asıl olarak GLP-1 üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunun nedeni, GLP-1 tip 2 DM'de etkinliğini korumaktayken GİP'in insülinotropik etkilerine karşı direnç gelişmesidir [99]. GLP-1 agonistlerinin kilo vermeyi kolaylaştırıcı etkileri de tip 2 DM tedavisinde tercih edilmelerini sağlamaktadır [100]. GLP-1 reseptör agonistleri glisemik kontrolü iyileştirmekte, tokluk hissi oluşturmada ve besin tüketiminde azalmaya yol açarak kilo verdirilmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarında SSS'de GLP-1 reseptörlerinin varlığının gösterilmesi, GLP-1 reseptör agonistlerinin bu etkilerinin en azından belli bir bölümünün beyin tarafından yönetildiğini göstermektedir [35]. Uzun ve kısa etkili GLP-1 reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda, GLP-1 agonistlerinin kullanımının kilo kaybı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [101].

GLP-1 ve GLP-1 reseptör agonistleri; glukoz homeostazı, beslenme davranışı ve kilo üzerine olan etkilerini büyük oranda SSS tarafından yönetilen doğrudan ve dolaylı mekanizmalar aracılığı ile göstermektedir (Şekil 2.5). Sonuç olarak GLP-1'in iştah ve kilo üzerine etkileri beyin ve barsakların kompleks ilişkisine dayanmaktadır. Bu ve bilinmeyen diğer mekanizmalar aracılığı ile GLP-1, fizyolojik ve farmakolojik dozlarda tokluk hissi oluşumuna neden olarak ve gastrointestinal sistemin mekanistik özelliklerini etkileyerek negatif enerji dengesine yol açmaktadır [100].



AgRP: Agouti-ilişkili peptid, AP: area postrema, ARC: arkuat çekirdek, BS: beyin sapı, DMH: dorsomedial hipotalamus, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, HYP: hipotalamus, NAc: nukleus akumbens, NPY: nöropeptid Y, NTS: nukleus traktus solitarius, POMC: pro-opiomelanokortin, PVN: paraventriküler çekirdek, VMH: ventromedial hipotalamus, VTA: ventral tegmental alan

Şekil 2.5. GLP-1'in beslenme ve glukoz metabolizması üzerine etkilerinin santral regülasyonu [35]

GLP-1 ve Obezite

Obezitede inkretin etkisinin bozulduğu düşünülmeyle birlikte, obezite ve GLP-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir.

GLP-1 düzeylerinin VKİ ile ters orantılı olduğunu gösteren [97, 102], obez bireylerde daha yüksek bazal GLP-1 düzeyleri olduğunu bildiren [103] ve obezite ile GLP-1 düzeyleri arasında ilişki olmadığını vurgulayan [104] çalışmalar mevcuttur. Plazma GLP-1 düzeylerinin diüurnal ritminin değerlendirildiği 2015 yılında yapılan bir çalışmada, normal kilolu bireylerde bazal GLP-1 düzeylerinin obez ve fazla kilolu bireylere göre, belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, obezlerde diüurnal GLP-1 sentez ritminin bozulduğu da bildirilmiştir [103].

Besin ile uyarılmış GLP-1 düzeylerinin değerlendirildiği birçok çalışmada, beslenme sonrası görülen GLP-1 sekresyonunun obez bireylerde normal kilolu bireylere göre azaldığı rapor edilmiştir [104-106]. Besin ile uyarılmış GLP-1 düzeylerinin obezlerde normal kilolu bireylerden farklı olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur [107].

GLP-1 ve PKOS

PKOS'da artan tip 2 DM sıklığı nedeni ile GLP-1 sekresyon paterninde de bozukluk olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu kadınlarda, yaş ve VKİ uyumlu kontrol grubuna göre, oral glukoz tolerans testi ile GLP-1 geç faz yanıtının azaldığı gösterilmiştir [108]. PKOS'lu kadınlarda açlık durumunda ve standart besin tüketimi sırasında GLP-1 sekresyonunu ve oral kontraseptif (OKS) kullanımının GLP-1 sekresyonuna etkilerini inceleyen bir başka çalışmada ise, açlık durumunda ve besin tüketimi sırasında GLP-1 sekresyonunun PKOS'da belirgin olarak azaldığı izlenmiş, 3 aylık kısa süreli OKS kullanımının fark yaratmadığı görülmüştür [109]. Buna karşılık, PKOS'da normal kilolu sağlıklı kadınlara göre inkretin hormon düzeylerinde farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [110, 111].

Sonuç olarak, GLP-1 düzeylerinin PKOS'daki hiperinsülinemi ile ilişkili olmadığı düşünülmekle birlikte, sendromda entero-insular aksın etkilenmiş olduğu öne sürülmektedir [112]. PKOS'lu bireylerde ekzenatid tedavisinin metformine göre kilo kaybı üzerine daha belirgin etki gösterdiği görülmüştür.

Ayrıca, eksenatid/liraglutid ve metformin kombinasyonunun tek başına bu tedavilerin kullanılmasına oranla menstrüel siklus düzenlenmesi, ovulasyon oranı, serbest androjen indeksi (FAİ) ve insülin duyarlılığı üzerine daha olumlu etki ettiği belirlenmiştir [113].

2.6. Nöronal Görüntüleme

Nöronal görüntüleme yöntemleri, insanlarda yeme davranışının altında yatan nörobiyolojik mekanizmalarla ilgili çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Bu yöntemler arasında; MRG, fMRG ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yer almaktadır.

Beynin MRG ile görüntülenmesi; obezitenin gelişiminde, devam etmesinde ve besinlerin aşırı tüketiminde SSS'nin rolünü göstermek açısından büyük öneme sahiptir. Yapısal MRG yönteminde, anatomik ayrıntılar görülmekte ve gri ve beyaz cevherin de dahil olduğu beyin dokularının farklı paramanyetik özellikleri ölçülmektedir [5]. MRG yöntemi, beyin yapısını ve bağlantılarını anlayabilmek için birçok farklı yöntem sunmaktadır. T1 ağırlıklı görüntüler, voksel bazlı morfometre gibi volumetrik (hacim ölçümü ile ilgili) yöntemlerin temelini oluşturmaktadır. Bu yöntem ile beyin hacmi ve yoğunluğu ölçülebilmekte ve analiz edilebilmektedir. Ayrıca, bu ölçümler her kompartman için ayrı ayrı yapılabilmektedir (örn. gri cevher, beyaz cevher ve total beyin hacmi gibi). Difüzyon tensor inceleme ise, su moleküllerinin dokuya dağılılabirliğini ölçmekte ve beynin beyaz cevherinin yapısını anlamayı sağlamaktadır. Beyaz cevherin hücre membranı ve miyelin tabaka ile sarılı olması nedeni ile lif yönüne dik dağılım (radial difüzivite), lif yönüne paralel dağılıma göre (aksiyel difüzivite), daha düşük olmaktadır. Fraksiyonel anizotropi ise bu farklılığı ölçmede kullanılan bir indeks olup, doku mikroyapısındaki değişikliklerin sensitif bir belirteci olarak görülmektedir [10].

Fonksiyonel MRG yönteminde ise, kan-oksijen-düzey bağımlı değişiklikler (blood oxygen level dependent-BOLD) hemoglobinin paramanyetik özellikleri

kullanılarak ölçülmekte ve lokal nöronal aktivite elde edilmektedir. Benzer BOLD sinyallerini paylaşan bölgeler fonksiyonel ağ olarak tanımlanabilir. Bu sinyaller, dışarıdan bir uyarı vermeden ölçüldüğünde dinlenme durumu ağı olarak tanımlanmaktadır. fMRG çalışmalarında temel nokta, beynin görsel uyarılara, koku ve tat alma duyularına tepkilerini ölçmek ve bu ölçümleri farklı yiyecek gruplarını karşılaştırarak (lezzetli-lezzetsiz ya da düşük kalorili-yüksek kalorili vb.) yapmaktır. Çoğu fMRG çalışmasında aktivasyon farklılıkları araştırılırken, genel incelemeden çok, ilgi bölgeleri (region of interest- ROI) dikkate alınmıştır.

PET yönteminde, beyin aktivitesi ile ilgili topografik bilgi sağlanmaktadır. Bu yöntem ile, kan dolaşımına verilen fluorodeoksiglukoz tarafından yayılan gama fotonlarının glukoz tarafından alımı görüntülenebildiği gibi, farklı ligandların kullanılması ile dopamin aktivitesi de ölçülebilmektedir [5].

Nöronal görüntüleme obezite ve diyabet çalışmalarında; obez ve normal kilolu bireylerin ve tip 2 DM tanısı olan ve olmayan bireylerin beyin aktiviteleri farklı şekillerde karşılaştırılmıştır. Yapısal MRG çalışmaları ile beyin yapısı, obezite ve tip 2 DM arasındaki ilişki incelenirken, fMRG çalışmaları ile yiyecek resimlerine, besin tatlarına ve kokularına olan farklı tepkiler ve besin tüketimi ile oluşan sinyaller araştırılabilmektedir [5].

2.6.1 Voksel Bazlı Morfometre Çalışmaları

Obezitenin yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. VKİ artışı, birçok çalışmada düşük total beyin hacmi ile ve bölgesel gri ve beyaz cevher değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur [7, 8, 114]. Gri cevher; nöronal hücre gövdeleri, nörofiller, glial hücreler ve kapillerlerden oluşmaktadır. Bunlar, SSS nöronlarına duyuşal ve motor uyarıları ileterek, kimyasal sinaps aktivitesi aracılığı ile tepki yaratılmasını sağlamakta görevlidir. Beyaz cevher ise, beyindeki gri cevherin farklı bölümlerini birbirine bağlayan miyelinli aksonlardan oluşmaktadır [115].

Total beyin hacmi ile ilgili çalışmalar, obezite ile düşük total beyin

hacminin ve düşük total gri cevher hacminin ilişkili olduğunu göstermektedir [8, 114, 116]. Brooks ve ark.'nın [116] 70-75 yaş aralığındaki hastalar üzerine yaptıkları bir çalışmada, obez bireylerde total beyin hacminde ve total gri cevher hacminde belirgin düşüklük saptanmış olup, cinsiyete bağlı farklılık izlenmemiştir. Yokum ve ark. [117] tarafından yapılan 83 adolesan kadının dahil edildiği bir başka çalışmada, voksel bazlı morfometre yöntemi ile total beyin hacimleri ve tat alma, ödül ve inhibitör kontrol merkezleri ile ilgili bölgelerin beyaz ve gri cevher hacimleri ölçülmüş ve obez katılımcılarda normal kilolu katılımcılara oranla total gri cevher hacmi daha düşük bulunmuştur. Taki ve ark.'nın [8] 1428 kadın ve erkek katılımcı üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise, erkeklerde VKİ ile gri cevher oranı (gri cevherin total intrakranial hacime oranı) arasında negatif korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmadan, erkeklerde VKİ arttıkça total gri cevher hacminin azaldığı sonucu çıkmış olmakla birlikte bu durum kadınlarda izlenmemiştir. Obeziteye benzer şekilde, tip 2 DM ile total beyin hacmi azalması arasında da ilişki bulunmuştur [118]. Ayrıca tip 2 DM tanısının azalmış total gri cevher hacmi ile ilişkili olduğu belirlenmiş olmakla birlikte [116], tip 2 DM ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığını gösteren çalışmalar da söz konusudur [119].

Total ve bölgesel serebral beyaz cevher hacimleri değerlendirildiğinde de literatürde farklı sonuçlar görülmektedir. Haltia ve ark. [120] tarafından yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması 37 olan 16 normal kilolu ve 30 obez kadın ve erkek incelenmiş ve katılımcılarda belirli kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinde normal kilolu bireylere göre yüksek hacim ölçülmüştür. Bu bölgeler; sağ ve sol temporal lob, limbik loblar, serebellum, beyin sapı olarak tanımlanmıştır. Beyin beyaz cevher hacmindeki artışın nedeni olarak anormal lipid metabolizması ve lipidlerin beyinde birikimi gösterilmiş ve 6 haftalık diyet sonrası total ve çeşitli bölgesel beyaz cevher hacimlerinde azalma belirlenmiştir [120]. Karlsson ve ark. [121] tarafından, yaş ortalaması benzer olan ancak daha ileri evre obez bireylerle yapılan bir başka çalışmada ise, VKİ ile beyin beyaz cevher

hacmi arasında negatif korelasyon bulunmuş, beynin hiçbir bölgesinde beyaz cevher hacminde artış saptanmamıştır.

Bölgesel gri cevher yapısı ile obezite ve tip 2 DM arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bu sonuçların, yaş dağılımındaki ve kadın erkek oranlarındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir [10]. Pannaciulli ve ark. [7] tarafından yürütülen 24 obez ve 36 normal kilolu kadının dahil edildiği bir çalışmada; obez kadınların, postsantral girus, frontal operkulum, putamen ve orta frontal girusta belirgin olarak daha düşük gri madde yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Post-santral girus ve frontal operkulum, tat duyusunun düzenlenmesi ve algılanması ile ilgili beyin bölgeleri olup, putamen davranışın kontrolünde rol almaktadır. Orta frontal girus ise, davranışın kognitif kontrolünde etkili olmaktadır. Beyin görüntülemesindeki bu bulguların obezitenin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Bu değişiklikler kilo alma eğiliminin olduğunu gösteren nöronal işaretler olabileceği gibi, kilo alımının bir sonucu olan artmış adipositeden beynin de etkilendiğini gösterebilir [7]. Raji ve ark. [122] ise, obez bireylerde normal kilolu bireylere göre frontal lob, anterior singulat korteks, hipokampus ve talamusta belirgin atrofi gözlemişlerdir. Taki ve ark.'nın çalışması [8] bölgesel gri cevher hacimleri açısından değerlendirildiğinde, erkeklerde bilateral medial temporal lob, serebellumun anterior lobu, oksipital lob, frontal lob, precuneus ve orta beyin bölgelerindeki bölgesel gri cevher hacimlerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerde bilateral frontal girus, serebellumun posterior lobu, frontal loblar, temporal loblar, talamus ve kaudat bölgede ise, VKİ ile gri cevher hacmi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Horstmann ve ark. tarafından yürütülen bir başka araştırmada ise [123], sadece kadınlarda sol dorsal striatum (putamen) ve sağ dorsolateral prefrontal kortekste yapısal farklılıklar bulunmuştur. Bu bölgelerin fonksiyonel olarak habitüel ve hedefe yönelik davranışta önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bu çalışmada ayrıca, kadınlarda ve erkeklerde, ödül ilişkili bölgelerde (nukleus akumbens, orbitofrontal korteks) ve beynin santral homeostatik merkezi olan hipotalamusta

gri madde hacminin obezite ölçümleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, metabolik sendromu olan adölesanlarda, sendromun ciddiyeti ile doğru orantılı olarak daha küçük hipokampus hacimleri, beyin hacminde azalma ve önemli beyaz cevher yolaklarında mikroyapısal bütünlükte azalma gösterilmiştir [124]. Tip 2 DM tanılı hastalarda beyin yapısal değişikliklerinin değerlendirildiği bir meta-analizinde ise tip 2 DM tanısı ile bilateral hipokampus hacmindeki azalma arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır [118], (Tablo 2.1).

Görüntüleme çalışmaları ve leptin, ghrelin ve GLP-1 ile ilişkilerin değerlendirilmesi

Nöronal görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ile hormonların beslenme ilişkili beyin bölgeleri üzerine etkisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu amaçla en çok çalışılan hormonlar arasında leptin, ghrelin ve GLP-1 yer almaktadır.

Beyin yapısı ve leptin ilişkisinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bilindiği gibi, leptin ilişkili beyin bölgeleri arasında hipotalamusa ek olarak nukleus akumbens ve putamen de yer almaktadır [45, 53], (Tablo 2.1). Genetik olarak leptin-eksik (ob geninde resesif mutasyon olan) 3 erişkinin dahil edildiği bir çalışmada, leptin eksikliğinin yapısal beyin MRG özellikleri üzerine etkisi ve leptin replasman tedavisinin oluşturduğu değişiklikler incelemiştir. Bu çalışmada, leptin tedavisinden sonra 6. ve 18. aylarda frontal kortekste, özellikle de anterior singulat girusta ve inferior parietal lobül ve sol serebellumda belirgin gri madde artışı saptanmıştır. Hipotalamik bölgede ise, belirgin değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, leptinin hipotalamus dışında da etkilerinin olduğunu göstermesi açısından önemlidir [125]. Pannaciulli ve ark.'nın [126] çalışmasında obezlerde kontrollere göre gri cevher hacminde azalma gözlenen bölgelerden olan sol inferior frontal operculum, sol postsentral girus ve sağ putamen ile açlık plazma leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Deney farelerinde yapılan çalışmalarda, intraparaventrüküler ghrelin

uygulanmasını takiben ARC, VMH, paraventriküler çekirdek (PVN), dördüncü ventrikül, anterior ve posterior hipofiz bölgelerinde aktivite artışı gözlenmiştir [127]. Bir başka çalışmada, 20 normal kilolu erkek katılımcıya ghrelin uygulaması sonrası beynin yiyecek ve yiyecek olmayan görüntülere tepkileri ölçülmüş ve bilateral amigdala, sol orbitofrontal korteks (OFC), sağ substantia nigra, ventral tegmental alan, sol kaudat, sağ hipokampus, anterior insular korteks ve vizüel alanlarda (pulvinar ve fusiform girus) besin ilişkili uyarılara besin ilişkisiz olanlara göre daha fazla tepki saptanmıştır [46], (Tablo 2.1).

Yakın dönemde yapılan çalışmalar ile, GLP-1'in beslenme ilişkili beyin bölgeleri üzerine etkileri hem deney hayvanlarında hem de insanlarda daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır [35]. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile yapılan bir çalışmada GLP-1 düzeyinde görülen postprandial artışın, hipotalamusta ve sol dorsolateral prefrontal korteksteki postprandial bölgesel beyin kan akımı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [128]. 18-fluorodeoksiglukoz (^{18}FDG) PET tetkiki kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise, normal kilolu bireylere GLP-1 infüzyonu verilmesinin hipotalamus ve beyin sapında azalmış glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu saptanmıştır [41], (Tablo 2.1). Bu çalışmalar, ekzojen GLP-1 verilmesinin değişen serebral glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermekte, ancak bu değişikliklerin besin tüketimi ve iştahla ilişkisi bilinmemektedir [35]. Deney farelerinde intragastrik besin verilmesini takiben homeostatik (hipotalamus ve NTS) ve non-homeostatik (kortikolimbik) beyin bölgelerinde azalan fMRG sinyali görülmüş ve bu etkilerin dolaşan GLP-1 düzeyleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur [129].

GLP-1 infüzyonunun fMRG ile ölçülen nöronal aktivite üzerine etkileri insanlarda da araştırılmıştır. Sağlıklı ve normal kilolu bireylerde (11 erkek ve 5 kadın) ödül ve haz ilişkili beyin merkezlerinde (dorsal striatum, nukleus akumbens, insula, amigdala, orbitofrontal korteks) fMRG sinyal değişiklikleri tanımlanmıştır. Bu bölgelerdeki ortalama nöronal aktiviteler, yiyecek resimleri gösterildiğinde tok durumda aç duruma oranla azalmıştır. Benzer şekilde aç

durumda GLP-1 infüzyonu yapıldığında da tok duruma benzer nöronal aktiviteler gözlenmiştir [47]. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, periferel GLP-1'in beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili beyin bölgelerini etkilediği söylenebilir. Bu etkiler GLP-1'in iştah baskılayıcı özelliğine ve GLP-1 agonisti tedavisinin kilo verdirici etkisine katkıda bulunmaktadır [35].

Tablo 2.1. İştah ilişkili beyin bölgeleri, leptin, ghrelin ve GLP-1 ile ilişkileri ve voksel bazlı morfometre çalışmaları

	Görevi	İnsanlarda gösterilen reseptörler/ fMRG'de hormonal uyarı ile sinyal değişikliği	Obezlerde voksel bazlı morfometre çalışmaları	Tip 2 DM'de voksel bazlı morfometre çalışmaları
Hipotalamus	Homeostatik durum bilgisinin entegrasyonu	-Leptin [49] -Ghrelin [42, 127] -GLP-1 [9, 35, 87]	-Artmış gri cevher hacmi [123] -Azalmış gri cevher hacmi [130, 131]	
Kaudat Çekirdek	Ödül ilişkili beslenme davranışı	-Leptin [45] Ghrelin [46] -GLP-1 [47]	-Kadınlarda gri cevher hacminde fark yok [117] -Erkeklerde artmış gri cevher hacmi [8] -Kadınlarda azalmış gri cevher hacmi [132]	- Azalmış hacim [118, 122]
Putamen	Ödül ilişkili beslenme davranışı	-Leptin [45] -Ghrelin [46] -GLP-1 [47]	-Kadınlarda gri cevher hacmi ile VKİ arasında ilişki yok [117] -Azalmış gri cevher dansitesi [7] -Azalmış gri ve beyaz cevher hacmi [122] -Kadınlarda artmış sol putamen gri cevher hacmi [123]	- Azalmış hacim [118, 122]
Nukleus Akumbens	Ödül, haz, bağımlılık, hedefe yönelik davranış	Leptin [45] Ghrelin [46] GLP-1 [35, 47]	-Artmış gri cevher hacmi [123]	- Azalmış hacim [118]
Amigdala	Ödül işleme	-Leptin [49] -Ghrelin [46] -GLP-1 [47]	-Azalmış beyaz cevher hacmi [121] -Kadınlarda azalmış gri cevher hacmi [132]	
Hipokampus	Episodik hafıza, besin ilişkili davranışın öğrenilmesi	-Ghrelin [46] -GLP-1 [9, 47]	-Azalmış gri ve beyaz cevher hacmi [122] -Azalmış gri cevher hacmi [132]	-Azalmış hacim [118]

DM: diabetes mellitus, fMRG: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Polikistik over sendromu tanılı hastalarla, polikistik over sendromu tanısı olmayan sağlıklı kadınların beyin manyetik rezonans görüntülerinin karşılaştırılması, vücut kitle indeksi ve hormon düzeyleri ile ilişkilerinin belirlenmesi” başlıklı proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, 06.16.2014 tarih ve KA-14018 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Çalışma Grupları ve Uygulama

Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği’ne ve Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği’ne başvuran 20 PKOS’lu kadın ile VKİ açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Polikistik over sendromu tanısı “AE-PCOS Society” tanı kriterlerine göre yapılmıştır. Buna göre, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm yanında oligo-anovulasyon ve/veya USG’de polikistik over görünümü olan kadınlar PKOS olarak kabul edilmiştir. Oligo-anovulasyon, menstrüel siklusun ≥ 35 günde bir ya da ≤ 23 günde bir olması olarak tanımlanmıştır. Biyokimyasal hiperandrojenizm; total testosteron düzeyinde yükseklik (testosteron ≥ 60 ng/dl) ve/veya FAI değerinin yüksek olması (FAI ≥ 4.9) olarak belirtilmiştir. Klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak hirsütizm, modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorunun ≥ 7 olması olarak kabul edilmiştir. USG’de polikistik over görünümü ise, her iki overde de her biri 2-9 mm çapında olan ≥ 12 follikül varlığı ve/veya artmış ovarian hacim saptanması (≥ 10 cm³) olarak tanımlanmıştır [14, 133, 134]. Obezite, VKİ değerinin ≥ 30 kg/m² olması, normal kilo ise VKİ değerinin 18-25 kg/m² arasında bulunması olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 4 grup katılımcı dahil edilmiştir. Bu tanımlamalar dikkate alındığında, normal kilolu kontrol olarak tanımlanan birinci grup sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Bu grup VKİ < 25 kg/m² olan, PKOS ya da herhangi

bir hastalığı bulunmayan, düzenli ilaç kullanmayan sağlıklı kadınlardan oluşmuştur.

İkinci grupta, $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve PKOS tanısı alan kadınlar yer almakta olup, bu bireylerde oral kontraseptif de dahil olmak üzere ilaç kullanım öyküsü yoktur. Normal kilolu PKOS grubu olarak adlandırılan bu gruptaki tüm kadınlarda klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, %70'inde oligo-anovulasyon ve %100'ünde USG'de polikistik over görünümü mevcuttur.

Üçüncü grupta $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obez kadınlar yer almakta olup, obez kontrol grubu olarak kabul edilen bu gruptaki kadınların da PKOS ya da herhangi bir ek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır.

Obez PKOS grubu olarak tanımlanan son grubu oluşturan dördüncü gruptaki katılımcılar ise, $VKİ$ değeri $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan ve PKOS tanısı alan kadınlardır. Katılımcıların tümünde klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, %80'inde adet düzensizliği ve %70'inde ise USG'de polikistik over görünümü mevcuttur. Bu gruptaki bireylerin de ilaç kullanım öyküsü yoktur, PKOS ve obezite dışında ek hastalık bulunmamaktadır.

PKOS'lu kadınların tümünde klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm mevcuttur. Hiperprolaktinemi, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, tiroid fonksiyon testi bozukluğu, androjen salgılayan tümör tanısı olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Ayrıca, psikiyatrik hastalığı olan, sigara kullanım öyküsü olan, sol elini baskın el olarak kullanan ve öğrenim durumu ortaokul ve altı olan bireyler de bu özelliklerinin MRG sonuçlarını etkileyebileceği düşünüülerek çalışma dışında bırakılmıştır.

Tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.3. Çalışma Protokolü

Katılımcıların; bel, kalça ve boyun çevresi ölçümleri yapılmıştır. Bel çevresi ölçümleri ayakta durur pozisyonda umblikus çevresinden, kalça çevresi

ölçümleri, spina iliaca anterior superior seviyesinden gerçekleştirilmiştir. Boyun ölçümleri ise katılımcılar ayakta dururken baş horizontal düzlemde olacak şekilde tiroid kıkırdak seviyesinden ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı [kg])/boy [metre]²) ve bel-kalça oranı (bel [cm]/kalça [cm]) hesaplanmıştır.

Toplam yağ hacmi, serbest yağ hacmi, yağ yüzdesi, gövdesel yağ hacmi, gövdesel yağ yüzdesi ve bazal metabolizma hızı ölçümleri “Biyoelektriksel İmpedans Segmental Vücut Analizi Monitörü” (TANITA, BC-418 MA tipi) ile yapılmıştır. Ölçüm sonuçları, kilogram ve yüzde şeklinde verilmiştir. Bazal metabolizma hızı biyoimpedans analiz tahmin yöntemi ile hesaplanmıştır [135].

Tüm katılımcıların kan tetkikleri ve TANITA ölçümleri, folliküler faz sırasında (menstrüel siklusun 2.-5. günleri arasında) gerçekleştirilmiştir. Gereken bireylerde, medroksiprogesteron asetat ile çekilme kanaması indüksiyonu yapılmıştır.

Endokrinolojik ve metabolik değerlendirme için total testosteron, dihidroepiandrostenedion sulfat (DHEAS), sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG), 17-hidroksi progesteron, açlık insülini, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin ve tam kan sayımı değerleri çalışılmıştır.

Serbest androjen indeksi (FAI= [Testosteron (mmol/L)/ SHBG (nmol/L)] x 100), homeostasis model assessment index-insulin resistance (HOMA-IR = [açlık insülini (uU/mL) x açlık plazma glukozu (mg/dL)] / 405) ve total kolesterol değeri total kolesterol = [LDL + HDL + (TG/5)] formülü ile hesaplanmıştır.

3.4. Doygunluk İndeksi ve Öğün Tolerans Testi

Katılımcıların kısa süreli subjektif açlık ve tokluk durumlarını ölçmek için doygunluk indeksi kullanılmıştır. Doygunluk indeksi 7 eşit aralıklı bir değerlendirme ölçeği olup, 1 santimetrelilik aralıklardan oluşmaktadır. Tüm katılımcıların tokluk algısı, subjektif tokluk skalası ile ölçülmüştür (çok açtan çok

toka kadar) [136].

Öğün tolerans testi, Abbott'un standart oral enteral solüsyonu (Abbott Ensure plus; Abbott Laboratories) kullanılarak yapılmış olup, bu beslenme solüsyonu 200 ml'lik dengeli besin içeriğine sahiptir. 1.5 kkal/mL enerji desteği sağlayan bu ürünün besinsel enerji içeriği 300 kkal olup, 12.5 gr protein, (enerjinin %16'sı), 9.84 gr yağ (enerjinin %29.2'si, poliansature/ sature/ monoansature) ve 40.4 gr karbonhidrattan (enerjinin %53.8'i) oluşmaktadır. Katılımcılara 8 saatlik açlık sonrası standardize beslenme ürünü (*mixed-meal*) 5 dakika içinde tüketilmek üzere verilmiştir. Bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeylerini ölçmek amacı ile besin tüketimi öncesi 0. dakikada venöz kan örnekleri alınmıştır. Uyarılmış GLP-1 düzeyi ölçümü amacı ile ise; beslenme solüsyonu tüketimi sonrası 15., 30., 45., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda venöz kan örnekleri alınmıştır. Katılımcılardan öğün tolerans testi sırasında her kan alımından önce doyumluk ölçeğinde açlık-tokluk durumlarını işaretlemeleri istenmiştir. Test sırasında fiziksel aktivite yapılmasına ve ek besin ürünü tüketimine izin verilmemiştir.

3.5. Biyokimyasal Tetkikler

Venöz kan örnekleri alınmış ve 2 saat içinde santrifüj edilerek serum kısmı -80°C'de saklanmıştır.

Total testosteron ve insülin düzeyleri kemiluminesant immunoassay kitler ile (Roche Diagnostics GnbH, Mannheim, Germany) ölçülmüştür. Analiz içi ve analizler arası varyasyon katsayıları testosteron için <%5, insülin için ise sırası ile ≤%4.3 ve ≤%3.4 olarak belirtilmiştir. DHEAS düzeyleri kemiluminesant immunoassay kitleri kullanılarak (Immulate 2000; Siemens Healthcare global, Eschbrn, Germany), SHBG düzeyleri ise, immunoradyometrik kitler aracılığı ile belirlenmiştir (ZenTech, Angleur Belgium). DHEAS ve SHBG için analiz içi ve analizler arası varyasyon katsayıları <%10 olarak belirtilmiştir. LDL, TG ve HDL düzeyleri enzimatik kalorimetrik kitler ile çalışılmış (analiz içi ve analizler arası

varyasyon katsayısı <%10), plazma glukoz düzeyi ise, glukoz oksidaz yöntemi ile ölçülmüştür (Olympus AU 2700; Olympus America Inc., Melville, NY, USA).

Serum leptin düzeyleri, ELISA yöntemi (Boster Immunoleader, EK0437) ile ölçülmüştür ve analiz içi ve analizler arası varyasyon katsayısı <%10'dur. Serum ghrelin konsantrasyonu ölçümü ELİSA yöntemi ile (Human Ghrelin (total) ELISA, Millipore Total Ghrelin- EGZRT-89K) yapılmıştır. Ghrelin kiti için analiz içi ve analizler arası varyasyon katsayısı <%10 olarak tanımlanmaktadır. GLP-1 düzeyleri ise, ELISA yöntemi ile (Millipore, EZGLP1T-36K) değerlendirilmiş olup, analiz içi varyasyon katsayısı %1, analizler arası varyasyon katsayısı <%12 olarak belirtilmiştir.

3.6. Voksel Bazlı Morfometre Ölçümleri

Araştırma kapsamına alınan kadınların beyin yapısal farklılıklarını değerlendirmek amacı ile katılımcılara Siemens Magnetom Symphony Tim ile beyin manyetik rezonans görüntüleme uygulanmıştır. Anatomik volumetrik görüntüleme (3DT1A volumetrik (MPRAGE) (TR/TE;2600/306ms, flip açısı:8°), T2A turbo spin-eko (TR/TE; 4800/92) ile yapılmıştır. Voksel-temelli analiz ölçümleri FreeSurfer software version 4.5.1 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) ile elde edilmiştir. Bu yazılım paketi ile gri ve beyaz cevherin total, hemisferik ve bölgesel hacim ölçümleri elde edilmektedir. Bu çalışmada, MRG ölçümlerinde ROİ olarak iştahın düzenlenmesinde, yeme davranışında ve enerji dengesinde rol alan temel bölgeler seçilmiştir. Bu bağlamda, total beyin hacmi ve total gri cevher hacimlerine ek olarak, hipotalamusun yer aldığı ventral diensefalon, ventral striatum (nukleus akumbens), dorsal striatum (putamen, kaudat çekirdek), amigdala ve hipokampus incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bölgeler, objektif değerler olarak kaydedilmiştir. Bu ölçümler ile katılımcıların bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 değerleri ve besin ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Mac Version 20 (Statistical Package for Social Sciences for Mac) paket programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise çapraz tablo analizi, sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Grupların ikili olarak karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Öğün tolerans testi ve GLP-1 ölçümleri için zaman ilişkili olarak (0-180 dk.) hesaplanan eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) ise trapezoid kuralına göre hesaplanmıştır. Ek olarak, hormon değerleri ve görüntüleme sonuçları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile belirlenmiştir. Normal kilolu kontrol ve normal kilolu PKOS grupları arasındaki yaş farkı nedeni ile bu gruplar arasındaki tüm karşılaştırmalar yaş ayarlı olarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma grupları ve özellikleri

Çalışmada 10'u (%25) normal kilolu kontrol, 10'u (%25) normal kilolu PKOS tanılı, 10'u (%25) obez kontrol ve 10'u (%25) PKOS tanılı obez olmak üzere toplam 40 katılımcıya ait veriler analiz edilmiştir. Araştırmada normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubu ve obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

4.1.1. Normal Kilolu PKOS Grubu ile Normal Kilolu Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Katılımcıların tümü doğurganlık çağında olmakla birlikte PKOS tanılı grupta ortalama yaş kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p<0.01$). (Tablo 4.1). Gruplar arasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, PKOS tanılı grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bel-kalça oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.023$), (Tablo 4.1). TANITA ölçümleri değerlendirildiğinde, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1). PKOS tanılı grupta mFG skoru belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, normal kilolu PKOS grubunda total testosteron ve DHEAS değerleri anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) ve SHBG değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) bulunmuştur. Serbest androjen indeksi değeri normal kilolu PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Her iki grupta LDL, Tg, total kolesterol, HDL, açlık kan şekeri değerleri benzer olarak saptanmakla birlikte, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin PKOS tanılı normal kilolu grupta PKOS tanısı olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.029$), (Tablo 4.1).

4.1.2. Obez Kontrol Grubu ile Obez PKOS Grubunun Karşılaştırılması

Her iki grup da yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve TANITA ölçümleri açısından benzer özelliklere sahiptir, kalça çevresi ölçümü ise PKOS

tanılı obez grupta daha düşük bulunmuştur ($p<0.01$, Tablo 4.1). PKOS tanılı obez grupta mFG skoru, total testosteron değeri, serbest androjen indeksi, DHEAS değerleri belirgin olarak yüksektir ($p<0.01$). Gruplar arasında SHBG değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grubun lipid profili, açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri benzer bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının antropometrik ölçümler, vücut bileşimi ve metabolik özellikler açısından karşılaştırılması

	NORMAL KİLOLU			OBEZ		
	PKOS Ortanca, (min-maks)	Kontrol Ortanca, (min-maks)	p	PKOS Ortanca, (min-maks)	Kontrol Ortanca, (min-maks)	P
Yaş	20 (18-25)	26.5 (25-40)	p<0.01	28.5 (18-34)	32 (20-39)	0.280
Boy (m)	1.61 (1.51-1.68)	1.63 (1.55-1.70)	0.436	1.58 (1.55-1.77)	1.65 (1.54-1.74)	0.579
Kilo (kg)	55.1 (48.7-67)	54.2 (47.9-68.9)	0.684	89.7 (77-123.6)	103.6 (85.5-125.9)	0.143
VKİ (kg/m ²)	21.0 (18.6-24.9)	20.5 (19.1-24.8)	0.684	34.2 (30.8-44.3)	38.2 (30.8-47.5)	0.315
Bel çevresi (cm)	68.5 (61-82)	65.5 (60-70)	0.165	103.5 (90-130)	108 (91-130)	0.353
Kalça çevresi (cm)	95.5 (86-106)	93.0 (88-100)	0.739	118.5 (103-133)	129.5 (113-145)	p<0.01
Bel-kalça oranı	0.73 (0.65-0.81)	0.70 (0.64-0.73)	0.023	0.84 (0.79-1.12)	0.83 (0.74-0.93)	0.353
Boyun çevresi (cm)	30.0 (28-35)	30.5 (28-33)	1.00	38 (34-41)	38 (35-41)	0.529
Toplam yağ kütlesi (%)	22.8 (13.5-33.6)	22.2 (16-29.6)	0.796	43.2 (38-51.4)	43.4 (35.5-52.6)	0.912
BMH (kkal)	1306 (1226-1504)	1265 (1193-1495)	0.280	1589 (1472-2092)	1792 (1618-2006)	0.105
Total kolesterol (mg/dl)	179 (136-254)	190 (132-243)	0.853	213 (166-278)	214 (160-287)	0.853
LDL (mg/dl)	105 (82-177)	107 (71-159)	0.796	145 (101-209)	141.5 (100-192)	0.912
HDL (mg/dl)	59.5 (46-74)	62 (53-80)	0.353	44.5 (38-72)	45 (39-81)	0.853
Trigliserid (mg/dl)	78 (43-101)	77 (41-101)	0.971	107.5 (65-345)	133.5 (68-223)	0.529
Açlık glukozu (mg/dl)	84.5 (82-93)	88 (74-101)	0.190	100 (84-115)	97 (79-110)	0.315
İnsülin (µIU/ml)	7.1 (5.1-11.1)	4.4 (2-9.6)	0.029	19.2 (10.6-27.7)	15 (9-26.9)	0.529
HOMA-IR	1.5 (1.0-2.3)	1.04 (0.4-1.95)	0.029	4.4 (2.6-7.2)	3.3 (1.8-6.3)	0.247

BMH: Bazal metabolizma hızı, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assesment– insulin resistance, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, maks: maksimum, min: minimum, PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. Çalışma Gruplarının Beyin Voksel Bazlı Morfometre Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen toplam 40 katılımcının voksel bazlı morfometre ölçümleri dikkate alınarak gruplar arası karşılaştırmalar yapılmış olup, yaşa göre düzeltilmiş istatistiksel veriler göz önüne alınarak, sonuçlar tablo olarak verilmiştir. Çalışmamızda, MRG ölçümlerinde ROI olarak iştahın düzenlenmesinde, yeme davranışında ve enerji dengesinde rol alan temel bölgeler seçilmiştir. Bu bağlamda, total beyin hacmi ve total gri cevher hacimlerine ek olarak, hipotalamusun yer aldığı ventral diensefalon, ventral striatum (nukleus akumbens), dorsal striatum (putamen, kaudat çekirdek), amigdala ve hipokampus incelenmiştir.

4.2.1. Normal Kilolu PKOS Grubu ile Normal Kilolu Kontrol Grubunun Beyin Volumetrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubundaki katılımcıların beyin voksel bazlı morfometre değerleri yaşa göre düzeltilmiş olarak karşılaştırıldığında, sol amigdala hacminin PKOS tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.028$). İncelenen diğer bölgelerde ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.2).

4.2.2. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Beyin Volumetrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Obez PKOS grubu ile obez kontrol grubundaki kadınlar karşılaştırıldığında, obez PKOS grubunda ventrikül dışı total beyin hacmi ($p=0.023$) ve total gri cevher hacmi ($p=0.048$) belirgin olarak düşük bulunmuştur (Tablo 4.2). Ek olarak; PKOS tanılı obez bireylerde sol ventral diensefalon ($p=0.018$), sol kaudat ($p=0.043$), sol hipokampus ($p=0.015$) ve sağ hipokampus ($p=0.042$) hacminde azalma saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının total beyin hacmi, total gri cevher hacmi ve bölgesel gri cevher hacimlerinin karşılaştırılması

	NORMAL KİLOLU			OBEZ		
	PKOS (Ortanca, min-maks)	Kontrol (Ortanca, min-maks)	p	PKOS (Ortanca, min-maks)	Kontrol (Ortanca, min-maks)	p
Total beyin hacmi (cm ³)	1090 (998- 1249)	1104 (1040- 1201)	0.644	1027 (972-1121)	1091 (984-1296)	0.023
Total gri cevher hacmi (cm ³)	634 (563- 724)	636 (579- 680)	0.328	601 (538-665)	636 (551-739)	0.048
Sol ventral diensefalon (cm ³)	4.25 (3.58- 4.66)	4.02 (3.65- 4.71)	0.232	3.78 (3.34- 4.48)	4.24 (3.66- 4.65)	0.018
Sağ ventral diensefalon (cm ³)	4.08 (3.30- 4.47)	3.87 (3.29- 4.21)	0.318	3.60 (3.26- 4.37)	3.98 (3.37- 4.59)	0.166
Sol putamen (cm ³)	5.26 (3.97- 6.2)	5.34 (4.61- 6.21)	0.796	5.09 (2.31-5.87)	5.09 (4.38- 6.26)	0.172
Sağ putamen (cm ³)	5.24 (4.15 – 6.02)	5.25 (4.43- 5.76)	0.931	5.03 (2.25- 5.85)	5.11 (3.85- 6.07)	0.283
Sol kaudat çekirdek (cm ³)	3.95 (2.73- 4.61)	3.69 (2.64- 4.22)	0.666	3.51 (0.77-4.08)	3.82 (3.59- 5.05)	0.043
Sağ kaudat çekirdek (cm ³)	3.75 (2.68- 4.75)	3.66 (2.94- 4.36)	0.434	3.51 (0.80- 4.06)	3.77 (3.58- 4.75)	0.051
Sol nukleus akumbens (cm ³)	0.45 (0.38- 0.61)	0.49 (0.39- 0.60)	0.759	0.62 (0.15-0.74)	0.50 (0.33- 0.84)	0.921
Sağ nukleus akumbens (cm ³)	0.50 (0.44- 0.55)	0.47 (0.35- 0.52)	0.978	0.48 (0.17- 0.55)	0.42 (0.38- 0.64)	0.694
Sol amigdala (cm ³)	1.37 (1.27-1.72)	1.49 (1.33-1.67)	0.028	1.43 (1.19- 1.71)	1.51 (1.26- 1.73)	0.084
Sağ amigdala (cm ³)	1.47 (1.24- 2.15)	1.50 (1.29- 1,89)	0.656	1.46 (1.01- 1.74)	1.52 (1.26- 1.84)	0.322
Sol hipokampus (cm ³)	4.32 (3.67- 5.29)	4.32 (4.03- 5.13)	0.205	3.86 (3.23- 4.48)	4.34 (3.86- 5.22)	0.015
Sağ hipokampus (cm ³)	4.52 (3.76- 5.06)	4.41 (3.54- 4.97)	0.543	4.05 (3.40- 4.54)	4.32 (3.90- 5.26)	0.042

Maks: maksimum, min: minimum, PKOS: polikistik over sendromu

4.3. Çalışma Gruplarının Bazal Leptin Değerlerinin Karşılaştırılması ve Yapısal Beyin Değişiklikleri ile Korelasyonunun Belirlenmesi

Normal kilolu kontrol ile normal kilolu PKOS grupları arasında ve obez kontrol ile obez PKOS grupları arasında bazal leptin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Leptin düzeyleri ile beyin ölçümleri değerlendirildiğinde, hacim farklılığı bulunan bölgelerde leptin düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının bazal leptin değerleri

Maks: maksimum, min: minimum, PKOS: polikistik over sendromu

	NORMAL KİLOLU			OBEZ		
	PKOS Ortanca, (min-maks)	Kontrol Ortanca, (min-maks)	p	PKOS Ortanca, (min-maks)	Kontrol Ortanca, (min-maks)	p
Leptin 0.dk (ng/mL)	12.4 (2.9-52)	7.4 (5-38.6)	0.306	41.6 (23.6-61)	45.9 (18.9-65)	0.467

4.4. Çalışma Gruplarının Bazal Ghrelin Değerlerinin Karşılaştırılması ve Yapısal Beyin Değişiklikleri ile Korelasyonunun Belirlenmesi

Bazal ghrelin ölçümleri açısından normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubu arasında ve obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Bazal ghrelin değerleri ile beyin volumetrik ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, volumetrik fark saptanan bölgelerde bazal ghrelin düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının bazal ghrelin değerleri

	NORMAL KİLOLU			OBEZ		
	PKOS Ortanca, (min-maks)	Kontrol Ortanca, (Min-maks)	p	PKOS Ortanca, (Min-maks)	Kontrol Ortanca, (min-maks)	p
Ghrelin 0. dk (pg/ml)	319 (234-594)	353 (204.-1104)	0.664	245 (204-359)	221 (202.-279)	0.147

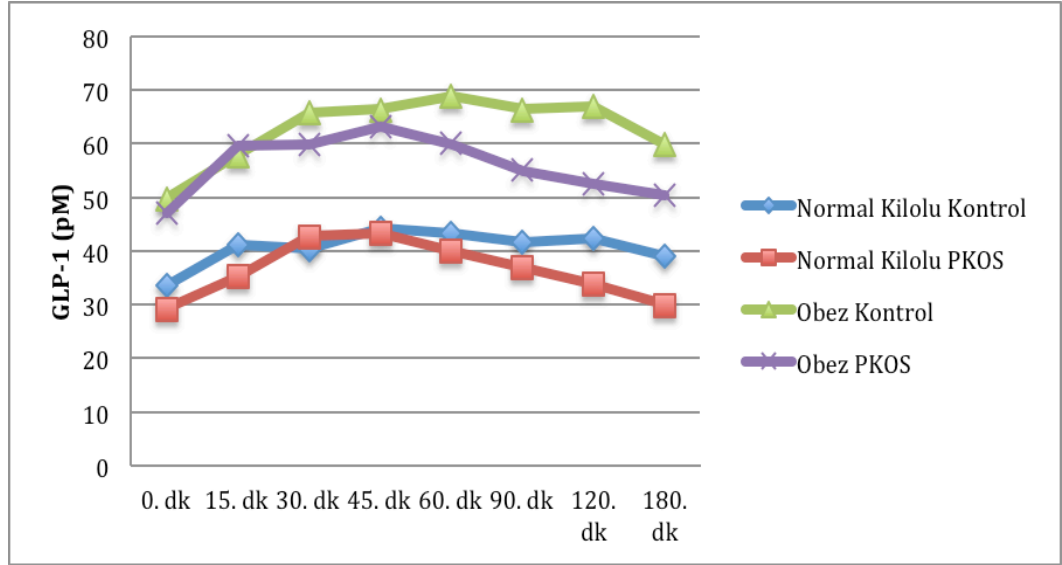
PKOS: polikistik over sendromu, min: minimum, maks: maksimum

4.5. Çalışma Gruplarının Bazal ve Öğün Tolerans Testi Sonrası Ölçülen GLP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Yapısal Beyin Değişiklikleri ile Korelasyonunun Belirlenmesi

Çalışmamıza alınan bireylerin bazal ve beslenme solüsyonu içirildikten sonra 15., 30., 45., 60., 90., 120. ve 180. dk GLP-1 değerleri ölçülmüş ve AUC değerleri karşılaştırılmıştır. Normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubu ve obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında bazal GLP-1 değerleri ve öğün tolerans testi sonrası elde edilen AUC değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.1, Şekil 4.2).

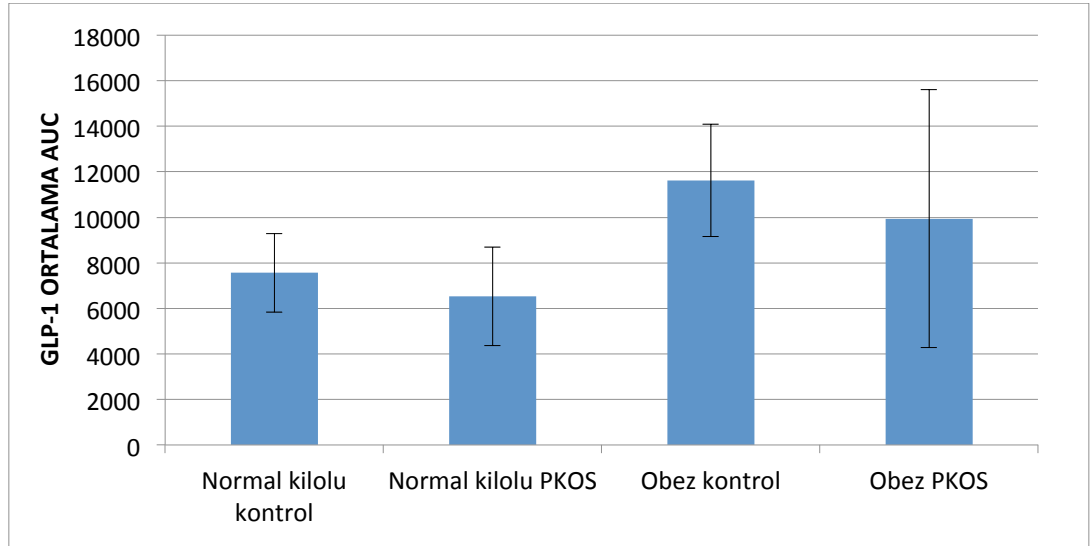
Ayrıca açlık durumunda ve test boyunca (15. dk., 30. dk., 45. dk., 60. dk., 90. dk., 120. dk. ve 180. dk.) doldurulan doyumluk indeksi verilerinin ortalama AUC değerleri normal kilolu PKOS grubunda 28.4 ± 9.6 , normal kilolu kontrol grubunda 28.5 ± 8.9 olarak saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.985$). Benzer şekilde obez PKOS grubunda ortalama doyumluk indeksi AUC değerleri 29.9 ± 11.9 , obez kontrollerde ise 27.7 ± 10.5 olarak belirlenmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.579$).

Bazal GLP-1 değerleri ve hacimsel beyin ölçümleri değerlendirildiğinde ise, gruplar arasında belirgin volumetrik fark saptanan bölgelerde bazal GLP-1 değerleri ile ve uyarılmış GLP-1 AUC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır.



GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, PKOS: polikistik over sendromu, tüm ölçüm noktalarında normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontroller arasında ve obez PKOS grubu ile obez kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır

Şekil 4.1. Çalışma gruplarının bazal ve öğün tolerans testi sonrası ortalama GLP-1 değerleri



GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, PKOS: polikistik over sendromu, normal kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubu arasında ($p= 0.251$) ve obez PKOS grubu ile obez kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.822$)

Şekil 4.2. Çalışma gruplarının öğün tolerans testi sonrası ortalama GLP-1 AUC değerleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; PKOS tanısı olan ve olmayan kadınların beyin volumetrik ölçümleri karşılaştırılmış, bu ölçümlerin VKİ ile ve bazal ve besin ile uyarılmış iştah hormon düzeyleri ile ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, obez PKOS'lu bireylerde total beyin hacmi ve total gri cevher hacimlerine ek olarak; sol ventral diensefalon, sol kaudat çekirdek ve bilateral hipokampusta gri cevher hacminde azalma saptanmıştır. Normal kilolu PKOS'lu bireylerde ise, sol amigdala gri cevher hacmi kontrollere göre daha düşüktür. Ancak, bu hacimsel değişiklikler ile bakılan hormon düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Literatürde obezite ve tip 2 DM ile beyin voksel bazlı morfometre ölçüm özelliklerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma olmakla birlikte, PKOS'da yapısal beyin MRG'lerinin ve hormonal ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır. PKOS tanısının iştah ilişkili bölgeler üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, MRG ölçümlerinde ROI olarak iştahın düzenlenmesinde, yeme davranışında ve enerji dengesinde rol alan temel bölgeler seçilmiştir. Bu bağlamda, total beyin hacmi ve total gri cevher hacimlerine ek olarak, hipotalamusun yer aldığı ventral diensefalon, ventral striatum (nukleus akumbens), dorsal striatum (putamen ve kaudat çekirdek), amigdala ve hipokampus incelenmiştir. ROI olarak seçilen bölgeler hem değerlendirilen hormonların reseptörlerini içermeleri hem de fMRG çalışmaları ile obez bireylerde hormonal bağlantıların araştırıldığı bölgeler olmaları açısından önemlidir [9, 137].

Çalışmamızda obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde total beyin hacminde azalma izlenmiştir ($p=0.023$). Pek çok çalışmada obez bireylerin total beyin hacimlerinde azalma olduğunu bulunmuştur [8, 114, 116]. Benzer şekilde, tip 2 DM ile total beyin hacmi azalması arasında da ilişki vardır [118]. Bu araştırmalarda, sıklıkla ileri yaş gruplarından kadın ve erkek katılımcılar değerlendirilmiştir. Örneğin, Brooks ve ark. [116] yaşları 70-75 arasında değişen 772 katılımcıyı çalışma kapsamına almışlardır. Taki ve ark.'nın [8] 1428 hasta

üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalamaları erkekler için 44.5, kadınlar için 46.4'tür. Ward ve ark.'nın [114] çalışmasında ise 40-60 yaş aralığındaki hastalar incelenmiştir. Bu çalışmaların tümünde obezite beyin hacminde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Marques-Itturia ve ark. [131] ise, 20-39 yaş aralığında 19 obez ve 21-40 yaş aralığında 18 normal kilolu kadın ve erkek katılımcıyı inceledikleri çalışmada, obezite ve total beyin hacmi arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda; henüz doğurganlık çağındaki kadınlarda, obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde beyin hacminde azalma olması bu iki metabolik bozukluğun beyin hacmi üzerinde erken ve önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda total gri cevher hacmi obez grupta PKOS'u olan bireylerde belirgin olarak düşüktür ($p=0.048$, Tablo 4.2). Yokum ve ark. [117], yaş ortalaması 18.4 olan, VKİ değerleri 17.3-38.9 kg/m^2 arasında değişen toplam 83 obez, fazla kilolu ve normal kilolu genç kadını değerlendirdikleri çalışmada; obez bireylerde, total gri cevher hacmini normal kilolu ve fazla kilolu bireylere oranla daha düşük bulmuşlardır. Marques-Itturia ve ark. [131] ise, obezlerde total gri cevher hacimlerinde fark saptamamışlardır. Taki ve ark. [8], erkeklerde total gri cevher hacminin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiğini, ancak bu farklılığın kadınlarda izlenmediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PKOS'lu obez kadınların obez kontrollere göre total gri cevher hacimlerinin düşük bulunmasında, PKOS tanısının yanı sıra hiperandrojenizmin de katkısı olabilir. PKOS ve obezite ile ilişkili bir diğer hastalık olan tip 2 DM'de total gri cevher hacminin azaldığına [138, 139], ya da sağlıklı bireylerden farklılık göstermediğine [119] ilişkin bulgular da mevcuttur. Tip 2 diyabetik obez adolesanların, sadece obez adolesanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, total gri cevher hacmi her iki grupta da benzer bulunmuştur [140]. PKOS ve obezite beraberinde tip 2 DM de gelişmesi durumunda, total gri cevher hacminde daha belirgin bir azalma olup olmayacağı ise bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda, obez PKOS'lu kadınların bölgesel gri cevher hacimlerinde obez kontrollere göre azalma gözlenmiştir (Tablo 4.2). Bölgesel gri

cevher hacimleri ile ilgili birçok çalışma, tat alma ile ilgili bölgelerde (postsentral girus, frontal operkulum, insula) ve inhibitör kontrol ile ilişkili bölgelerde (inferior-orta ve superior frontal girus), obezite ve gri cevher hacmi arasında negatif ilişkiye işaret etmiştir [10]. Ödül ilişkili bölgelerdeki (orbitofrontal korteks, kaudat, putamen) gri cevher hacimleri değerlendirildiğinde; VKİ ile bölgesel gri cevher hacimleri arasında ilişkinin bulunmadığı çalışmalar olduğu gibi [117, 120], VKİ ile bölgesel gri cevher hacimleri arasında negatif ilişkinin belirlendiği çalışmalar da mevcuttur [7, 141]. Bulgulardaki bu farklılıklar; çalışmalardaki hasta sayısına, cinsiyet farklılıklarına, yaş ortalaması değişkenliklerine ve obezite evresine bağlanabilir. Çalışmamızda, obeziteye PKOS fenotipi eklendiğinde, çeşitli gri cevher hacim farklılıkları izlemiştir.

Ventral diensefalon; “Center for Morphometric Analysis” (Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, USA) tarafından standart MRG ile ayrımı yapılamayan, temel olarak hipotalamusu içeren birtakım yapısal gruplara verilen isimdir. Ventral diensefalonda hacim olarak en büyük kısmını hipotalamus oluşturmakla birlikte, mamiller cisim, subtalamik çekirdekler, substantia nigra, nukleus ruber, lateral ve medial genikulat çekirdek ve crus cerebri de bu bölgede yer almaktadır. Çalışmamızda sol ventral diensefalon hacmi obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.018$), (Tablo 4.2). Hipotalamus, beynin santral homeostatik merkezidir [29] ve leptin, ghrelin ve GLP-1 reseptörleri içerdiği bilinmektedir [50, 53, 142, 143]. Horstmann ve ark. [123] tarafından 61 premenopozal kadın (yaş ortalaması 25.1) ve 61 erkek (yaş ortalaması 25.4) üzerinde yapılan bir çalışmada; her iki cinsiyette de hipotalamus hacmi ile VKİ arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Kurth ve ark. [130] tarafından yürütülen bir çalışmada ise, hipotalamus gri cevher hacminin obezlerde VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Marques-Iltuira ve ark. [131] ise bizim çalışmamıza benzer sayı, yaş grubu ve VKİ dağılımında sağlıklı kadın ve erkek katılımcılar ile yaptıkları çalışmada, obezlerde ventral diensefalon hacminin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Homeostatik sistemin merkezi olan ve hedonik sistem

ile önemli bağlantıları olan hipotalamus hacim değişikliğinin, obezite ve PKOS birlikteliğinde görülmesi bu iki problemin bir arada olmasının yeme davranışında bozukluğa yol açabileceğini düşündürmekteyse de bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKOS'lu obez kadınlar, obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; putamen gri cevher hacim ölçümleri arasında belirgin fark yokken, sol kaudat çekirdek gri cevher hacmi belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p=0.043$), (Tablo 4.2). Obez bireylerde kaudat çekirdek hacminin değişmediğini [117], sadece erkeklerde VKİ ile kaudat çekirdek gri cevher hacmi arasında pozitif korelasyon olduğunu [8] ve kadınlarda obezitenin azalmış kaudat nukleus gri cevher hacmi ile ilişkili bulunduğunu [132] gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda olduğu gibi, obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde; sol kaudat çekirdek hacminin azalmış olması, PKOS ve obezite birlikteliğinde iştah ilişkili bozuklukların hedonik sistem üzerinden olabileceğini göstermektedir. Ancak fonksiyonel öneminin anlaşılması için ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, limbik sistemin önemli bir üyesi olan ve episodik hafıza ve yemek ilişkili davranışın öğrenilmesi ile ilişkili bir bölge olan hipokampus gri madde hacmi de, obez PKOS grubunda obez kontrol grubundaki katılımcılara göre hem solda ($p=0.015$) hem de sağda ($p=0.042$) düşük bulunmuştur. Raji ve ark. [122], normal kilolu bireylerle karşılaştırıldıklarında obez bireylerde hipokampusta atrofi gözlemlenmişlerdir. Shott ve ark. [132] da çalışmamıza benzer yaş grubundan kadınları değerlendirdikleri bir araştırmada, obez kadınlarda hipokampusta azalmış gri cevher hacmi saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise, tip 2 DM hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, hipokampus hacminin tip 2 DM hastalarında belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir [138]. Benzer şekilde, 2015 yılında yapılan bir meta-analizinde de sol ve sağ hipokampus hacminde azalma ile tip 2 DM tanısı arasında ilişki kurulmuştur [118]. Çalışmamızda, obezite ve PKOS tanısı birlikteliği bilateral hipokampus gri madde hacminde azalmayı belirgin olarak etkilemiştir (Tablo

4.2). PKOS ve obezite birlikteliğinde erken yaşta da hacim azalmasının görülmesi, bu iki sağlık probleminin etkisinin ileri yaşlarda daha önemli metabolik sorunlar yaratabileceğini düşündürmektedir.

Amigdala ödül ilişkili devrenin anahtar bileşeni olup, duyuşal girdilerin değerlendirilmesinde temel rol oynamaktadır [48]. Çalışmamızda, normal kilolu PKOS grubunda kontrollere göre, amigdalada daha düşük gri cevher hacmi saptanmıştır ($p=0.028$), (Tablo 4.2). Karlsson ve ark. [121]; yaş ortalaması 47, VKİ ortalaması 43 kg/m^2 olan obez ve yaş ortalaması 46, VKİ ortalaması 24 kg/m^2 olan obez olmayan bireylerle yaptıkları bir çalışmada, amigdaladaki beyaz cevher hacminin morbid obez hastalarda belirgin olarak düşük olduğunu göstermişler ve düşük amigdala hacminin artmış ödül ilişkili duyarlılıkla bağlantılı olabileceğini vurgulamışlardır. Normal kilolu PKOS'lu kadınlarda daha düşük sol amigdala hacmi saptanmış olması, bu hastaların ileride kilo alma riskini artırıyor olabilir.

Obezitede beyin hacmi, gri ve beyaz cevherin yapısal değişikliklerinin beyin fonksiyonu üzerine etkileri olabileceği gibi bu değişikliklerin obezitenin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir [10]. Yapısal farklılık gözlenen bölgelerin homeostatik ve hedonik kontrol sistemleri ile yakın ilişkili olması; yeme davranışında ödül etkisi yüksek besin seçme eğilimi ve buna bağlı olarak enerji alımının enerji ihtiyacından fazla olarak kilo alımına yol açması ile sonuçlanabilmektedir [123]. Beyin yapısının, besin alımı ile ilgili beyin fonksiyonlarını mekanistik olarak nasıl etkilediğinin anlaşılması ve yorumlanması zordur. Bu bağlantıyı kurabilmek amacı ile Shott ve ark. [132]; ilk kez obez bireylerle normal kilolu bireylerin beyaz ve gri cevher yapılarını voksel bazlı morfometre ile değerlendirmiş, beyaz cevher bağlantılarını incelemiş ve fMRG ile kombine etmişlerdir. Bu alışma sonucunda, obez bireylerde tat alma-ödül sistemi ile ilgili bölgelerde gri cevher hacminde azalma izlenmiş olup, OFC ve ilişkili bağlantılarında bozukluk saptanmıştır. Ayrıca obez bireylerde OFC, insula, amigdala, striatum ve hipokampusta azalmış gri cevher hacmi belirlenmiştir.

Çalışmamızda ise, yapısal değişikliklerle işlevsel bağlantıların kurulabilmesi amacı ile katılımcıların bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 değerlerine ek olarak, öğün tolerans testi ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri değerlendirilmiş, ancak hacim farklılığı saptanan bölgeler ile periferik dolaşımdan elde edilen hormon değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Leptin adiposit kökenli bir hormon olup besin alımının ve enerji homeostazının temel düzenleyicisidir [38]. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde, obezlerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu ancak; PKOS tanısının gerek obezlerde, gerekse normal kilolu bireylerde leptin düzeyleri açısından anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür [59, 61-63], (Tablo 4.3). Hipotalamusa ek olarak nukleus akumbens, striatum ve amigdala da leptinin etki bölgelerindedir [45, 49, 144]. Çalışmamızda volüm farkı belirlenen bölgeler ile leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Horstmann ve ark. [123] tarafından yapılan çalışmada obez bireylerde leptin ile nukleus akumbens, ventral striatum (kaudat ve putamen) ve hipotalamus gri cevher yoğunluğu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Pannaciulli ve ark. [126] ise, yüksek plazma leptin düzeyleri ile azalmış putamen gri cevher hacmi arasında ilişki saptamışlardır. Leptin eksikliği ve obezite ile ilişkili ob geninde resesif mutasyonu olan üç erişkin hastada Mathochik ve ark. [125] tarafından yürütülen bir çalışmada ise, leptin replasmanı sonrası bölgesel gri cevher hacimlerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu bölgeler, frontal korteks (özellikle sol anterior singulat girus), sol inferior parietal lobul ve sol serebellum olup, çalışmamızda yer alan bölgeler arasında değildir, bu sonuçlar; leptinin gri cevher hacmi üzerindeki etkisini göstermesi açısından önemlidir. Wong ve ark.'nın [145] 24 saatlik ölçüm yaptıkları bir çalışmada; plazma leptin düzeyinde gözlenen 25 katlık bir artışın, beyin omurilik sıvısına 2 katlık bir artış olarak yansıdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, plazma leptin düzeyleri ile beyin volüm değişiklikleri arasında ilişki bulunmamış olması, periferik leptin düzeylerinin santral leptin düzeylerini yansıtmıyor olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda PKOS tanısı varlığının ghrelin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde, bazal ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmaların yanında [76], PKOS tanısı varlığı ile ghrelin düzeyleri arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [78, 79]. Çalışmamızda, sadece obezite tanısı olduğunda ghrelin düzeylerinde görülen düşüklüğün, obezite ve PKOS birlikteliğinde de izlendiği ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür (Tablo 4.4). Bizim çalışmamızda ghrelin düzeyleri ile volüm farkları arasında ilişki bulunmamaktadır. Literatürde total ya da bölgesel beyin volüm ölçümleri ile dolaşımdaki ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak Malik ve ark. [46], bizim de volumetrik farklılık gözlediğimiz bölgelerden olan kaudat çekirdek, amigdala ve hipokampusta ghrelin infüzyonu ile besin ilişkili uyarılara artmış aktivite saptamışlardır. Çalışmamızda dolaşımdaki total ghrelin düzeyleri ve hacimler arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, ghrelin infüzyonu ile yapılan çalışmalar, ghrelinin besin tüketimini hedonik bölgeler üzerinden etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, PKOS tanılı bireyler ile VKİ eşleştirilmiş kontroller arasında bazal ve besin ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde; açlık GLP-1 düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda daha düşük olduğu ve standart besin tüketimi sonrası GLP-1 sekresyonunun bozulduğu [109], sadece GLP-1 geç faz yanıtının azaldığı [108] ve inkretin hormon düzeylerinde fark bulunmadığı [110, 111] şeklinde sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda; GLP-1 düzeyleri ile hacim farklılığı bulunan bölgeler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Hacimsel farklılık saptanan bölgelerden olan hipotalamus ve striatumda GLP-1 reseptörlerinin yer aldığı bilinmektedir [35]. Çalışmamızda amigdala ve kaudat çekirdek volumetrik farklılık bulduğumuz bölgelerdendir. Söz konusu bölgeler, De Silva ve ark.'nın [47] daha önceki bir fMRG çalışmasında GLP-1 infüzyonu sonrası, tokluk durumunda görülen sinyallere benzer şekilde

sinyal azalması görülen bölgelerdendir. GLP-1'in besin alımını engelleyici etkisi SSS üzerinden doğrudan ve dolaylı yollarla gerçekleşmektedir [35]. Gastrointestinal kaynaklı GLP-1'in kan beyin bariyerinin daha geçirgen olduğu AP'den SSS'ne girdiği gösterilmiştir. Ancak, kısa yarı ömrü nedeni ile periferden üretilen GLP-1'in sadece çok küçük miktarının SSS'ye geçtiği düşünülmektedir [35, 94, 95]. Ayrıca, NTS'de lokal GLP-1 sentezinin de olduğu bilinmekte olup, GLP-1 içeren bu nöronların periferal kökenli GLP-1 sinyallerini, santral GLP-1 yolaklarına güçlendirerek mi yoksa zayıflatarak mı aktardıkları bilinmemektedir [35].

Çalışma grupları arasında doyumluk indeksi değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.1). Benzer şekilde, yapısal farklılık görülen bölgeler ile de doyumluk indeksi değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Doyumluk indeksi; hastaların açık-tokluk hissini değerlendirmede sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, bu çalışma için iştah durumunun değerlendirilmesinde yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir. Ayrıca, yapısal değişikliklerin iştah üzerindeki etkisi, doyumluk hissi dışındaki başka mekanizmalar üzerinden ortaya çıkıyor olabilir.

Halen total beyin hacminde ve bölgesel ve total gri cevher hacimlerinde görülen obezite ilişkili değişikliklerin, aşırı yeme eğiliminin nedeni mi yoksa aşırı yemenin ya da aşırı yağ kitlesinin bir sonucu mu olduğu, ayrıca geri dönüşümünün olup olmadığı bilinmemektedir [7, 10]. Çalışmamızda, obeziteye PKOS tanısı eklendiğinde tek başına obeziteye göre belirgin hacimsel farklılıklar görülmektedir. Ayrıca, normal kilolu bireylerde de PKOS tanısı hacimsel değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Volumetrik değişiklikler ile periferden ölçülen leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. PKOS tanısı varlığında saptadığımız yapısal volumetrik değişikliklerin, fonksiyonel önemini açıklamak için, bu bölgelerin fMRG ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, PKOS tanısı varlığında volumetrik farklılık saptanan bölgeler ile PYY, CCK, GİP gibi iştah ilişkili diğer hormonların bağlantılarının araştırılması ve bu bölgelere

PKOS tedavisinde kullanılan OKS, GLP-1 agonisti gibi ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında, örneklemin büyük olmaması gelmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda küçük farklılıklar saptanamamış olabilir. Buna karşılık çalışmamız, PKOS'da yapısal beyin değişikliklerini ve olası hormonal ilişkileri değerlendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızın kesitsel olması nedeni ile bulguların obezite ve PKOS'un nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu anlaşılamamaktadır. Ayrıca, voksel bazlı morfometre, beyin bölgelerinin mikromimari yapısı hakkında ayrıntılı bilgi verememektedir. Hacimsel değişiklikler nöronal hücre farklılıkları ve fokal miyelinizasyon miktarı ile ilişkilendirilebilmekle birlikte, elde edilen bulgular fonksiyonel etkiyi tam olarak yorumlamaya imkan vermemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite ve PKOS sık görülen metabolik ve endokrinolojik bozukluklar olup, her ikisinde de yeme davranışı ve iştah ile ilgili regülasyonun gerek nöronal gerekse de hormonal düzeyde bozulduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, bu iki durumun birlikteliğinin iştah, davranış ve ödül ilişkili beyin bölgelerindeki olası yapısal değişiklikler üzerine etkileri araştırılmış, hormonal bağlantıları kurulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla, voksel bazlı morfometre ile beyindeki yapısal değişiklikler değerlendirilmiş, hormonal olarak ise iştah ilişkili önemli hormonlardan leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri incelenmiştir.

Sonuç olarak;

1. Obez PKOS'lu bireylerde, obez kontrollere göre total beyin hacmi ve total gri cevher hacmine ek olarak; sol kaudat, sol ventral diensefalon ve bilateral hipokampus gri cevher hacimleri belirgin olarak düşüktür.
2. Normal kilolu PKOS grubunda, normal kilolu kontrollere göre sol amigdala gri cevher hacmi daha düşüktür.
3. PKOS tanısı varlığının bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri üzerine ve besin ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır.
4. Volumetrik farklılık bulunan gruplarda hacim sonuçları ile bazal leptin, ghrelin ve GLP-1 düzeyleri ve besin ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.
5. Çalışma grupları arasında öğün tolerans testi sırasındaki doyumluk indeksi değerleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

PKOS'da beyin bölgelerindeki yapısal değişikliklerin ilk kez değerlendirildiği bu çalışma; iştah, davranış ve ödöl ilişkili bazı bölgelerde volüm azalmasına işaret etmektedir. Bu değişikliklerin PKOS fizyopatolojisindeki yerinin tam olarak anlaşılabilmesi ve uzun dönem PKOS tedavisinde kullanılan ilaçların beyindeki yapısal değişiklikler üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha geniş örneklem üzerinde fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yildiz, B.O., et al., *Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria*. Hum Reprod, 2012. **27**(10): p. 3067-73.
2. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.
3. Yildiz, B.O., *Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom?* Womens Health (Lond Engl), 2013. **9**(6): p. 505-7.
4. WHO, *Obesity and overweight*. WHO fact sheet no 311, 2015. **update on Jan 2015**(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> accessed on Jan 2015).
5. Carnell, S., et al., *Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions*. Obes Rev, 2012. **13**(1): p. 43-56.
6. Berridge, K.C. and T.E. Robinson, *Parsing reward*. Trends Neurosci, 2003. **26**(9): p. 507-13.
7. Pannacciulli, N., et al., *Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1419-25.
8. Taki, Y., et al., *Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(1): p. 119-24.
9. Schloegl, H., et al., *Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans*. Diabetes Metab Res Rev, 2011. **27**(2): p. 104-12.
10. Machann, J., et al., *Diagnostic imaging in obesity*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(2): p. 261-77.
11. Unal, N. and B.O. Yildiz, *Insulin resistance and impaired glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome*. Türkiye Klinikleri J. Surg. Med Sci, 2007. **22**: p. 14-21.

12. Goodarzi, M.O. and R. Azziz, *Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(2): p. 193-205.
13. Zawadzki, J.A. and A. Dunaif, *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach*. Polycystic Ovary Syndrome, ed. D.A. In: Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism), Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds). 1992, Boston: Blackwell Scientific Inc.
14. Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
15. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
16. Diamond, M.P., et al., *Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(12): p. 4420-5.
17. Lim, S.S., et al., *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(6): p. 618-37.
18. Escobar-Morreale, H.F. and J.L. San Millan, *Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome*. Trends Endocrinol Metab, 2007. **18**(7): p. 266-72.
19. Pasquali, R., V. Vicennati, and A. Gambineri, *[Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism]*. Contracept Fertil Sex, 1998. **26**(5): p. 372-5.
20. Lim, S.S., et al., *The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2013. **14**(2): p. 95-109.
21. Barber, T.M., et al., *Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 999-1004.

22. Khan, K.A., S. Stas, and L.R. Kurukulasuriya, *Polycystic ovarian syndrome*. *J Cardiometab Syndr*, 2006. **1**(2): p. 125-30; quiz 131-2.
23. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, TEMD, Editor. 2014: Ankara. p. 11-21.
24. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
25. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
26. Zimmet, P., M.M.A. KG, and M. Serrano Rios, *[A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]*. *Rev Esp Cardiol*, 2005. **58**(12): p. 1371-6.
27. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. *Br J Nutr*, 2004. **92**(3): p. 347-55.
28. Berthoud, H.R., *Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction*. *Neurogastroenterol Motil*, 2008. **20 Suppl 1**: p. 64-72.
29. Morton, G.J., T.H. Meek, and M.W. Schwartz, *Neurobiology of food intake in health and disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2014. **15**(6): p. 367-78.
30. Lutter, M. and E.J. Nestler, *Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake*. *J Nutr*, 2009. **139**(3): p. 629-32.
31. Berthoud, H.R., N.R. Lenard, and A.C. Shin, *Food reward, hyperphagia, and obesity*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **300**(6): p. R1266-77.
32. Berthoud, H.R., *Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. **14 Suppl 5**: p. 197S-200S.
33. Kennedy, G.C., *The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1953. **140**(901): p. 578-96.

34. Gao, Q. and T.L. Horvath, *Neurobiology of feeding and energy expenditure*. Annu Rev Neurosci, 2007. **30**: p. 367-98.
35. van Bloemendaal, L., et al., *Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS*. J Endocrinol, 2014. **221**(1): p. T1-16.
36. M., S.S., *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi*. Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar, ed. U.İ. T. Vol. 3. 2012, İstanbul Tıp Kıtabevi.
37. Diepenbroek, C., et al., *Brain areas and pathways in the regulation of glucose metabolism*. Biofactors, 2013. **39**(5): p. 505-13.
38. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
39. Schaeffer, M., et al., *Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(4): p. 1512-7.
40. Fulton, S., *Appetite and reward*. Front Neuroendocrinol, 2010. **31**(1): p. 85-103.
41. Alvarez, E., et al., *The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem*. J Neurochem, 2005. **92**(4): p. 798-806.
42. Muccioli, G., et al., *Binding of 125I-labeled ghrelin to membranes from human hypothalamus and pituitary gland*. J Endocrinol Invest, 2001. **24**(3): p. RC7-9.
43. Buijs, R.M., et al., *Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake*. J Comp Neurol, 2001. **431**(4): p. 405-23.
44. Berthoud, H.R., *Anatomy and function of sensory hepatic nerves*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2004. **280**(1): p. 827-35.
45. Farooqi, I.S., et al., *Leptin regulates striatal regions and human eating behavior*. Science, 2007. **317**(5843): p. 1355.

46. Malik, S., et al., *Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior*. Cell Metab, 2008. **7**(5): p. 400-9.
47. De Silva, A., et al., *The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans*. Cell Metab, 2011. **14**(5): p. 700-6.
48. Sergerie, K., C. Chochol, and J.L. Armony, *The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies*. Neurosci Biobehav Rev, 2008. **32**(4): p. 811-30.
49. Burguera, B., et al., *The long form of the leptin receptor (OB-Rb) is widely expressed in the human brain*. Neuroendocrinology, 2000. **71**(3): p. 187-95.
50. Mason, B.L., Q. Wang, and J.M. Zigman, *The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin*. Annu Rev Physiol, 2014. **76**: p. 519-33.
51. Aguilar-Valles, A., et al., *Obesity, adipokines and neuroinflammation*. Neuropharmacology, 2015.
52. Golden, P.L., T.J. Maccagnan, and W.M. Pardridge, *Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels*. J Clin Invest, 1997. **99**(1): p. 14-8.
53. Meister, B., *Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus*. Vitam Horm, 2000. **59**: p. 265-304.
54. Lee, S.J., et al., *Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice*. J Neurosci, 2013. **33**(38): p. 15306-17.
55. Mercer, A.J., et al., *Temporal changes in nutritional state affect hypothalamic POMC peptide levels independently of leptin in adult male mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014. **306**(8): p. E904-15.

56. Frederich, R.C., et al., *Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action*. Nat Med, 1995. **1**(12): p. 1311-4.
57. Ioffe, E., et al., *Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(20): p. 11852-7.
58. Maffei, M., et al., *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. Nat Med, 1995. **1**(11): p. 1155-61.
59. Otero, M., et al., *Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights*. FEBS Lett, 2005. **579**(2): p. 295-301.
60. Sainz, N., et al., *Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin*. Metabolism, 2015. **64**(1): p. 35-46.
61. Barber, T.M. and S. Franks, *Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2013. **373**(1-2): p. 68-76.
62. Carmina, E., et al., *Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2009. **91**(4 Suppl): p. 1332-5.
63. Svendsen, P.F., et al., *Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2012. **98**(1): p. 235-41.
64. Chen, C.I., et al., *Adiponectin and leptin in overweight/obese and lean women with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2014: p. 1-5.
65. Pehlivanov, B. and M. Mitkov, *Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2009. **14**(2): p. 153-9.
66. Messinis, I.E., et al., *Polycystic ovaries and obesity*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014.
67. Hellstrom, P.M., et al., *Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects*. Br J Nutr, 2004. **92** Suppl 1: p. S47-57.

68. Sobrino Crespo, C., et al., *Peptides and food intake*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 58.
69. Cummings, D.E., et al., *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1623-30.
70. Gibson, C.D., et al., *Neuroimaging, gut peptides and obesity: novel studies of the neurobiology of appetite*. J Neuroendocrinol, 2010. **22**(8): p. 833-45.
71. Sam, A.H., et al., *The role of the gut/brain axis in modulating food intake*. Neuropharmacology, 2012. **63**(1): p. 46-56.
72. Nakazato, M., et al., *A role for ghrelin in the central regulation of feeding*. Nature, 2001. **409**(6817): p. 194-8.
73. Tschop, M., et al., *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. Diabetes, 2001. **50**(4): p. 707-9.
74. Wren, A.M., et al., *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(12): p. 5992.
75. English, P.J., et al., *Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(6): p. 2984.
76. Pagotto, U., et al., *Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(12): p. 5625-9.
77. Schofl, C., et al., *Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(10): p. 4607-10.
78. Daghestani, M.H., M.H. Daghestani, and A. El-Mazny, *Circulating ghrelin levels and the polycystic ovary syndrome: correlation with the clinical, hormonal and metabolic features*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **155**(1): p. 65-8.
79. Bideci, A., et al., *Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome*. J Obstet Gynaecol Res, 2008. **34**(4): p. 578-84.

80. Arusoglu, G., et al., *Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(11): p. 4475-82.
81. Moran, L.J., et al., *Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(7): p. 3337-44.
82. Moran, L.J., et al., *Postprandial ghrelin, cholecystokinin, peptide YY, and appetite before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1603-10.
83. Japur, C.C., et al., *Imbalance Between Postprandial Ghrelin and Insulin Responses to an Ad Libitum Meal in Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome*. Reprod Sci, 2014. **21**(8): p. 1020-1026.
84. Elrick, H., et al., *Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration*. J Clin Endocrinol Metab, 1964. **24**: p. 1076-82.
85. Baggio, L.L. and D.J. Drucker, *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2131-57.
86. Tang-Christensen, M., N. Vrang, and P.J. Larsen, *Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25 Suppl 5**: p. S42-7.
87. Holst, J.J., *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1409-39.
88. Herrmann, C., et al., *Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients*. Digestion, 1995. **56**(2): p. 117-26.
89. Rocca, A.S. and P.L. Brubaker, *Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion*. Endocrinology, 1999. **140**(4): p. 1687-94.

90. Abbott, C.R., et al., *The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway.* Brain Res, 2005. **1044**(1): p. 127-31.
91. Nauck, M.A., et al., *Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans.* Am J Physiol, 1997. **273**(5 Pt 1): p. E981-8.
92. Merchenthaler, I., M. Lane, and P. Shughrue, *Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system.* J Comp Neurol, 1999. **403**(2): p. 261-80.
93. Shughrue, P.J., M.V. Lane, and I. Merchenthaler, *Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus.* Endocrinology, 1996. **137**(11): p. 5159-62.
94. Kastin, A.J., V. Akerstrom, and W. Pan, *Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier.* J Mol Neurosci, 2002. **18**(1-2): p. 7-14.
95. Kieffer, T.J., C.H. McIntosh, and R.A. Pederson, *Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV.* Endocrinology, 1995. **136**(8): p. 3585-96.
96. Vahl, T.P., et al., *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats.* Endocrinology, 2007. **148**(10): p. 4965-73.
97. Verdich, C., et al., *A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4382-9.
98. Flint, A., et al., *The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(6): p. 781-92.

99. Nauck, M.A., et al., *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1993. **91**(1): p. 301-7.
100. Shah, M. and A. Vella, *Effects of GLP-1 on appetite and weight*. Rev Endocr Metab Disord, 2014. **15**(3): p. 181-7.
101. Vilsboll, T., et al., *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials*. BMJ, 2012. **344**: p. d7771.
102. de Luis, D.A., et al., *Decreased basal levels of glucagon-like peptide-1 after weight loss in obese subjects*. Ann Nutr Metab, 2007. **51**(2): p. 134-8.
103. Galindo Munoz, J.S., D. Jimenez Rodriguez, and J.J. Hernandez Morante, *Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weight loss*. J Physiol Biochem, 2015. **71**(1): p. 17-28.
104. Carr, R.D., et al., *Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 872-8.
105. Ranganath, L.R., et al., *Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence?* Gut, 1996. **38**(6): p. 916-9.
106. Verdich, C., et al., *The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(8): p. 1206-14.
107. Feinle, C., et al., *Plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) responses to duodenal fat and glucose infusions in lean and obese men*. Peptides, 2002. **23**(8): p. 1491-5.
108. Vrbikova, J., et al., *Incretin levels in polycystic ovary syndrome*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(2): p. 121-7.

109. Aydin, K., et al., *Fasting and post-prandial glucagon like peptide 1 and oral contraception in polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(4): p. 588-92.
110. Gama, R., et al., *The entero-insular axis in polycystic ovarian syndrome*. Ann Clin Biochem, 1996. **33 (Pt 3)**: p. 190-5.
111. Svendsen, P.F., et al., *Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin*. Metabolism, 2009. **58**(5): p. 586-93.
112. Ma, J., T.C. Lin, and W. Liu, *Gastrointestinal hormones and polycystic ovary syndrome*. Endocrine, 2014. **47**(3): p. 668-78.
113. Elkind-Hirsch, K., et al., *Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2670-8.
114. Ward, M.A., et al., *The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study*. BMC Neurol, 2005. **5**: p. 23.
115. Klein SB, T.B.e., *Biol Physiol*. 2007, New York: Worth Publishers.
116. Brooks, S.J., et al., *Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(2): p. 230-6.
117. Yokum, S., J. Ng, and E. Stice, *Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study*. Int J Obes (Lond), 2012. **36**(5): p. 656-64.
118. Moulton, C.D., et al., *Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes*. Brain Imaging Behav, 2015.
119. Chen, Z., et al., *Mapping the brain in type II diabetes: Voxel-based morphometry using DARTEL*. Eur J Radiol, 2012. **81**(8): p. 1870-6.

120. Haltia, L.T., et al., *Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 3278-84.
121. Karlsson, H.K., et al., *Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(12): p. 2530-7.
122. Raji, C.A., et al., *Brain structure and obesity*. Hum Brain Mapp, 2010. **31**(3): p. 353-64.
123. Horstmann, A., et al., *Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior*. Front Hum Neurosci, 2011. **5**: p. 58.
124. Yau, P.L., et al., *Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence*. Pediatrics, 2012. **130**(4): p. e856-64.
125. Matochik, J.A., et al., *Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2851-4.
126. Pannacciulli, N., et al., *Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study*. Neurosci Lett, 2007. **412**(3): p. 248-53.
127. Kuo, Y.T., et al., *The temporal sequence of gut peptide CNS interactions tracked in vivo by magnetic resonance imaging*. J Neurosci, 2007. **27**(45): p. 12341-8.
128. Pannacciulli, N., et al., *Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans*. Neuroimage, 2007. **35**(2): p. 511-7.
129. Min, D.K., et al., *Changes in differential functional magnetic resonance signals in the rodent brain elicited by mixed-nutrient or protein-enriched meals*. Gastroenterology, 2011. **141**(5): p. 1832-41.

130. Kurth, F., et al., *Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults*. Hum Brain Mapp, 2013. **34**(7): p. 1737-46.
131. Marques-Iturria, I., et al., *Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity*. Psychiatry Res, 2013. **214**(2): p. 109-15.
132. Shott, M.E., et al., *Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity*. Int J Obes (Lond), 2015. **39**(2): p. 214-21.
133. Yildiz, B.O., et al., *Increased circulating soluble P-selectin in polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2010. **93**(7): p. 2311-5.
134. Yildiz, B.O., et al., *Visually scoring hirsutism*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(1): p. 51-64.
135. Sakamoto, Y., et al., *International comparison: resting energy expenditure prediction models*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2002. **75**(25).
136. Holt, S.H., et al., *A satiety index of common foods*. Eur J Clin Nutr, 1995. **49**(9): p. 675-90.
137. Salem, V., et al., *Imaging the neuroendocrinology of appetite*. Adipocyte, 2012. **1**(1): p. 68-72.
138. Moran, C., et al., *Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition*. Diabetes Care, 2013. **36**(12): p. 4036-42.
139. Last, D., et al., *Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1193-9.
140. Yau, P.L., et al., *Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia, 2010. **53**(11): p. 2298-306.
141. Walther, K., et al., *Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females*. Hum Brain Mapp, 2010. **31**(7): p. 1052-64.

142. Larsen, P.J., et al., *Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem*. Neuroscience, 1997. **77**(1): p. 257-70.
143. Kreymann, B., et al., *Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus*. Brain Res, 1989. **502**(2): p. 325-31.
144. Baicy, K., et al., *Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(46): p. 18276-9.
145. Wong, M.L., et al., *Simultaneous and continuous 24-hour plasma and cerebrospinal fluid leptin measurements: dissociation of concentrations in central and peripheral compartments*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 258-65.