

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FAZLA KİLOLU OLAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA SERUM OBESTATİN DÜZEYLERİNE DİYETİN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLSÜM YILDIZ SERBEST

KIRIKKALE

2012

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FAZLA KİLOLU OLAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA SERUM OBESTATİN DÜZEYLERİNE DİYETİN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLSÜM YILDIZ SERBEST

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYKAN YÜCEL

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06.01.2012

Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Volkan NOYAN

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Doç. Dr. Aykan YÜCEL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecince gerek mesleki gerekse yaşamla ilgili bilgi ve deneyimlerini paylaşan, eğitime, bilimselliğe ve etiğe verdiği önemle bana yön veren, eğitimim sırasında karşılaştığım zorluklarda yol gösteren, destek, anlayış ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nevin Sağsöz'e,

Değerli bilgileri, tecrübesi ve deneyimlerini büyük bir içtenlikle paylaşan, iyi bir eğitim almamdaki her biri ayrı ayrı ve çok kıymetli katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Volkan Noyan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca vakalarda sabır ve cesaret verici tavır gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana baştan sona titizlikle yol gösteren ve her aşamada değerli yardımlarını esirgemeyen, sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşlerini paylaşan, bilimsel yayınlar yapmamda yol gösterici tavırları ile hekimlik sanatı ve yaşam felsefesiyle büyük katkılarda bulunan tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Aykan Yücel'e,

Uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik yönden katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Aylin Pelin Çil'e,

Tezimin biyokimyasal incelemelerinde yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Osman Çağlayan'a, Prof. Dr. Üçler Kısa'ya, Araş. Gör. Dr. Nurkan AKSOY'a, tüm biyokimya ve hormon laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca tezimin yürütülmesindeki ilgi, alaka ve yardımlarından dolayı Diyetisyen Emine Oya Özsoy'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathanedeki sağlık çalışanları ve personeline,

Bugünlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük katkısı olan, kızları olmaktan gurur duyduğum anneme ve babama, destek ve sevgilerini hiç esirgemeyen abim, ablam ve kardeşime,

Hayatımın her türlü sıkıntısını paylaştığım, iyi günde kötü günde büyük bir özveriyle, sabrı ve sevgisiyle desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Op.Dr. Sancar Serbest'e,

Hayatımın anlamı, en değerli varlığım canım oğlum Alperen'ime

En içten teşekkürlerimle...

ÖZET

SERBEST GY., Fazla kilolu olan polikistik over sendromlu hastalarda serum obestatin düzeylerine diyetin etkisinin değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10' unu etkileyen, kronik oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterli kompleks, kronik seyirli metabolik bir hastalıktır . PKOS'ta da şişmanlık sonucu artan yağ dokusu hastalığın seyrini daha da karmaşık hale getirmekte ve kilo artışı ile hastalığın genel profili arasında bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır. Polikistik over sendromunun obezite, artmış kan şekeri seviyesi, insülin direnci ve hormon dengesizliği gibi tipik semptomlarının beslenme tedavisi ile düzeldiği belirlenmiştir. İnsan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir. Kilo kaybı sonrasında obestatinin metabolik parametreler, obezite ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiş, kilo kaybı sonrasında obestatin düzeyinde artış olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada fazla kilolu ve obez PKOS'lularda, düşük yağlı yüksek karbohidratlı diyetin obestatin seviyelerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 22 fazla kilolu ve obez PKOS tanısı almış kadınlar ve 22 fazla kilolu ve obez sağlıklı kadınlar dahil edilmiştir. Olguların günlük enerji gereksinimleri hesaplandı ve 3 aylık diyet programına alındı. Olguların diyet öncesi boyuna, ağırlığına, vücut kitle indeksine, vücut yağ oranına, FSH, LH, östradiol, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, SHBG, DHEA-S, 17-OH-Progesteron, prolaktin, TSH, TG, HDL, LDL, kolesterol, açlık kan şekeri, insülin seviyelerine ve serum obestatin seviyelerine bakıldı. İnsülin direnci tanısı HOMA-IR ile konuldu, bu tetkikler 3 ay sonra kilo kaybı sonrasında her olgu için tekrarlandı. Olgulara transvajinal ya da pelvik ultrason yapıldı. Çalışmamızda PKOS grubunda obestatin seviyesindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda kilo kaybı ile obestatin seviyelerinde istatistiksel fark bulunmadı. Hem diyet öncesi

hemde diyet sonrası obestatin ile insülin, HOMA-IR, VKİ arasında korelasyon bulunmadı. Çalışmamızda lipid profili ile obestatin arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece PKOS grubunda diyet öncesinde obestatin ile HDL arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. PKOS grubunda diyet sonrasında bel kalça oranı ile obestatin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda PKOS grubunda ve kontrol grubunda obestatin seviyelerinde fark bulunmadı. Bu durum VKİ'nin yüksek olduğu durumlarda obestatin seviyesinin düzenlenmesinde farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir ancak bu farklılığın görülmemesinde her iki grupta HOMA-IR, VKİ'lerinin birbirine yakın olması ve diyet süresinin kısa olması gibi sınırlayıcı faktörlerin de rolü olabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma fazla kilolu ve obez PKOS' lu kadınlarda kilo kaybının obestatin seviyesine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. PKOS' ta obestatinin etkisini değerlendirmeye yönelik olarak daha fazla hastanın dahil olduğu, daha uzun süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, obezite, fazla kilolu, obestatin, kilo kaybı, insülin direnci, diyet.

ABSTRACT

SERBEST GY., Evaluation of Effects of Diet on Serum Obestatin Levels in Over-weighted Patients with Polycystic Ovary Syndrome, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology. Thesis of Speciality, 2012.

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a complex, chronic metabolic disorder that affects about 5-10% of women in the reproductive age, characterized by chronic oligo-anovulation and hyperandrogenism. In PCOS, aberration in adipose tissue resulting from obesity complicates disease progression and a vicious cycle is formed between weight gain and general profile of disease. It has been determined that typical signs of PCOS such as obesity, increased blood glucose level, insulin resistance and disturbed balance of hormones were improved by diet treatment. In human studies, lower levels of obestatin in obese subjects as compared to lean subjects showed that obestatin may have a role for in long-term body weight regulation. It has been determined that obestatin was closely related to metabolic parameter, obesity and insulin resistance; and obestatin levels increased after weight loss. In this study, it was aimed at evaluating effects of low fat high carbohydrate diet on obestatin levels in over-weighted and obese patients with PCOS. Twenty two over-weighted and obese women diagnosed with PCOS, and 22 over-weighted and obese healthy women were enrolled to the study. After energy requirements were calculated, the cases were put on programme of diet for three months. Prior to the diet, height, weight, body mass index (BMI), body fat ratio, follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), estradiol, free testosterone, total testosterone, androstenedione, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S), 17-OH-Progesterone, prolactin, thyroid stimulating hormone (TSH), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, total cholesterol, fasting blood glucose, serum insulin and serum obestatin levels of the cases were measured. Insulin resistance was assessed using “homeostasis model assessment insulin resistance” (HOMA-IR) method. This assessments were repeated after the

programme of diet. Transvaginal and pelvic ultrasonography were performed in the cases. In PCOS group, there was no significant difference in the obestatin levels between before and after the diet. In controls, there was no significant difference in the weight loss or the obestatin levels between before and after the diet. In both groups, there was no correlation between obestatin levels and HOMA-IR or BMI before or after the diet. In PCOS group, obestatin levels were negatively correlated with HDL before the diet and obestatin levels were negatively correlated with waist-hip ratio after the diet. Consequently, we found no difference in the obestatin levels between before and after the diet in PCOS and control groups. Our findings suggest that different mechanisms play critical roles in the regulation of obestatin levels when BMI is relatively higher. Lacking effect of diet on obestatin levels may be also related to similar levels of HOMA-IR and BMI at the time before or after the diet, and the study limitations such as short period of the diet regimen in both groups. To our knowledge, this is the first study to investigate the effects of weight loss on obestatin levels in over-weighted and obese women with PCOS. There is a need for large-scale and long-term follow-up, prospective, to evaluate the effects of obestatin in PCOS.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, obesity, over-weighted, obestatin, weight loss, insulin resistance, diet.

İÇİNEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xii
TABLO LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik over sendromu	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Tanı Kriterleri	4
2.1.3. Prevalans	5
2.1.4. Etiyopatogenez	6
2.1.5. Klinik ve Laboratuar Özellikleri	10
2.1.6. Ayırıcı Tanı	13
2.2. Obestatin	14
2.2.2. Obestatin Reseptörü	15
2.2.3. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları	16
2.3. Obezite	19
GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.Hasta Seçimi	26
3.2. Biyokimyasal testler	27
3.3. Diyet tedavisi	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR LİSTESİ

AKŞ	Açlık kan şekeri
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
BKO	Bel Kalça Oranı
AEPS	Androgen Excess and PCOS Society
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorbsiometry
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DKK	Deri Kıvrım Kalınlığı
DM	Diyabetes Mellitus
E2	Estradiol
ESHRE/ASRM	European Society for Human Reproduction / American Society of Reproductive Medicine
FSH	Folikül stimüle edici hormon
FGIR	Açlık Glukoz İnsülin Oranı
FGS	Ferriman-Gallwey skorlaması
GH	Growth Hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LH	Lüteinize edici hormon
NIH	National Institutes of Health
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
SAİ	Serbest Androjen İndeksi
QUICKI	Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TG	Trigliserid

USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VYO	Vücut Yağ Oranı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
17 α OH-P	17 alfa hidroksiprogesteron

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa
Şekil 2.1	Ghrelin geninden obestatin sentezlenmesi	14
Şekil 2.2	Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları	15
Şekil 4.1	Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda VKİ dağılımı	35
Şekil 4.2	Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda BKO dağılımı	35
Şekil 4.3	Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda ağırlık dağılımı	36
Şekil 4.4	Obestatin seviyesinin gruplara göre dağılımı	39
Şekil 4.5	PKOS grubunda obestatin ile HDL arasındaki korelasyon	40
Şekil 4.6	Diyet sonrası PKOS grubunda obestatin ile BKO arasındaki korelasyon	42
Şekil 4.7	Kontrol grubu diyet öncesi obestatin ile estradiol arasındaki korelasyon	44
Şekil 4.8	Kontrol grubu diyet sonrası obestatin ile total testosteron arasındaki korelasyon	44

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri	6
Tablo 2.2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları	10
Tablo 2.3. Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranlarına ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri	21
Tablo 2.4. WHO tarafından erişkinler için VKİ'ye göre obezite sınıflaması	21
Tablo 3.1. Fiziksel aktivite faktörü	28
Tablo 4.1. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının günlük aldığı enerji miktarı dağılımı	30
Tablo 4.2. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri	31
Tablo 4.3. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının hormon profiline göre karşılaştırılması	32
Tablo 4.4. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının metabolik parametrelere göre karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının lipid profiline göre karşılaştırılması	33
Tablo 4.6. PKOS'lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri	34
Tablo 4.7. Kontrol grubundaki kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri	34
Tablo 4.8. PKOS'lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin ölçümleri	37
Tablo 4.9. PKOS'lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası hormon profilleri ölçümleri	37
Tablo 4.10. Kontrol grubundaki kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin ölçümleri	38
Tablo 4.11. Kontrol grubundaki kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrası hormon profilleri ölçümleri	39

Tablo 4.12.	PKOS grubunda diyet öncesi obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	41
Tablo 4.13.	PKOS grubunda diyet sonrası obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	43
Tablo 4.14.	Kontrol grubunda diyet öncesi obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	45
Tablo 4.15.	Kontrol grubunda diyet sonrası obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	46

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, kronik oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterli kompleks, kronik seyirli metabolik bir hastalıktır (1). PKOS patofizyoloji ve endokrinolojisi halen tam olarak anlaşılammış olsa da, insulin rezistansı, santral sinir sistemi, hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve ekstraplandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Sendromun multifaktöriyel oluşu ve prezentasyondaki heterojenite fizyopatolojinin tam olarak anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (2).

PKOS'ta şişmanlık sonucu artan yağ dokusu hormon dengesini bozmakta ve vücutta stres yaratan bir durumun oluşmasına sebep olmaktadır. Artan yağ dokusu hastalığın seyrini daha da karmaşık hale getirmekte ve hastalığın tablosu karmaşıklaştıkça da, bireyin kilo alma eğilimi daha fazla artmaktadır. Dolayısıyla kilo artışı ile hastalığın genel profili arasında bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (3). PKOS'lu vakaların %40-60'ında obezite görülmektedir (4,5).

Zhang ve arkadaşları 2005 yılında, yeni keşfedilmiş ghrelin geninin preproghrelin dizilerini karşılaştırırken ghrelin ile ilişkili olarak obestatin ismini verdikleri yeni bir peptid keşfetmişlerdir (6). Anoreksi oluşturan etkilerinden dolayı bu peptide Latince "obedere" yemeği bir çırpıda silip süpürmek ve "statin" baskılamak kelimelerinin birleşiminden oluşturulmuş obestatin ismi verilmiştir (6, 7). Ghrelin sinyal sisteminin hem reseptör hem ligand komponentlerinin over dokusunda var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır (8).

Beslenmenin fazla kilolu ve obez PKOS'da önemli olmasının sebebi şişmanlığın tedavisi ve kilo kontrolünün hastalığın tedavisinin esasını oluşturmasıdır (9). Polikistik over sendromunun obezite, artmış kan şekeri seviyesi, insülin direnci ve hormon dengesizliği gibi tipik semptomlarının beslenme tedavisi ile düzeldiği belirlenmiştir (10).

Beslenmenin obestatin düzeyi ve kilo kaybı üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Bazı hayvan deneylerinde obestatinin ghrelinin tersine etkileri

olduğu gösterilmiştir (6, 11). Yapılan ilk çalışmalarda obestatinin iştah sinyali olarak gıda alımının regülasyonu, gastrik boşalma ve hormon sekresyonunda rol oynadığını desteklemektedir. Obestatin ghreline zıt olan etkisiyle, iştahı baskılar ve yiyecek alımını engeller. Vagal afferent lifleri uyararak gastrointestinal kontraktiliteyi inhibe eder, böylece santral doygunluk hissi oluşturmakta ve kilo alımını engellemektedir. Fakat sonra yapılan çalışmalarda obestatinin fizyolojik olarak ghrelinin karşıtı olarak görev yaptığı fikri sorgulanmış ve bazı çalışmalarda ghrelin ve obestatinin etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır (12, 13, 14).

İnsan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir (15, 16). Obestatin, ghrelin ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada obezlerde, normal kilolulara göre, yemek öncesi dolaşımdaki obestatin düzeyinin düşük olduğu, yemek öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etiyolojisi ve patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (17).

PKOS'da insülin direnci mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti olduğunu göstermektedir. İnsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülin etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50'sinde görülür (18). Sonuç olarak PKOS da obeziteden bağımsız ya da obezite ile ilişkili bir insülin direnci olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda obestatinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler hakkındaki çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmekte, stimülasyon (19), inhibisyon (20) ve etkisinin olmadığı (21) şeklinde bildirilmiştir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı ve diabetes mellitus ile düşük obestatin konsantrasyonlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Kilo kaybı sonrasında obestatinin metabolik parametreler, obezite ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiş, kilo kaybı sonrasında obestatin düzeyinde artış olduğu belirlenmiş, obestatin seviyesindeki bu artışın azalmış insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Ancak obezlerle kontrol grubu kıyaslandığında obeziteden tek başına bu iki hormonun sorumlu olmadığı, diğer

çevresel ve genetik faktörlerin de rol oynayabileceği belirtilmektedir. İnsülinin obestatin düzeylerine etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. İnsülin rezistansının olduğu durumlarda obestatin düzeylerindeki düşüşe veya bilinmeyen nedenlere bağlı olarak obestatin düzeylerindeki düşüşün insülin rezistansına neden olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde daha önce yayınlanmış insülin direnci, obezite, kardiyovasküler hastalık riski ile beraber seyreden PKOS' lu hastalarda obestatin seviyesi ve obestatinin etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. PKOS' da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmesi (4, 5) ve son zamanlarda enerji metabolizması, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki gösteren (24) ve ghrelin geni tarafından kodlanan obestatin hormonun keşfedilmesi, overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda obestatinin rolünün olabileceği fikrine yol açmış ve bu çalışmada obestatinin beslenme tedavisi ile kilo verdirilerek kan düzeyindeki değişimin araştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada PKOS tanısı konmuş fazla kilolu ve obez olan hastalar, sağlıklı beslenme tedavisi ile üç ay boyunca takip edilmeleri ve bu sürede ağırlık kaybetmeleri neticesinde serum obestatin düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması; obestatinin hormonal ve metabolik parametreler ile ilişkilerinin saptanması ve obezite ve/veya insülin direnci ile olası bağlantıları dolayısıyla obestatinin PKOS patogenezinin katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik over sendromu

İlk defa 1935’ de Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağdaki kadınlarda sık görülen endokrinolojik bir bozukluktur (1). PKOS etiyojisi tam olarak bilinmeyen, patogeneğinde insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı oldukça karmaşık bir sendromdur.

2.1.1. Tarihçe

Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, şişmanlık, kıllanma artışı şikayetleri ve büyümüş polikistik overleri olan 4’ü obez 7 olguda tanımlanmıştır (1). PKOS’ta ilk biyokimyasak bozukluk 1958’ de McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından idrarda luteinizan hormonun (LH) seviyesinde artış olarak bildirilmiştir (25). 1970 ve 1980’lerde yükselmiş LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980’li yıllarda LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği de saptanmıştır (26).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanısı koyulurken spesifik bir endokrin veya klinik kriter üzerinde ısrar edilmesi, bu hastaların gerçekte üyesi oldukları geniş spektrumdan ayrılarak bu spektrumun izole bir parçası içerisinde yorumlanmasına neden olmaktadır (2).

Polikistik over sendromu tanısının evrensel kriterlerini belirleme çabası ilk olarak 1990’da National Institutes of Health (NIH) PKOS toplantısında açıklanmıştır (27) (Tablo 2.1). Bu konferansta kabul edilen tanı kriterleri;

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesidir.

Daha sonra Hollanda'da 2003 yılında yapılan European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) sponsorluğundaki PKOS sempozyumunda PKOS tanısında kabul gören kriterler yeniden belirlenmiştir (28) (Tablo 2.1). Bu üç kriterden en az ikisinin birlikteliği PKOS tanısı koymak için yeterlidir.

En yeni geniş katılımlı konsensus 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) PKOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstruel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler, idiyopatik hirsutizm vakaları, ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır (29) (Tablo 2.1).

Adölesanlar için ayrı tanı kriterleri yoktur. NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Fakat sıralanan noktalar göz önüne bulundurulmalıdır. Menarş sonrası iki yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırt edilmelidir. Adölesanlar da multikistik overler normal bir bulgu olabilir ve polikistik overlerden ayrılmalıdır. Kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü adölesanlar için tanımlanmış normal değerler yoktur (30).

2.1.3. Prevalans

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir (5). Polikistik over sendromu prevalansı için yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda PKOS prevalansı % 17-23 olarak tespit edilmiştir (31-33). Tipik klinik görünümün varlığında ultrasonografik olarak polikistik overlerin görülme oranı sendromun tanısını desteklemektedir. 1998'de yapılan bir çalışmada PKOS prevalansı beyaz kadınlarda % 4-4.7, siyahlarda ise %3.4 olarak bildirilmiştir. Tanı kriteri olarak ta NIH kriterleri kullanılmıştır (34).

Tablo 2.1. Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri

<p>1990 NIH tanı kriterleri **</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. USG’de polikistik overlerin izlenmesi (2-9 mm,>12 adet) ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>2006 AEPS (Androgen Excess and PKOS Society) Kriterleri **</p> <ol style="list-style-type: none">1.Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)2.Ovarian disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)3.Diğer androjen yüksekliği ve ovulasyon bozukluğu ile seyreden durumların ekarte edilmesi

*Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

**Tanı için üç kriterinde bulunması gerekmektedir.

1.1.4. Etiyopatogenez

PKOS’un etiyopatogenezini henüz aydınlatılmamış olsa bile, insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm bu fizyopatolojik değişiklikler sonucunda meydana gelen artmış ovaryan androjen konsantrasyonu, androjenlerin östrojene aromatisasyonunu sağlayan aromataz aktivitesini engelleyerek, foliküler gelişim için gerekli sayılan over içi östrojenik ortamın sağlanamamasına neden olur. Ayrıca artmış androjenlerin periferde östron ve serbest östrodiol dönüşümü sonucu total östrojen miktarındaki artışın FSH üzerindeki negatif etkisi, preovuluar folikül gelişimi ve dominant folikül seçimi için gerekli olan belirli bir FSH eşik düzeyine ulaşılmasını engeller ve anovulasyon meydana gelir. Dolaşımdaki yüksek östrojen miktarı, gonadotropin releasing hormon (GnRH)

salınımını ve dolayısıyla LH salınımını artırır ki bu da intraovaryan androjen üretimi ile sonuçlanarak kısır bir döngü oluşmasına sebep olur (2).

PKOS patofizyolojisine yönelik öne sürülen teoriler şunlardır:

Polikistik over sendromlu kadınlardaki hiperandrojenizmin kaynağının over olduğu ve bu artmış androjenin steroidogeneizde bir bozukluk sonucu olduğu bilinmektedir (35). Normal kadında over ve adrenal korteks dolaşıma eşit miktarlarda androjen salgırlar. Overde folikülün teka interna katmanında, adrenalde zona fasciculatada ilk substrat olan kolesterolden androjen üretilir. Androjen üretiminde hız kısıtlayıcı basamak sitokrom p-450 geninin ekspresyonudur. Bu overde LH'ye, adrenalde adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlıdır. Bu iki hormona yanıtı bazı küçük peptidler etkiler, bunların arasında insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) de vardır (36). Adrenali deksemetazon ile süprese edildikten sonra GnRH analogu verilen ovulatuar ve anovulatuar PKOS'lularda androstenedion ve 17 α OH progesteron (17 α OH-P) düzeylerinin arttığı görülmüştür (37).

Normal folikül gelişimi ve östrojen sentezi için belli miktarda intraovaryan androjen gereklidir. İki hücre iki gonadotropin teorisine göre teka hücreleri LH ye yanıt olarak androjen sentezler ve bu yolla üretilen androstenedion aromataz enzimi ile granuloza hücrelerinde östrojene dönüştürülür. Aromatazın aktivitesini ise FSH belirler (36). LH ile doz ve zaman olarak aşırı stimulasyon LH reseptörlerinde down regülasyona yol açar, 17,20 liyaz enzim aktivitesini ve 17-hidroksilaz enzim aktivitesini azaltır. Böylece 17 α OH-P'nin androjene oranı artar (37).

Androjen sentezinde düzenleyici rolü olan çok sayıda hormon vardır. Androjenler ve östrojenler LH etkisini negatif yönde etkilerken IGF'ler pozitif yönde etkiler. İnsülin kendi reseptörleri üzerinden veya IGF reseptörleri üzerinden LH ile uyarılan androjen yapımını artırır. İnhibin androjen sentezini artırır, androjenler de inhibin üretimini arttırarak kısır döngü oluşturur, aktivin ise inhibinle ters etki gösterir. İnhibinin artışı aynı zamanda FSH' yi düşürerek rölatif LH artışına yol açar. Özetle PKOS'lularda gonadotropinlere aşırı yanıt sonucu hem androjen hem östrojen düzeyi artmıştır (36).

Gonadotropların salınımı hipofizden salgılanan pulsatil GnRH ile sağlanır. Devamlı salınım desensitizasyona yol açar. Pulsatilitate yavaş olduğunda FSH, hızlı

olduğunda LH salınımı artar (38). PKOS'lu kadınların eksojen dopamine sensitif olduğu gözlenmiş ve GnRH salınımının endojen dopaminerjik inhibisyonunun bu kadınlarda yetersiz olduğu gösterilmiştir (39).

İnsülin direnci, kompensatuar hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm arasındaki bağlantının görülmesiyle PKOS patogenezi üzerine yapılan çalışmalar bu alanda yoğunlaşmıştır. İnsülin reseptörüne bağlı sinyal iletiminde bağlanma sonrası oluşan bir sorun nedeniyle insülinin etkisi azalmaktadır (18). İnsülin reseptör fosforilasyonunun düzenlenmesinde genetik bozukluklar olabilir ve bu nedenle insülinden bağımsız serin fosforilasyonu artarken insülinden bağımsız tirozin fosforilasyonu azalır (18, 40).

İnsülin birçok yolla endojen androjen üretimini artırır. Periferik direnç nedeniyle insülin düzeyleri artar, artan insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (41). Artmış insülin aynı zamanda karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron (s T) düzeyleri artmış olur (36). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogeneizde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2 nin artmasına yol açar (42, 43). İnsülinin bir etkisi de sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırmaktır, over ve adrenal steroid hormon sentezinde görevli bu enzimin artmasıyla androjen düzeyleri artar (35). İntraoveryan androjen artışı granüloza hücrelerinin apoptozu ile karakterize foliküler atreziye yol açar. Ovulasyon gerçekleşemez, stroma miktarı artar ve artan stroma da LH 'ye yanıt olarak androjen sekresyonu devam eder (36).

Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur (44, 45). Yapılan çalışmaların kıyaslamasında hastalığın heterojen prezentasyonu ve farklı tanı kriterleri nedeniyle zorluklar olsa da büyük ailelerin incelendiği çalışmalarda otozomal dominant genetik geçişe işaret eden bulgulara ulaşılmıştır (46). Erkeklerde hastalığın prezentasyonu erken kellik olarak izlenmiştir (47, 48). Genetik çalışmalarda PKOS'a yatkınlık yaratan gen veya genlerin varlığına işaret eden sonuçlarda yer almaktadır (46, 49). Veriler over androjen üretiminde primer genetik anormalliğe işaret etmektedir (50, 51). Hastalığın bu defektin çevresel ve hiperinsülinemiye neden olan diğer faktörlerle etkileşmesi sonrasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gen bağlantı analizleri kromozom

19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir (52).

İnsülin direnci belli miktardaki insüline azalmış glukoz yanıtı olarak tanımlanmaktadır (53). İnsülin direnci oluşturabilen birkaç durum vardır, bunlar; hedef periferik doku direnci, azalmış karaciğer klirensi veya artmış pankreatik sensitivitedir (2). İnsülin direnci ölçümünde standart olan glisemik klemp tekniğinde intravenöz dextroz ve intravenöz insülin beraber verilerek glukoz kullanım hızının glukoz verilme hızına eşitlendiği noktaya ulaşılır (54). İnsülinin arttırılması glukoz kullanım hızını ölçecektir. Yani ne kadar çok insülin gerekliyse o kadar periferik direnç olduğu görülerek insülin duyarlılığı ölçülmüş olacaktır. Uygulama zorluğu nedeniyle bu test ancak bilimsel çalışmalarda diğer testleri değerlendiren altın standart olarak kullanılmaktadır. Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozun açlık insülinine oranıdır. 4,5'in altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilse de farklı topluluklarda bu sınır değerde belirgin farklılıklar görülmüştür (2). Bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkili bir yöntem de 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testidir.

2. saat glukoz yanıtının yorumu (2):

Normal <140 mg/dL

Bozulmuş 140-199mg/dL

Diabetes mellitus 200mg/dL

İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan bazı parametreler ve hesaplanma yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

FGIR (Açlık Glukoz İnsülin Oranı) = Açlık serum glukoz konsantrasyonu (mg /dL) / Açlık serum insülin konsantrasyonu (μ U/mL)

HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insülin resistance) = Açlık serum insülini (μ U/mL) X Açlık serum glukozu (mMol/L) /22.5

QUICKI (Quantitative insülin sensitivity check index) = $1 / [\log(\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/mL}) + \log(\text{açlık serum glukozu (mg/dL)})$

PKOS'lu kadınların obez olanlarında da olmayanlarında da yaş ve kilolarına göre eşleştirilmiş normal kadınlara göre insülin direnci daha fazladır (55, 56). PKOS'lu kadınlarda insülin direncini arttıran obezite dışında nedenler olduğu görülmektedir. Örneğin PKOS' lu kadınlarda artmış bazal insülin sekresyonuna rağmen yetersiz postprandial yanıtla karakterize pankreatik beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir (57). İnsülin reseptörüne bağlanarak bir dizi postreseptör olayı başlatır. Fosforilasyonla insülin reseptör substratları (IRSI-4) transmembran glukoz transporter (GLUT 4) ile glukoz alımını ve intrasellüler protein sentezini arttırmaları. Tirozin fosforilasyonu reseptörün tirozin kinaz aktivitesini arttırırken serin fosforilasyonu azaltır. PKOS'lu kadınların % 50 kadarında artmış serin fosforilasyonu ve normal iletimin baskılanması söz konusudur (58).

2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi), obezite ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (59) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları (59)

Belirti ve Bulgular	Görülme Sıklığı
Oligomenore	% 50-90
Polikistik overler	% 50-75
İnfertilite	% 55-75
Hirsütizm	% 60-90
Obezite	%40-60
Amenore	% 25-50
Disfonksiyonel uterin kanama	%30
Akne	%25
Alopesi	%5
Akantozis nigrikans	Nadir

Menstrüel düzensizlikler, sırasıyla nadir ovulatar ve normal siklulardan endometriumun karşılanmamış östrojenle uyarılmasına sekonder menometroraji ve komplet amenoreye kadar çok farklı tipte olabilir (60). Hiperandrojenemik ve ömenoreik kadınlardaki menstrüel siklularda anovulasyon varlığı, 20-24. günlerde bakılacak progesteron seviyesi ile belirlenebilir (27). PKOS' lu hastalardaki amenore, kısmen androjenlerin endometrium proliferasyonu üzerindeki atrofik etkilerine bağlanabilir. Hastaların % 20' sinde adetlerin düzenli olabileceği bildirilmiştir (31).

Hiperandrojenizmin % 60' lara varan oranda en sık bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm skorlaması modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasına (FGS) göre yapılır. Bu yöntem ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları dahil olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı skorlandırılır. Toplam skor ≥ 8 ise hirsutizm olarak tanımlanır (61).

Akne, yağlı cilt, androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı ortaya çıkabilecek semptomlardır. Akne sıklığının artışı net olmamakla birlikte hastaların %15-25 kadarında bulunduğu belirlenmiştir. Tanı için bu bulguların olması gerekmemektedir. Bunun yanında etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm olmayabileceği de hatırlanmalıdır. Nadiren virilizasyon bulguları kliniğe eşlik edebilir. Bunun yanında PKOS olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi prevalansı 4-30 kat oranında artmıştır (62).

PKOS' da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (4, 5). Bu oran çeşitli ülkelerdeki obezite prevalanslarının farklı olması sonucu ülkelere göre değişebilir. Bu hastalardaki yağ lokalizasyonu subkütanözden ziyade viseraldir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, bu hastalara ek riskler getirmektedir (63-65). Obezite, polikistik over hastalarında, hastalığın gelişimini ve belirtilerini etkiler. Örneğin polikistik overler dışında tanı kriterlerini taşımayan bir kadının, obezite eklendiğinde menstrüel düzensizlik, hirsutizm gibi şikayetleri olabilir (66).

Klinik olarak PKOS düşünülen olgularda tanı, laboratuvar ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Laboratuvar bulgularından özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır. Testler arasında farklılıklar olması ve farklı popülasyonlarda normal değerlerin farklılık göstermesine rağmen tanımı gereği polikistik over sendromunda androjen düzeyleri ölçülür. Hiperandrojenemiyi değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir ($SAI = (\text{total test nmol} / L /$

SHBG nmol / L)x100). Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık % 60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür (67).

Genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Total testosteron ölçümünün katkısı azdır (62). Androstenedion ölçümü hiperandrojenemik olarak tanımlananların sayısını % 10 kadar artırır (66). DHEAS PKOS'lu kadınların % 25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (68). DHEAS ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androjen Excess Society 2006 raporunda (29) serbest testosteron dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir. Total testosteron düzeylerinin 200 ng/dL nin üzerinde olması over ve adrenal tümör araştırılmasını, DHEAS düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir (27).

Polikistik over sendromlu hastalarda östradiol foliküler faz düzeyindeyken östron düzeyleri androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle artmıştır. Yağ hücrelerinde aromataz ve 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktiviteleri artmıştır. Vücut kütlesi arttıkça periferik aromatisasyon da artar (69).

Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler faz 17 α hidroksi progesteron ölçümü ise polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. 200 ng/dl nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırır. 800 ng/dL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur, bu iki durumda başka teste ihtiyaç yoktur. Bu iki değer arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler genelde 1000 ng/dL nin üzerindedir (27).

Polikistik over sendromlu hastaların % 25 kadarında hafif artmış prolaktin düzeyleri görülebilir. Hipofize anormal östrojen feed back olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bromokriptin tedavisi LH düzeylerini ve ovulasyonu düzeltebilir (70).

Anovulasyonun ayırıcı tanısı için hipotiroidi ve hipertiroidi ekarte edilmelidir. Total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır. En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır (71).

Histopatolojik incelemede polikistik overlerde fazla sayıda folikül, içteki teka hücre tabakasında hipertrofi, luteinizasyon ve kalınlaşmış ovarian tunika görülür (72) .

Ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşmasıyla biyopsi ve wedge rezeksiyon gibi yollarla elde edilen patolojik tanımlamanın yerini ultrasonografik olarak görüntülenen overlerin tarifi almıştır. Polikistik overlerin tanımlanmasında daha yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen (73) manyetik rezonans görüntüleme maliyet ve uygulama zorluğu nedeniyle tanıda kendine yer bulamamıştır. Ultrasonografide hangi görüntünün polikistik over olarak tanımlanacağı konusunda kesin kabul görmüş bir tanım yoktur. Normal overlere göre artmış stroma ve folikül sayısında artış, tanımların ortak noktasıdır. Adams ve arkadaşlarının tanımına göre polikistik overde tek düzlemde yapılacak ölçümde 2-8 mm çapları arasında en az 10 folikül mevcuttur (74). Bunlar yoğun over stroması çevresine periferik olarak dizilmiş veya artmış stromaya dağınık şekilde yerleşmiş olabilirler. Fakat Rotterdeam kriterlerindeki polikistik over tanımı önceki kriterlerin yerini almaya başlamıştır. Buna göre polikistik over; her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikül olması ve/veya >10 ml over hacmi olarak tanımlanır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (28). Bu değerlendirme için en uygun günler siklusun 3. ve 5. günleri arasındadır. Tipik polikistik over görüntüsünün ultrasonografide görülebilmesi için belli bir süre anovulasyon gereklidir. Anovuluar kadınların % 75'inde ultrasonografide de polikistik over görüntüsü görülür (7). Normal kadınların % 8-25 inde polikistik over görüntüsünün görülebileceğini belirten çalışmalar vardır (2).

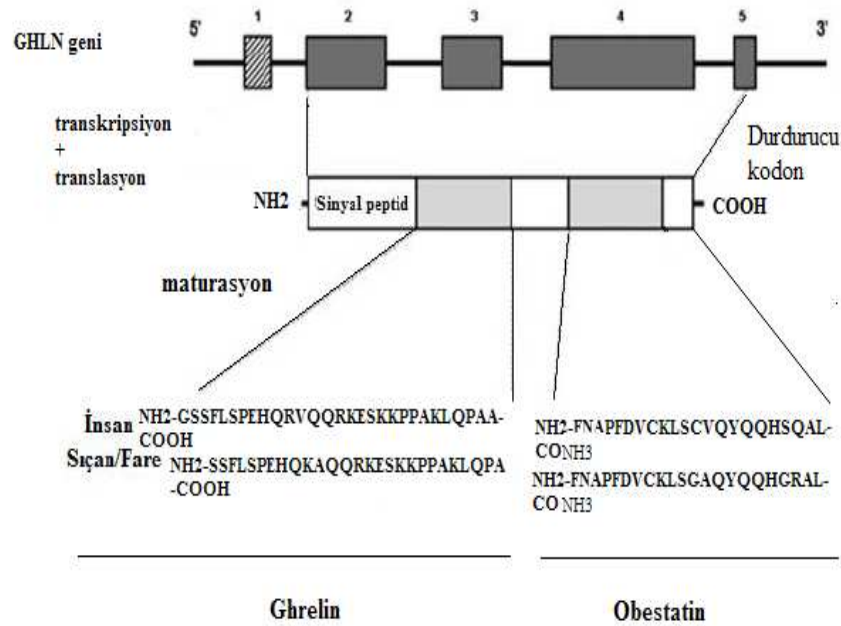
2.1.6. Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar ekarte edilmelidir. Bazı ilaçların kullanımı da hiperandrojenizme yada hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin vs.). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda akla gelmelidir; hızlı gelişen Hirsutizm, virilizan bulgular, neoplazi açısından uyarıcı olabilir. Testosteronun >200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) >7000 ng/dL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17α hidroksi progesteron düzeyinin artmış olması ile ekarte edilebilir. Cushing sendromu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin sentezi ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken durumlardır. PKOS' ta % 30'a varan

oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler eşlik edebilir ancak sıklıkla tanısını koymak kolaydır (2).

2.2. Obestatin

Zhang ve arkadaşları 2005 yılında ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alınımını baskılayan bu proteini Obestatin olarak adlandırmışlardır (6). Obestatin ghrelin geni tarafından kodlanan, preproghrelinin konvertaz enzimi ile kesilerek sentezlenen, ve sıçan mide mukozasından izole edilen 23 aminoasitli yeni bir hormondur (75-77). Ghrelin geni 3. kromozoma (3p25-26) yerleşmiş 5 kb uzunluğunda beş ekzon içeren 117 aminoasitlik preprohormonu kodlar (78-80). Preprohormon sinyal peptidi ikinci ekzondan, ghrelin peptidi üçüncü ekzondan ve obestatin dördüncü ekzondan kodlanmaktadır (Şekil 2.1) (75).



Şekil 2.1: Ghrelin geninden obestatin sentezlenmesi (75)

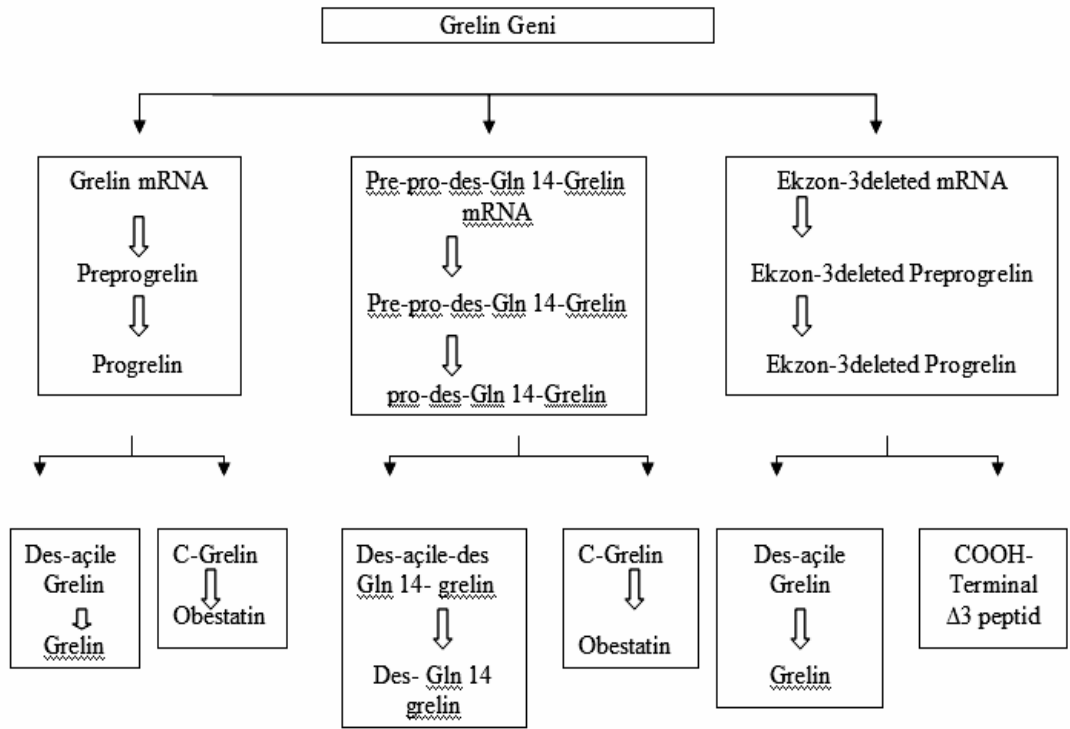
İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofizde sentez edildiği bildirilmiştir (21, 84). Obestatin hücrelerde siklik AMP miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir, kilo alınımını baskılar (84).

2.2.1. Obestatinin Dokulardaki Dağılımı

İnsanlarda obestatin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünüassay tekniği ile ratların kalın ve ince bağırsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (44, 85). Ratlarda obestatine karşı antiserumun direk uygulaması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik plexus ve testis leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir (86).

2.2.2. Obestatin Reseptörü

Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelinin (76-98)] 23 amino asit dizisinden türetilmektedir. Obestatinin C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (80) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Ghrelinin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları (80)

Başlangıçta obestatinin G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (6), Moechars ve arkadaşları obestatinin gastrointestinal ve

metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemiştir (87). Obestatin erişkin sıçan midesinde bol miktarda bulunur ve açlığı durdurucu etkilerinin GPR-39 reseptörü ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür (85). Obestatinin alınımının mide boşalmasını yavaşlattığı ve ghrelinin beslenmeye olan uyarıcı etkisine karşı ters etki yarattığı belirtilmiştir (75).

Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla, obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır (88-90). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü yada reseptörleri hala bilinmemektedir.

2.2.3. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları

2.2.3.1. Gıda Alımına Etkileri

Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır.

Obestatinin gastrointestinal hareketin düzenlenmesinde rolü olduğu ve enerji dengesi bakımından ghrelinle ters çalıştığı gösterilmiştir (6, 11).

Bazı araştırmalarda obestatinin gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (90, 91).

Yapılan araştırmalarda bu hormonun farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe ettiği, sıçanlarda tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskıladığı ve etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat miktarını artırarak gösterdiği belirtilmiştir (79, 84).

2.2.3.2. Obestatin ve Obezite

İnsan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinin öğünlerde alınan enerji ile önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte obestatin düzeyinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir (15, 16). Obestatin, ghrelin ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada obezlerde, normal kilolulara göre, yemek öncesi dolaşımdaki ghrelin ve

obestatin düzeyinin düşük olduğu, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra obezlerde ghrelin/obestatin oranının yükseldiği saptanmış, ancak bu oranın artışının nedeni açıklanmamış, bu çalışmada obestatinin bireylerin aldığı kalori miktarı ile orantısı değerlendirilmemiştir. Ghrelin/obestatin oranının VKİ ile pozitif ilişkili olduğu, yemek öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etiyolojisi ve patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada da obez kadınlarda kontrol grubuna göre, dolaşımdaki obestatin düzeyinin yüksek, ghrelin düzeyinin düşük ve ghrelin/obestatin oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada obez kadınlarda obestatin ve total ghrelin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, obez ve normal olan kadınlar birlikte ele alındığında ghrelin/obestatin oranı ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği, sadece obez grup ele alındığında ghrelin/obestatin oranı ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (92).

2.2.3.3 .Reproduktif fonksiyonlar üzerine etkisi

Obestatinin reproduktif fonksiyonlara etkisi hakkındaki bilgiler rodentler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bilgiler ile sınırlıdır. Son dönemde yapılan bir çalışmada obestatinin domuz overinde granüloza hücre proliferasyonu, apoptozisi ve progesteron sekresyonunu stimüle ederek granüloza hücre fonksiyonlarını direk olarak kontrol edebileceği belirtilmektedir (8).

2.2.3.4. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri

İn vivo obestatin uygulaması, midenin boşalmasında uzamış bir gecikmeye neden olur , in vitro izometrik kuvvet ölçümleri göstermiştir ki obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktıl aktivitesini azaltmakta ve ghrelinin etkisini antagonize etmektedir (6).

2.2.3.5. Enerji Homeostazının Regülasyonu

Obestatin, ghrelin ile aynı genden salınan bir peptid olarak kabul edilir ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (6). Sibilia ve ark. gıda alımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcanması, lokomotor aktivite, respiratuvar katsayı veya enerji dengesinin regülasyonunda görev alan hipotalamik nöropeptidler

gibi enerji metabolizması ile ilgili çeşitli faktörleri uzun dönem obestatin uygulaması ile etkilerini incelenmiş ancak herhangi bir etki gözlenmemiştir (84).

2.2.3.6. Hormon Sekresyonunun Regülasyonu

Anestezi altındaki erkek sıçanlarda intravenöz ve intra serebrovenriküler obestatin uygulamasının plazma GH, prolaktin, adrenokortikotropik hormon ve tiroid stimüle edici hormon seviyelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir (93).

2.2.3.7. Hafıza ve Anksiyete Üzerine Etkileri

Ratlar üzerinde yapılan çalışmada anksiyete ve açlıkta obestatinin etkileri fonksiyonel olarak ghrelin etkilerinin tersiyken, her iki peptidde hafızayı arttırmaktadır (11).

2.2.3.8. Obestatinin Uyku Üzerine Etkileri

Önceki çalışmalarda ghrelinin ratlarda uyanıklığı arttırdığı gösterilmiştir. Yeni çalışmalar ışığında, obestatinin uyku üzerine etkisi, ghrelinin tersi yönünde olup, uykuya eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (89).

2.2.3.9. Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Kalp ve aortta da ghrelinin mRNA'sı olduğu bildirilmiştir (94, 95). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (95). Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye ghrelinin intra serebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (96). Ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (97). Ancak ghrelinle bazen aynı etkiyi, bazen de ters yönde etki gösteren obestatin ile ilgili henüz bir çalışma bulunmamaktadır.

2.2.3.10. Diğer Etkileri

Obestatin ilk olarak ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan biyoaktif bir peptid olarak tanımlanmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda obestatinin iştah sinyali olarak gıda alımının regülasyonu, gastrik boşalma ve hormon sekresyonunda rol oynadığını desteklese de, sonra yapılan çalışmalarda obestatinin fizyolojik olarak ghrelinin karşıtı

olarak görev yaptığı fikri sorgulanmış ve bazı çalışmalarda ghrelin ve obestatinin etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır (12-14).

Yeni çalışmalar obestatinin su içme hissini baskıladığı, retinal hücrelerde proliferasyon, pankreatik sıvı sekresyonu ve bazı hastalıklardaki (Tip 2 Diyabetes Mellitus, Prader-Willi Sendromu vs.) etkisini açığa çıkarmıştır (80). İnsan çalışmalarında obestatin retina epitel hücrelerinde hücrelerinde, hücre büyümesi ve çoğalmasını sağlayan map kinaz yolağını aktive ederek proliferasyon yaptığı bildirilmiş (98). Ratlar üzerinde yapılan çalışmada obestatinin intravenöz bolus tarzında verilmesiyle pankreasta tripsin aktivitesinin arttığı gösterilmiş (99). Hızlı kilo artışı ve aşırı gıda alımı ile karakterize Prader-Willi Sendromlu olgular ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı insan çalışmalarında obestatin anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (100).

2.2.3.11. Obestatin ve Hastalık

Obestatinin keşfinden bu yana, obestatin ve hastalık ilişkisi, bozulmuş glukoz regülasyonu, Tip II diabetes mellitus, Prader-Willi sendromu, obezite, postgastrektomi ve anorexia nervosa hastalarında araştırılmıştır. Obestatin glukoz homeostazına ve Tip II diabetes mellitus gelişimine katılmaktadır ve bozulmuş glukoz regülasyonu ve Tip II diabetes mellitus hastalarında iştah regülasyonunda rol oynamakta olup, Tip II diabetes mellitus hastalarında azalmış obestatin düzeyi nedeni ile iştah artmaktadır. Tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda araştırmanın bir kısmında obestatinin insan pankreas adacıklarındaki hücrelerin yaşam süresini uzattığı ve sitokinlerle indüklenmiş apoptozisi engellediği, insan pankreas adacık hücrelerinde insülin sentezi ve salınımını arttırdığı, obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı tespit edilmiştir. (22, 101). Obestatin düzeyi ile glukoz, insülin, HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuş ve bu etkilerden dolayı obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda muhtemelen rol oynadığı düşünülmektedir (15).

2.3. Obezite

2.3.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, insan vücudunda yağ hücrelerinde depolanan doğal enerji rezervlerinin ciddi risk oluşturacak düzeyde artması ve sonuçta mortalite oranlarının kaçınılmaz olarak yükselmesi ile karakterize bir hastalıktır. Yağ dokusu

rezervlerindeki bu artış kişinin biyolojik özellikleri, psikolojik yapısı ve çevresel faktörlerin henüz aydınlatılmamış kompleks ilişkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Vücut ağırlığındaki fazlalığın Koroner Kalp Hastalıkları, Diyabetes Mellitus (DM), İnme, Uyku Apnesi, Osteoartrit ve Sosyal İzolasyon gibi ciddi hastalıklarla olan ilişkisi bilimsel çalışmalarla ispatlanmıştır (102).

Obezite geleneksel yöntemler ile tedavi edilebilen basit bir fazla kilo sorunu değildir. Yüksek sağlık riskleri taşıyan ciddi klinik bir hastalık ve tehlikeli bir toplumsal sağlık sorunudur (102). Obezite, DSÖ tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin henüz hiçbir hastalıkla birlikteliği yokken tanınması ve tedavi edilmesi koruyucu sağlık politikalarının başında yer almaktadır (103, 104).

2.3.2. Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri

Vücut yağ miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan, uygulanabilirliği, maliyeti ve doğruluk dereceleri farklı çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

2.3.2.1. Vücut Yağ Oranı

Obezite genel inanın aksine fazla kilolu olmak değil, vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır (103, 104). Kilo artışı da bu yağ dokusu artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile vücut yağ oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilmektedir (105).

$$VYO=(1,2XVKİ)+(0,23XYaş)-(10,8X(Kadın=0/Erkek=1))-5,4$$

Bu oran kadınlarda % 20-30, erkeklerde % 12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 2.3' de sunulmuştur. Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır (106).

Tablo 2.3. Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranlarına ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri.

Cinsiyet	Yaş Grubu		
	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	% 21-33	%23-44	%24-36
Kadın Obezite	>%36	>%40	>%42
Erkek Normal	%8-20	%11-22	%13-25
Erkek Obezite	>%25	>%28	>%30

2.3.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele edilen bir parametredir. VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcular da, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmaması daha uygun olmaktadır. WHO tarafından erişkinler için VKİ'ye göre obezite sınıflaması Tablo 2.4' de verilmiştir. VKİ aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$VKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Tablo 2.4. WHO tarafından Erişkinler için VKİ'ye göre obezite sınıflaması (107)

Erişkinler için	VKİ
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	>25
Preobez	25-29.9
Obez Sınıf I	30-34.9
Obez Sınıf II	35,0-39,9
Obez Sınıf III	>40

2.3.2.3. Bel/Kalça Oranı

Erkeklerde 0,95, kadınlarda 0,8 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (108, 109). Erkekler de 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (110).

2.3.2.4. Bel Çevresi

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristaların üst seviyesinden yere paralel olarak mezro ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay, hem de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir metoddur (106). Diğer antropometrik ölçümlerden farklı bel çevresi total yağ miktarından daha çok, vücut yağ dağılımı ve yağ toplanma biçimi ile ilgili bilgiler vermektedir. Bel çevresi, vücut ağırlığının aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (111). Bel çevresi erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm risk artışını ve bel çevresi erkeklerde ~ 102 cm, kadınlarda ~88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını göstermektedir (112).

2.3.2.5. Bel/Uyluk Oranı

Bel/uyluk oranı; metabolik risk faktörleri ile ilişkili yağ dağılımı için bir indeks olarak kullanılmaktadır. Bu oran, uyluğun yağ kitlesi, kas kitlesi ve kemik yapıları kadar abdominal yağdan etkilenmektedir. Bu nedenle risk durumunu belirlemede güçlü bir gösterge olabilir (106).

2.3.2.6. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK)

İdeal ölçüm dört deri kıvrımdan (biceps, triseps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve normogramlar ile deri kıvrım kalınlığından total vücut yağı hesaplanmaya çalışılır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım

kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (113).

Çok sık kullanılmayan diğer tanı yöntemleri

- Biyoelektriksel Empedans,
- Hidrodansitometre,
- Dual Energy X-Ray Absorbsiometry (DEXA),
- İzotopik Yöntemler.

2.3.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite değişik etiyolojik faktörlere bağlıdır. Tedavinin planlanmasında etiyolojik faktörlerin bilinmesi önemlidir.

2.3.3.1. Genetik Nedenler

Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları da genleri etkileyerek obeziteye neden olabilmektedir. Obezitenin %20-80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı belirtilmektedir (114, 115). Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüştür. Bu genler; Leptin geni, Leptin reseptör geni, PPAR- γ reseptör geni ve TNF- γ genleridir.

2.3.3.2. Endokrin Nedenler

Obezite birçok endokrin bozukluğun klinik özelliklerinden birini oluşturmaktadır. Cushing sendromu, insülinoma, hipotiroidi, Klinifelter Sendromu, Turner Sendromu gibi klinik durumlarda farklı mekanizmalara bağlı olarak obezite görülmektedir (114).

2.3.3.3. Nörojenik Nedenler

Tümör, travma, iltihap gibi bazı durumlar hipotalamusta ki ventromedial nükleusu etkileyerek hipertrofik tipte obeziteye sebep olabilmektedir (114).

2.3.3.4. Psikolojik Nedenler

Aşırı yemek yeme ve fiziksel aktivitenin azalması bazı emosyonel streslere cevap olarak ortaya çıkabilmektedir. Yalnızlık, endişe, can sıkıntısı gibi bazı durumlar

aşırı yemeye neden olabilmektedir. Psikolojik nedenlerin bilinmesi obezite tedavisinin planlanmasında da önemlidir (114).

2.3.3.4. Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Koroner Kalp Hastalığı, hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi, Tip 2 Diyabet, göğüs ve kolon kanserleri. Safra kesesi hastalıkları gibi bazı hastalıklar obez kişilerde daha sık görülmektedir (116).

2.3.5. Obezite Tedavisi

2.3.5.1. Diyet Tedavisi

Obezite tedavisinde tüm diyetlerin uzun dönem başarıları kişilerin diyeti uygulamamaları ve bırakmaları nedeniyle düşüktür. Prensip olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler obezite tedavisinde tercih edilmemektedir (117, 118). Diyet planı kişiye özel olmalıdır. Diyet tedavisinde amaç, enerji alımının azaltılması ve tüm besin gruplarını belli oranda içermesidir (118).

Obezite ve PKOS'u olan hastaların sıkı kalori kısıtlaması sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybı durumunda insülin, insülin-like growth faktör, SHBG ve menstrüasyonda değişiklikler gözlemlenmiştir. Menstrüel düzen sağlanmış, hirsutizm düzelmiştir. Bazı spontan gebelikler de görülmüştür (10).

Önerilen beslenme tedavisinin ağırlık kaybını sağlayan, insülin düzeylerini düşürerek insülin direncini azaltan ve menstrüel siklusu da düzenleyen bir içerikte olması çok önemlidir. İnsülin direncinin derecesine bağlı olarak PKOS'nin tedavisinde % 40'tan daha az karbonhidratlı diyetlerin uygun olduğunu bildiren raporlar olmasına rağmen, beslenme tedavisinde enerjinin % 40'tan daha azının, karbonhidrattan gelecek şekilde düşük karbonhidratlı diyet önerilmesinin, yağdan gelen enerjiyi artıracığı ve doymuş yağ oranını da yükselterek kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği için uygun olmadığı, ayrıca popüler olan düşük karbonhidratlı diyetlerin PKOS'un tedavisinde önemli yer tutan posa, vitaminler, mineraller ve fitokimyasallar yönünden de yetersiz olabileceği gözönünde tutulmalıdır (119, 120).

2.3.5.2. Egzersiz

Obezler genellikle az hareket etme eğilimindedirler. Düşük kalorili diyetlerle birlikte çok ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Maksimum kalp hızının % 60-70'ne ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının 20-30 dk, haftada 4-5 kez veya 45-60 dk, haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir. Obezlerin tedavisinde hedef sadece kilo kaybı değil, davranış ve yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığının % 10'nu kaybetmek obezite ile birlikte olan kan basıncı yüksekliğine, diyabet, kan lipit düzeyleri ve eklem ağrılarının düzelmesine yarar sağlamaktadır (117, 118).

2.3.5.3. Farmakolojik Tedavi

Obez kişilerde kullanılan ilaçların yan etkileri oldukça yüksek olup, ilaç tedavisi uygulanacak hastaların seçimi oldukça önemlidir.

Amerika'da Mayo Kliniğinin oluşturduğu ilaç kullanma kriterlerine göre (21);

a. VKİ (Vücut Kütle İndeksi) 30 kg/m^2 veya 27 kg/m^2 ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermekle gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa,

b. Uygulanan diyet, egzersiz, davranış değişikliği gibi konservatif tedavilere yanıt alınamaması,

c. Hasta ilaç tedavisi kullanıyorken de; diyet, egzersiz ve davranış değişikliği gibi tedavileri de sürdürüyor olması.

Medikal tedavide kullanılan ve denenmekte olan bazı ilaçlar; Orlistat, Subitramin, Recombinat Leptin, Nöropeptid Y Antagonistleri, Kolesistokinin (46).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleşti. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 24.05.2010 tarih ve 2010/B044 sayılı karar ile onaylatıldıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları yazılı olarak alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Merkezi tarafından 2010/30 proje destek no.su ile sağlandı.

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Haziran 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan 22 PKOS ve 22 kontrol grubu olarak 44 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular diyet polikliniğine yönlendirilerek 3 ay boyunca kilo vermelerini destekleyici diyet tedavisi aldıktan sonra kontrolleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular 2 gruba ayrıldı ve bu iki grup diyet öncesi ve sonrası değerlendirildi.

Grup I: $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS'lu kadınlar

Grup II: $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan sağlıklı kadınlar

Rotterdam kriterleri esas alınarak; anamnez (yaş, menarş yaşı,aile öyküsü, menstrual siklus düzeni, ek sistemik hastalığı olup olmadığı), klinik yada biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve muayene (sistemik ve jinekolojik muayene, Ferriman Gallwey Skoru, Transvajinal ve pelvik USG) ile PKOS tanısı konulan 22 olgu ve 22 kontrol grubuna ; boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel ölçüsü olarak arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimumların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra, ayakkabısız, ayakta ve elastik olmayan bir mezura ile

belirlenmiştir. Olguların VKİ [Vücut ağırlığı (kg)/boy(m²)] formülüne göre hesaplandı. VKİ \geq 25 kg/m² olan ve 18-35 yaş arasında olan olgular çalışmaya dahil edildi. Vücut yağ oranı $(1,2 \times \text{VKİ}) + (0,23 \times \text{Yaş}) - [10,8 \times (\text{Kadın}=0/\text{Erkek}=1)] - 5,4$ formülüne göre hesaplandı. Hirsutizm modifiye Ferriman -Gallway sistemine göre skorlandı. Skoru 8 ve/veya üzeri bulunan olgularda hirsutizm tanısı konuldu.

Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, over kisti, endometrioma, myom veya polip ile uyumlu ultrasonografik bulguları olan olgular, son 3 ay içinde herhangi bir medikal tedavi alan olgular, tiroid disfonksiyonu, adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, cushing sendromu gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular, akut yada kronik karaciğer hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olan olgular, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü olan olgular, DM veya hipertansiyonu olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Biyokimyasal testler

Araştırma grubuna alınan tüm olgular spontan veya progesteron ile indüklenmiş adetlerinin 2-5. günleri arasında kliniğimize çağırıldı. Kan örnekleri 8-10 saat açlığı takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında ön kol venlerinden alındı. Rutin hormonal parametreler olan TSH, FSH, LH, E2, Prolaktin, total testosteron, ve insülin Beckman Coulter DXI 600 cihazı ile Beckman Coulter ticari kitleri (Beckman Coulter, U.S.A. 2007) kullanılarak enzyme immunoassay (EIA) yöntemi ile çalışıldı. SHBG, DHEA-S, 17-OH-Progesteron, androstenedion ve serbest testosteron Diametra ticari kitleri (Diametra, Italy, 2009) ile enzyme linked immuno-sorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Rutin biyokimyasal parametreler olan AKŞ, TG, HDL, LDL ve kolesterol seviyeleri Beckman Coulter DXI 600 cihazı ile Becman Coulter kitleri (Beckman Coulter, U.S.A. 2007) kullanılarak elektrokemilüminöassay (LIA) yöntemi ile çalışıldı. Bir adet kuru tüpe 5 ml venöz kan alındı. Tüpler yarım saatlik pıhtılaşma süresinin tamamlanmasının ardından 3780 devirde 7 dakika süreyle santrifüj edildi. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen serum örnekleri -80 derecede çalışılacağı güne kadar dondurularak saklandı ve daha sonra oda ısısında eritilerek tüm serum obestatin örnekleri aynı anda aynı kişi tarafından çalışıldı. Serum obestatin düzeyine ELISA yöntemiyle obestatin (Uscn Life Human Obestatin, Wuhan, P.R.C, 2011) kitleri

kullanılarak bakılmış olup, ölçümlerde spektrofotometre cihazı (Bio-tek instruments inc. Cal. / U.S.A.)kullanılmıştır.

Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mg/dl) / Açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mg/dl) / 405] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. Bu tetkikler 3 ay diyet süresi sonunda her hasta için tekrarlandı.

3.3. Diyet tedavisi

Araştırmaya katılan bütün olgular Diyet Polikliniğine yönlendirilmiş 3 aylık diyet programına dahil olmuşlardır. Günlük enerji gereksinimi; bazal (dinlenme) metabolizma hızı X fiziksel aktivite faktörü formülü ile hesaplandı. Dinlenme metabolik hızı kadınlarda klinik çalışmalarda sık kullanılan Schofield denklemi ile hesaplandı (149). Schofield denklemi:

Bazal metabolik hız (kadın): İdeal Ağırlık (kg) x 0.95 kcal/kg x 24

Aktivite Faktörü kadınlarda aşağıda belirtilen fiziksel aktivite türüne göre belirlendi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Fiziksel aktivite faktörü

Aktivite Türü	Aktivite Faktörü
Çok Hafif	1.3
Hafif	1.5
Orta	1.6
Ağır	1.9
Çok ağır	2.2

Burada araştırmaya katılan hastalara uygulanan diyetler, hastanın toplam vücut ağırlığına, vücut kitle indeksine, yaşına, boyuna, fiziksel aktivitesine, hormonal dengesizliğinin derecesine göre ve günlük beslenme alışkanlıklarına göre hazırlanmış olup, kişiye özeldir. Araştırma süresince hastalara 1200–1900 kilokalorilik diyetler verilmiş olup, enerjinin %40'tan daha azının, karbonhidrattan gelecek şekilde düşük karbonhidratlı diyet önerilmesinin, yağdan gelen enerjiyi

artıracağı ve doymuş yağ oranını da yükselterek kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği için diyet içeriği karbohidrattan zengin, yağdan fakir (% 55-60 Karbonhidrat, % 12-15 protein ve % % 25-30 yağ) olacak şekilde düzenlendi. Hastalara genel olarak aşağıdaki önerilerde bulunuldu:

-Hastalara hafif fiziksel egzersiz yapmaları önerildi.

-Öğün atlanmamalı ve zamanı geciktirilmemeli; gün boyunca en az 3 öğün ve 2-3 ara öğün yapılmalıdır.

- Kana hızla geçen ve şekeri yükselten sekerli besinler, hazır gıdalar, rafine karbohidratlar (beyaz ekmek), nişastalı besinler (patates), muz, üzüm ve kurutulmuş

meyveler gibi yüksek glisemik yükü olan besinlerden kaçınılmalıdır.

-Kan şekerinin kana geçisini yavaşlatan meyveler, sebzeler, tam tahıllar, kurubaklagiller, bezelye vb. posa yönünden zengin olan besinler tüketilmelidir.

- Karbonhidrat içeriği yüksek olan alkollü içecekler tüketilmemeli (bira vb.)

- Çay, kahve, ve sigara gibi uyarıcılardan kaçınılmalı.

-Vücutta stresi arttırarak kan şekerinde düzensizliğe yol açabilecek allerjik besinlerden sakınılmalıdır.

-Haftada üç gün en az 20 dakika süren ılımlı egzersiz yapılmalıdır. Egzersiz, insülin düzeylerini düşürür ve vücut yağının azalmasına ve kas kazanımına neden olur.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 15.0 yazılımı (software (SPSS version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL) ile gerçekleştirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kontrol ve PCOS grupları arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile incelendi. Grupların kendi içerisinde diyet öncesi ve sonrası değişimi Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamız Haziran 2010 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran VKİ ≥ 25 kg/ m² olan 22 sağlıklı kontrol grubu ve 22 PKOS hastasında yapılmıştır.

Günlük alınan enerji miktarı PKOS grubunda $1436 \pm 171,95$ kcal, kontrol grubunda $1679 \pm 121,64$ kcal olup, bireylerin aldığı kalori miktarının dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. PKOS 'lu hastalar ve kontrol gruplarının günlük aldığı enerji miktarı dağılımı

Alınan Enerji (Kcal)	PKOS (sayı)	Kontrol (sayı)
1200 -1250	3	-
1300-1350	5	-
1400-1450	7	
1500-1550	1	4
1600-1650	3	6
1700-1750	2	6
1800-1850	1	4
1900	-	2

PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının diyet yapmadan önce klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldı ve PKOS grubunda alınan günlük enerji miktarı, yaş, VYO ve VKİ bakımından istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0,05$) PKOS grubunda FGS skoru ve BKO istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. PKOS 'lu hastalar ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	PKOS Ort ± SD	KONTROL Ort ± SD	(p)
Yaş	25,23 ± 4,45	26,55 ± 5,14	0,365
VKİ (kg/m ²)	28,35 ± 2,14	27,39 ± 1,68	0,110
Bel / Kalça Oranı	0,84 ± 0,06	0,80 ± 0,03	0,023
FGS	8,23 ± 4,37	0,68 ± 1,17	0,001
VYO (%)	34,43 ± 3,07	33,58 ± 2,43	0,650
Enerji (kcal)	1436 ± 171,95	1679 ± 121,64	0,46

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının diyet yapmadan önce hormon profili karşılaştırılmış ve LH/FSH oranı ve total testosteron oranı anlamlı olarak PKOS grubunda yüksek bulunmuştur. (p<0,05) Adetin 21-24. günü arasında bakılan progesteron değeri PKOS grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (p=0,001) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının hormon profiline göre karşılaştırılması

HORMON PROFİLİ	PKOS (Ort ±SD)	KONTROL (Ort±SD)	(p)
FSH (mIU/ml)	6,25 ± 1,33	6,86 ± 2,90	0,526
LH (mIU/ml)	10,14 ± 3,70	5,75 ± 2,78	0,001
LH / FSH	1,65 ± 0,65	0,87 ± 0,40	0,001
Estradiol (pg/ml)	44,50 ± 18,79	47,24 ± 35,78	0,573
Prolaktin (ng/ml)	12,74 ± 6,44	16,14 ± 7,63	0,177
TSH (µIU/ml)	2,27 ± 1,14	2,17 ± 0,82	0,897
Progesteron (ng/ml)	2,08 ± 2,60	8,05 ± 4,45	0,001
DHEAS(µg/ml)	275,75 ± 140,34	263,68 ± 148,71	0,690
Androstenodion(ng/m)	4,26 ± 2,43	3,67±2,13	0,504
SerbestTestosteron (pg/ml)	1,82 ± 1,74	1,17 ± 0,96	0,236
TotalTestosteron (ng/ml)	0,40 ± 0,20	0,29 ± 0,15	0,039
SHBG(nmol/l)	40,91 ± 32,19	43,87 ± 20,98	0,213
17 α OH-P (ng/ml)	0,87 ± 0,45	0,89 ± 0,44	0,897
Obestatin (pg/ml)	1598,15±1780,00	1583,85 ± 1939,80	0,725

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

İnsülin direnci HOMA-IR skorunun > 2.7 olması ile tanımlandı. Diyet öncesi PKOS'lu hastalar ve kontrol grupları arasında insülin rezistansını gösteren HOMA değerlerinde ve açlık kan şekeri (AKŞ) / insülin oranında farklılık saptanmadı. (p>0,05) (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının metabolik parametrelere göre karşılaştırılması

METABOLİK PARAMETRELER	PKOS (Ort ± SD)	KONTROL (Ort ± SD)	(p)
İnsülin (µIU/ml)	14,60 ± 6,74	11,91 ± 7,18	0,133
HOMA-IR	3,16 ± 1,45	2,57 ± 1,62	0,105
AKŞ / insülin	7,73 ± 4,81	10,54 ± 7,40	0,139
AKŞ (mg/dl)	88,00 ± 5,80	86,95 ± 7,58	0,769
75gr OGTT 0.Saat (mg/dl)	87,77 ± 6,00	86,09 ± 8,89	0,672
75gr OGTT 2.Saat (mg/dl)	106,09 ± 28,93	95,59 ± 17,01	0,307

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Diyet öncesi PKOS'lu hastalar ve kontrol grupları arasında lipid profili bakımından PKOS grubunda trigliserid istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,023) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının lipid profiline göre karşılaştırılması

LİPİD PROFİLİ	PKOS (Ort ± SD)	KONTROL (Ort ± SD)	(p)
Total Kolesterol (mg/dl)	183,77 ± 37,50	165,00 ± 34,66	0,159
LDL(mg/dl)	103,89 ± 30,79	95,26 ± 26,31	0,318
HDL (mg/dl)	50,82 ± 8,63	51,18 ± 14,53	0,488
Trigliserid (mg/dl)	131,50 ± 75,99	82,39 ± 31,80	0,023

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmaya katılan PKOS'lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait antropometrik verilerinin dağılımları incelendi ve PKOS'lu kadınların diyet tedavisi ile bel/kalça oranı, VYO ve VKİ anlamlı olarak azaldığı bulundu. (p<0,05) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. PKOS’lu Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri

PKOS GRUBU	Diyet öncesi (Ort ± SD)	Diyet sonrası (Ort ± SD)	(p)
VKİ (kg/ m ²)	28,35±2,14	26,08±2,12	0,001
Bel/Kalça oranı	0,84±0,07	0,81±0,06	0,011
Ağırlık (kg)	73,61±8,07	67,80±8,39	0,001
Bel çevresi (cm)	91,64±9,16	83,86±8,06	0,001
VYO (%)	34,43±3,07	31,70±3,04	0,001

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

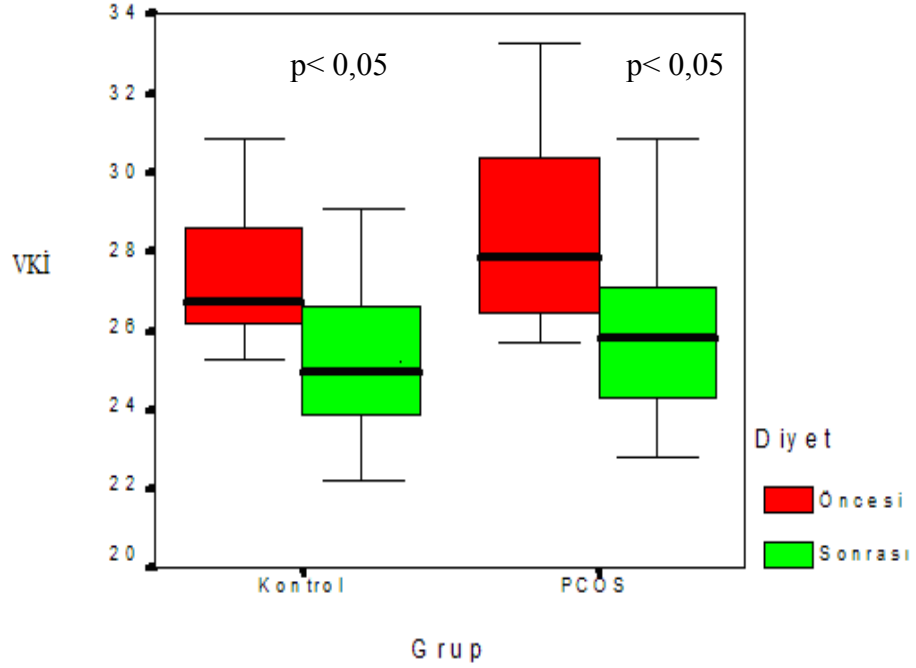
Araştırmaya katılan sağlıklı kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait antropometrik verilerinin dağılımları incelendi ve kadınların diyet tedavisi ile ve VKİ anlamlı olarak azaldığı bulundu (p<0,001), bel/ kalça oranında azalma olduğu, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p=0,67) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kontrol Grubundaki Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri

KONTROL GRUBU	Diyet öncesi(Ort ± SD)	Diyet sonrası(Ort ± SD)	(p)
VKİ (kg/ m ²)	27,39±1,68	25,29±1,92	0,001
Bel/Kalça oranı	0,80±0,04	0,79±0,04	0,67
Ağırlık (kg)	72,31±6,61	64,17±14,62	0,001
VYO (%)	34,43±3,07	31,70±3,04	0,001
Bel çevresi (cm)	33,58±2,18	31,06±2,43	0,001

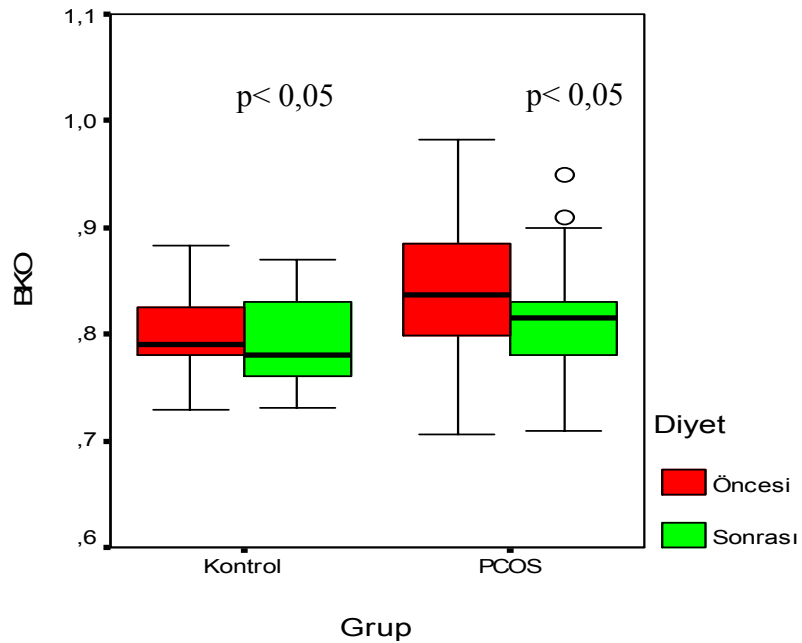
Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda VKİ dağılımı Şekil 4.1’ de verilmiştir. Her iki grupta da diyet tedavisi ile VKİ istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (p<0,05).



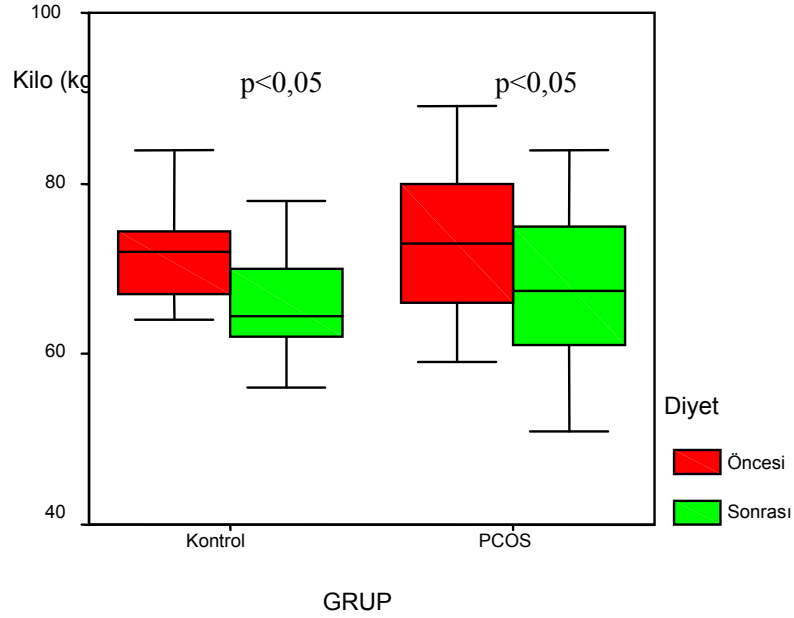
Şekil 4.1. Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda VKİ dağılımı

Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda BKO dağılımı Şekil 4.2’de verilmiştir. PKOS’ lu kadınlarda diyet tedavisi ile BKO istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı.. Kontrol grubunda da BKO azalmış, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.2. Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda BKO dağılımı

Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda ağırlık dağılımı Şekil 4.3’ de verilmiştir. PKOS’ lu kadınlarda diyet tedavisi ile ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır.



Şekil 4.3. Diyet öncesi ve sonrası PKOS ve kontrol grubunda ağırlık dağılımı

Araştırmaya katılan PKOS’lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait biyokimyasal verilerinin dağılımları incelendi ve PKOS’lu kadınlarda diyet tedavisi ile AKŞ, HOMA-IR değerlerinin azaldığı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.8).

Araştırmaya katılan PKOS’lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait hormonal verilerinin dağılımları incelendi ve PKOS’lu kadınlarda diyet tedavisi ile LH, LH/FSH, total testosteron, DHEA-S değerlerinin azaldığı bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.8. PKOS'lu Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri

PKOS GRUBU	Diyet öncesi (Ort ± SD)	Diyet sonrası (Ort ± SD)	(p)
AKŞ(mg/dl)	88,00 ± 5,80	81,68 ± 11,56	0,019
AKŞ/İNSULİN	7,73 ± 4,81	9,33 ± 4,73	0,236
HOMA-IR	3,16 ± 1,45	2,25 ± 1,14	0,014
Total Kolesterol (mg/dl)	183,77 ± 37,50	185,64 ± 44,19	0,884
HDL(mg/dl)	50,82 ± 8,63	48,82 ± 8,92	0,098
LDL (mg/dl)	103,89 ± 30,79	114,98 ± 40,47	0,108
Trigliserid (mg/dl)	131,50 ± 75,99	115,22 ± 51,19	0,108

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.9. PKOS'lu Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hormon profilleri Ölçümleri

PKOS GRUBU	Diyet öncesi (Ort ± SD)	Diyet sonrası (Ort ± SD)	(p)
FSH (mIU/ml)	6,25±1,33	6,36±1,50	0,745
LH (mIU/ml)	10,14±3,70	7,23±3,40	0,001
LH / FSH	1,65±0,65	1,17±0,53	0,001
Estradiol (pg/ml)	44,50±18,79	45,21±13,59	0,615
DHEAS(µg/ml)	275,75±140,34	257,70±150,38	0,028
Androstenodion(ng/ml)	4,26±2,42	8,08±2,74	0,001
SerbestTestosteron (pg/ml).	1,82±1,74	1,48±1,31	0,178
TotalTestosteron (ng/ml)	0,40±0,20	0,50±0,23	0,008
SHBG(nmol/l)	40,91±32,19	40,79±39,62	0615
17 α OH-P (ng/ml)	0,87±0,45	0,83±0,27	0,848
Obestatin (pg/ml)	1598±1780	2035±1752	0,614

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmaya katılan sağlıklı kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait biyokimyasal verilerinin dağılımları incelendi ve sağlıklı kadınlarda diyet tedavisi ile AKŞ, HOMA-IR değerlerinin azaldığı bulundu. Ancak HOMA-IR değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,95$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol Grubundaki Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri

PKOS GRUBU	Diyet öncesi (Ort ± SD)	Diyet sonrası (Ort ± SD)	(p)
AKŞ(mg/dl)	86,95±7,58	79,50±13,18	0,004
AKŞ/İNSULİN	10,54±7,40	18,18±33,58	0,661
HOMA-IR	2,57±1,62	1,94±1,07	0,95
Total Kolesterol (mg/dl)	165,00±34,66	159,36±26,81	0,237
HDL(mg/dl)	51,18±14,53	48,82±9,33	0,216
LDL (mg/dl)	95,26±26,31	94,74±24,80	0,758
Trigliserid (mg/dl)	82,39±31,80	83,03±33,53	0,506

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

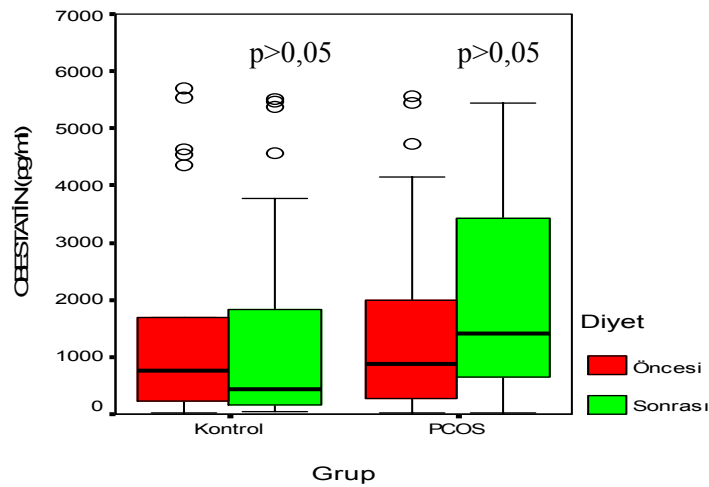
Araştırmaya katılan sağlıklı kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait hormonal verilerinin dağılımları incelendi ve sağlıklı kadınlarda diyet tedavisi ile LH, LH/FSH, serbest testosteron, total testosteron , DHEA-S değerlerinin azaldığı bulundu. ($p<0,05$) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Kontrol Grubundaki Kadınların Diyet Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hormon Profilleri Ölçümleri

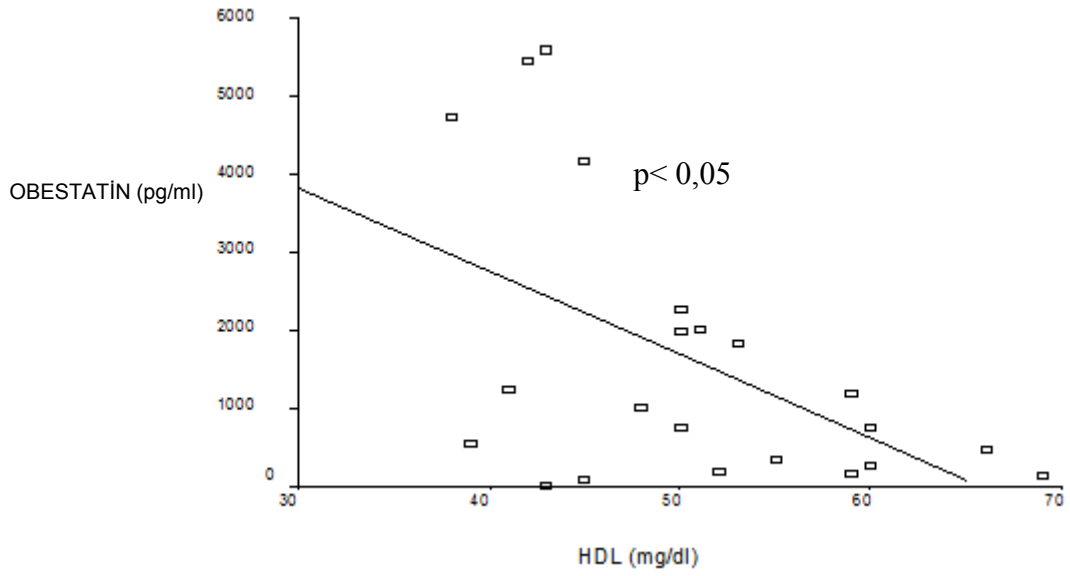
KONTROL GRUBU	Diyet öncesi (Ort ± SD)	Diyet sonrası (Ort ± SD)	(p)
FSH (mIU/ml)	6,86±2,90	6,88±1,50	0,277
LH (mIU/ml)	5,75±2,78	4,51±2,05	0,020
LH / FSH	0,87±0,40	0,66±0,28	0,013
Estradiol (pg/ml)	47,24±35,78	42,50±13,97	0,987
DHEAS (µg/ml)	263,68±148,71	257,70±150,38	0,033
Androstenodion (ng/ml)	3,67±2,13	6,61±2,87	0,001
Serbest Testosteron (pg/ml).	1,17±0,96	0,83±0,85	0,011
Total Testosteron (ng/ml)	0,30±0,15	0,40±0,23	0,013
SHBG (nmol/l)	43,87±20,98	34,21±12,98	0,006
17 α OH-P (ng/ml)	0,89±0,44	0,92±0,38	0,709
Obestatin (pg/ml)	1583±1939	1504±1988	0,338

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

PKOS 'lu hastalar ve kontrol gruplarının diyet yapmadan önce serum obestatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p > 0,05$) Serum obestatin düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.4' de verilmiştir.



Çalışmamızda PKOS grubunda diyet öncesi obestatin ile diğer biyokimyasal ve klinik parametreler arasında korelasyon incelendiğinde, diyet öncesinde obestatin düzeyi ile sadece HDL arasında korelasyon saptanmıştır. (şekil 4.5) PKOS grubunda diyet öncesi obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon Tablo 4.12’ de verilmiştir.

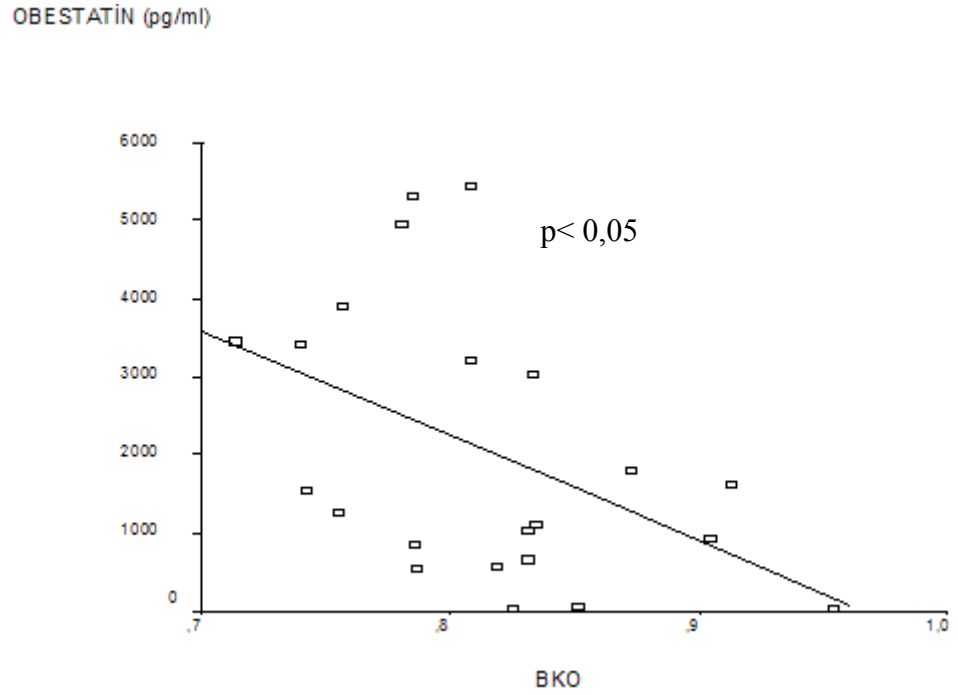


Şekil 4.5. PKOS grubunda obestatin ile HDL arasındaki korelasyon

Tablo 4.12. PKOS Grubunda Diyet Öncesi Obestatin İle Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon

	Spearman Korelasyon Katsayısı	p değeri
Yaş	0,019	0,934
Enerji (kcal)	-0,165	0,462
VKİ (kg/m ²)	-0,163	0,468
Kalça çevresi(cm)	0,240	0,281
Bel / Kalça Oranı	-0,213	0,342
VYO (%)	-0,093	0,680
FGS	-0,060	0,792
FSH (mIU/ml)	0,102	0,651
LH (mIU/ml)	0,027	0,907
LH/FSH	-0,041	0,855
Estradiol (pg/ml)	0,036	0,873
Prolaktin (ng/ml)	-0,353	0,107
TSH (µIU/L)	0,063	0,782
DHEASO ₄ (µg/ml)	-0,370	0,090
Androstenedion (ng/ml)	-0,078	0,728
S.testosteron(pg/ml)	-0,246	0,270
T.Testosteron (ng/ml)	-0,246	0,270
SHBG (nmol/l)	-0,146	0,516
17 α OH-P (ng/ml)	-0,381	0,080
Trigliserid (mg/dl)	0,099	0,662
HDL (mg/dl)	-0,438	0,041
LDL (mg/dl)	-0,351	0,109
Kolesterol (mg/dl)	-0,308	0,163
İnsülin (µIU/ml)	0,006	0,978
AKŞ/ İnsülin	-0,050	0,824
AKŞ (mg/dl)	-0,307	0,165
HOMA-IR	-0,022	0,923
75.gr OGTT 0.Saat (mg/dl)	-0,353	0,107
75.gr OGTT 2.Saat (mg/dl)	0,210	0,349

Çalışmamızda PKOS grubunda diyet sonrası obestatin ile diğer biyokimyasal ve klinik parametreler arasında korelasyon incelendiğinde, diyet sonrasında obestatin düzeyi ile sadece BKO arasında korelasyon saptanmıştır (Şekil 4.6). PKOS grubunda obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon Tablo 4.13’ de verilmiştir.

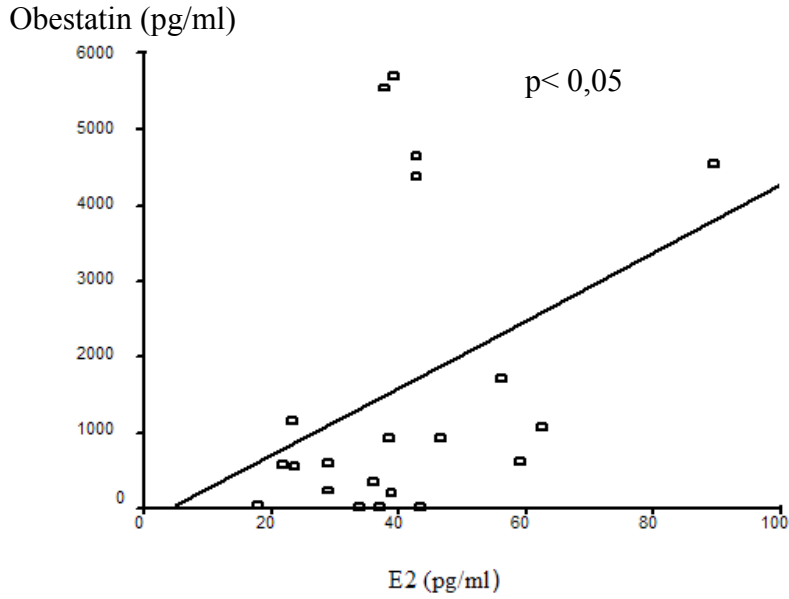


Şekil 4.6. Diyet sonrası PKOS grubunda obestatin ile BKO arasındaki korelasyon

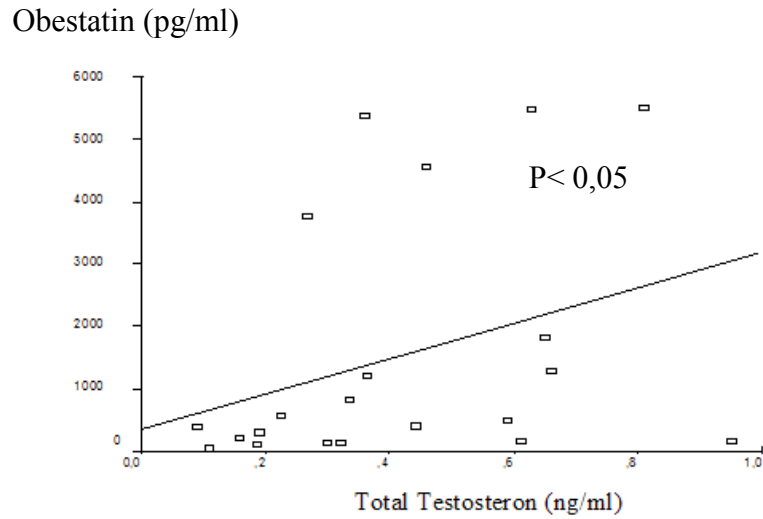
Tablo 4.13. PKOS Grubunda Diyet Sonrası Obestatin İle Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon

	Spearman Korelasyon Katsayısı	p değeri
Enerji (kcal)	0,215	0,337
VKİ (kg/m ²)	0,107	0,635
Kalça çevresi(cm)	0,200	0,373
Bel / Kalça Oranı	-0,486	0,022
VYO (%)	0,217	0,331
FSH (mIU/ml)	0,211	0,347
LH (mIU/ml)	0,326	0,139
LH/FSH	0,146	0,516
Estradiol (pg/ml)	0,368	0,092
DHEASO ₄ (µg/ml)	-0,420	0,051
Androstenedion (ng/ml)	0,056	0,803
S.testosteron(pg/ml)	-0,280	0,206
T.Testosteron (ng/ml)	0,004	0,985
SHBG (nmol/l)	0,125	0,580
17 α OH-P (ng/ml)	-0,005	0,984
Trigliserid (mg/dl)	-0,273	0,219
HDL (mg/dl)	0,119	0,597
LDL (mg/dl)	-0,100	0,658
Kolesterol (mg/dl)	-0,098	0,665
İnsülin (µIU/ml)	-0,231	0,301
AKŞ/ İnsülin	0,072	0,749
AKŞ (mg/dl)	263	0,238
HOMA-IR	-0,166	0,460
75.gr OGTT 0.Saat(mg/dl)	-0,112	0,620
75.gr OGTT 2.Saat(mg/dl)	0,182	0,416

Çalışmamızda kontrol grubunda diyet öncesi ve sonrası obestatin ile diğer biyokimyasal ve klinik parametreler arasında korelasyon incelendiğinde, diyet öncesinde boy, kalça çevresi ve estradiol ile korelasyon saptanmıştır.(Şekil 4.7) Diyet sonrasında ise obestatin düzeyi ile sadece kalça çevresi ile total testosteron arasında korelasyon saptanmıştır.(şekil 4.8.) Kontrol grubunda diyet öncesi ve sonrası obestatin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon Tablo 4.14 ve Tablo 4.15’ de verilmiştir.



Şekil 4.7. Kontrol grubu diyet öncesi obestatin ile estradiol arasındaki korelasyon



Şekil 4.8. Kontrol grubu diyet sonrası obestatin ile total testosteron arasındaki korelasyon

Tablo 4.14. Kontrol Grubunda Diyet Öncesi Obestatin İle Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon

	Spearman Korelasyon Katsayısı	p değeri
VKİ (kg/m ²)	0,188	0,403
Kalça çevresi(cm)	0,444	0,039
Bel / Kalça Oranı	-0,188	0,402
Enerji (kcal)	0,103	0,649
VYO (%)	0,068	0,764
FGS	0,611	0,003
FSH (mIU/ml)	-0,129	0,568
LH (mIU/ml)	0,249	0,264
LH/FSH	0,216	0,335
Estradiol (pg/ml)	0,438	0,042
Prolaktin (ng/ml)	0,154	0,495
TSH (μIU/L)	0,175	0,437
DHEASO ₄ (μg/ml)	0,062	0,784
Androstenedion (ng/ml)	0,030	0,898
S.testosteron(pg/ml)	0,028	0,903
T.Testosteron (ng/ml)	0,151	0,503
SHBG (nmol/l)	-0,389	0,074
17 α OH-P (ng/ml)	-0,146	0,518
Trigliserid (mg/dl)	0,168	0,454
HDL (mg/dl)	-0,189	0,399
LDL (mg/dl)	-0,291	0,188
Kolesterol (mg/dl)	-0,306	0,166
İnsülin (μIU/ml)	-0,117	0,603
AKŞ/ İnsülin	-0,112	0,621
AKŞ (mg/dl)	0,081	0,721
HOMA-IR	-0,164	0,465
75.gr OGTT 0.Saat (mg/dl)	-0,032	0,889
75.gr OGTT 2.Saat (mg/dl)	0,159	0,480

Tablo 4.15. Kontrol Grubunda Diyet Sonrası Obestatin İle Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon

	Spearman Korelasyon Katsayısı	p değeri
VKİ (kg/m ²)	0,315	0,154
Kalça çevresi(cm)	0,485	0,022
Bel / Kalça Oranı	-0,243	0,276
Alınan Enerji (kcal)	-0,362	0,098
VYO (%)	0,182	0,417
FSH (mIU/ml)	0,039	0,863
LH (mIU/ml)	0,129	0,566
LH/FSH	0,062	0,786
Estradiol (pg/ml)	-0,172	0,443
DHEASO ₄ (µg/ml)	0,318	0,149
Androstenedion (ng/ml)	0,237	0,301
S.testosteron(pg/ml)	0,183	0,414
T.Testosteron (ng/ml)	0,505	0,017
SHBG (nmol/l)	-0,261	0,240
17 α OH-P (ng/ml)	0,032	0,887
Trigliserid (mg/dl)	0,281	0,205
HDL (mg/dl)	-0,121	0,592
LDL (mg/dl)	0,103	0,647
Kolesterol (mg/dl)	0,147	0,513
İnsülin (µIU/ml)	0,064	0,778
AKŞ/ İnsülin	-0,008	0,970
AKŞ (mg/dl)	0,172	0,443
HOMA-IR	0,109	0,629
75.gr OGTT 0.Saat(mg/dl)	0,305	0,168
75.gr OGTT 2.Saat(mg/dl)	0,130	0,566

TARTIŞMA

Polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen endokrinolojik bir bozukluktur (1). PKOS etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, patogeneğinde insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı oldukça karmaşık bir sendromdur.

Zhang ve arkadaşları 2005 yılında, yeni keşfedilmiş ghrelin geninin preproghrelin dizilerini karşılaştırırken ghrelin ile ilişkili olarak obestatin ismini verdikleri yeni bir peptid keşfetmişlerdir (6). Anoreksi oluşturan etkilerinden dolayı bu peptide Latince “obedere” yemeği bir çırpıda silip süpürmek ve “statin” baskılamak kelimelerinin birleşiminden oluşturulmuş obestatin ismi verilmiştir (6, 7). Ghrelin sinyal sisteminin hem reseptör hem ligand komponentlerinin over dokusunda var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır (8).

Vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, obestatin ile obezite arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Buna rağmen obezite ve obestatin arasındaki ilişki halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. PKOS’ da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmesi (4, 5) ve son zamanlarda enerji metabolizması, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki gösteren (24) ve ghrelin geni tarafından kodlanan obestatin hormonun keşfedilmesi, overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda obestatinin rolünün olabileceği fikrine yol açmış ve bu çalışmada obestatinin beslenme tedavisi ile kilo verdirilerek kan düzeyindeki değişimin araştırılması planlanmıştır.

Bu çalışma VKİ ve yaşları birbirine yakın olan, fazla kilolu ve obez PKOS’ lu hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum obestatin düzeylerine diyetin etkisini inceleyen klinik bir çalışma olup, birçok yönüyle daha önceki çalışmalardan farklı sonuçları ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PKOS grubunda FGS, bel/kalça oranı , LH ve LH/FSH oranı, total testosteron ve trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan PKOS'lu kadınların, çalışmanın sürdüğü 3 ay süresinde, başlangıçta ortalama $73,61 \pm 8,07$ kg olan ağırlıklarının, araştırmanın sonunda ortalama $67,80 \pm 8,39$ kg'a düştüğü ve yaklaşık olarak 6 kg (değişim oranı -% 7,89) kaybettikleri belirlenmiştir. Başlangıçta ortalama $28,35 \pm 2,14$ olan VKİ, araştırmanın sonunda ortalama $26,08 \pm 2,12$ ' ye düştüğü belirlenmiştir ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmamızda her iki grubunda fazla kilolu ve obezlerden seçilmesi nedeni ile hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmazken, bel/kalça oranı PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu da PKOS'lu hastalarda santral yağ depolanmasının obeziteden bağımsız bir patofizyolojik mekanizma ile geliştiğini düşündürmektedir. PKOS hastalarında obezite bel/kalça oranının arttığı android obezite tipinde olup, bu durum PKOS' lu kadınlara ek riskler getirmektedir Vücutta android obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir (120).

Obez ve fazla kilolu PKOS'un tedavisindeki temel ilke, hastanın yanlış beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi ve dengeli bir beslenme tedavisi ile normal metabolik ritmi bozan ve hastalığın hissedilir tüm belirtilerini arttıran fazla kilonun (yağ dokusunun) verilmesini sağlamaktır. Fazla yağ dokusunun hormonlar üzerinde yarattığı etki ve bunun sonucunda meydana gelen hormonal değişiklikler, kendisini ilk olarak adet düzensizliği, tüylenme artışı ve infertilite olarak göstermektedir. PKOS' ta semptomların düzelmesi ve azalması için ise, aşırı derecede kilo kaybına da gerek olmadığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (10).

Polikistik over sendromu için optimal beslenme tedavisinin içeriği henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte; obez ve fazla kilolu PKOS'ta tedavinin esasını kilo kaybı oluşturmaktadır (9). Beslenme tedavisi olmaksızın, ilaç tedavisinin tek yöntem olarak kullanıldığı hastalarda, hastalığın sadece akut döneminde iyileşme olduğu fakat uzun vadede tablonun daha da karmaşık hale geldiği bilinmektedir (10). Yapılan araştırmalara göre, PKOS tedavisinde öncelik, sadece beslenme tedavisinin uygulanmasıdır. Eğer beslenme tedavisine yeterli cevap alınamazsa, ikinci seçenek olarak beslenme tedavisine ilaç desteğinin eklenmesi önerilmektedir (10,121).

Obez ve fazla kilolu PKOS' taki beslenme tedavisinin esasını, basit karbonhidratların (tüm rafine gıdalar) kesilmesi ve kompleks karbonhidratlara ağırlık

verilmesi oluşturmaktadır. Yüksek insülin düzeyleri ve artan insülin direnci nedeniyle, PKOS'u olan kadınlar kilo vermekte zorlanırlar. (120, 122). PKOS tanısı alan kadınlarda, hastalığın genel tablosunu düzeltmede sağlıklı beslenmenin yaşam tarzı haline getirilmesinin ilk seçenek olması gerektiği konusunda tüm otoriteler birleşmişlerdir (120, 121, 123).

İnsülin direncinin derecesine bağlı olarak PKOS'un tedavisinde %40'tan daha az karbonhidratlı diyetlerin uygun olduğunu bildiren raporlar olmasına rağmen, beslenme tedavisinde enerjinin % 40'tan daha azının, karbonhidrattan gelecek şekilde düşük karbonhidratlı diyet önerilmesinin, yağdan gelen enerjiyi artıracacağı ve doymuş yağ oranını da yükselterek kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği için uygun olmadığı, ayrıca popüler olan düşük karbonhidratlı diyetlerin PKOS'un tedavisinde önemli yer tutan posa, vitaminler, mineraller ve fitokimyasallar yönünden de yetersiz olabileceği gözönünde tutulmalıdır (119, 120). PKOS'lu hastalara verilen günlük enerjinin % 50-60 karbonhidrat içermesi ve yüksek posa ile birlikte glisemik indeksi düşük besinlerin verilmesi önemlidir. Enerjinin yağdan gelen oranının % 20-30 arasında tutulması, doymuş yağın tamamen kısıtlanması ve tekli doymamış yağ asitlerinin ön plana çıkarılması, çoklu doymamış yağ asitlerinin çok az miktarlarda alınması PKOS' da beslenme tedavisinin önemli özelliklerinden birisidir. Enerjinin proteinden gelen oranı ise yağdan gelen enerjinin oranına bağlı olmakla birlikte %15-20 arasında değişmektedir (119, 120).

Çalışmamızda beslenme tedavisi ile ağırlıkdaki azalmayla birlikte bel/kalça oranı azalmış, menstruel düzensizlik de istatistiki olarak anlamlı şekilde düzelmiştir. Diyet ile birlikte bel/kalça oranındaki azalma, menstrüel fonksiyonlarda düzelmeye literatür bilgileri ile uyuşmaktadır (121, 124-126). Kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı azalır, SHBG seviyeleri artar, insülin seviyelerinde azalma olur (127). Çalışmamızda PKOS grubunda kilo kaybı ile SHBG, testosteron ve androstenedion ile DHEAS düzeylerindeki azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Clark ve arkadaşları iki yıl süreyle anovuluar infertilite hikayesi olan, klomifen sitrat rezistans ve VKİ >30 kg/m² olan kadınlarda kilo kaybı ve egzersizin etkilerini araştırmışlar; çalışmada altı aydan daha fazla sürede egzersiz ve diyet programına uyan kadınlarda, kilo kaybının endokrin fonksiyonu anlamlı şekilde etkilediğini ve 13 kadının 12'sinde ovulasyonun tekrar

başladığını, 11 kadının ise (5'i spontan) gebe kaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kısa dönemde kilo kaybının (4-6 ay); insülin rezistansını, serum insülinini, abdominal yağ birikimini, androjenleri azalttığı ve lipid profiline olumlu katkıların olduğu da belirtilmiştir (124).

Çalışmamızda PKOS grubunda total testosteron, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. Bazal açlık insülin ve HOMA-IR, DHEAS ve serbest testesteron düzeyleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır ve bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Obez PKOS vakalarında obez olmayanlara göre hiperinsülinemi ve insülin direnci daha fazla saptanmaktadır (55, 56). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ovaryan androjen metabolizmasında anormalliklere ve değişen gonadotropin cevaplarına sebep olmaktadır. Klasik olarak serum androjen düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır.

Çalışmamızda, hasta grubundaki serum LH düzeyleri ve LH/FSH oranları kontrol grubuna göre belirgin düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuç, PKOS patofizyolojisinde yer alan hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi açısından anlamlı olarak değerlendirildi ve literatürle uyumlu bulundu (128, 129).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında insülin direncini gösteren HOMA-IR, AKŞ/İnsülin arasında anlamlı fark izlenmemektedir. Bunun sebebi hasta ve kontrol grubundaki çalışmaya dahil olan olguların VKİ ≥ 25 kg/ m² üzerinde olması ile açıklanabilir. Morales ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada obez PKOS' lu hastalarda normal hastalara oranla 2 kat daha fazla insülin direnci olduğunu saptamışlardır (130). Sonuç olarak PKOS da obeziteden bağımsız ya da obezite ile ilişkili bir insülin direnci olduğu kabul edilmektedir. Ancak diyet sonrası hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda HOMA-IR , AKŞ, 75 gr 0.saat ve 2. saat OGTT değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır.

Anormal lipid profili görülme sıklığı obez PKOS'lular arasında daha yüksektir (8). İnsülin rezistansı ve sıklıkla eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi, genellikle azalmış HDL, artmış kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri ile birliktedir. Birçok çalışmada buna benzer lipid profili sonuçları PKOS'lu hastalarda gösterilmiştir (131, 132). Bizim çalışmamızda da PKOS' lu kadınlarda trigliserid

kontrollere göre anlamlı biçimde yüksek bulunurken, HDL'deki düşüklük, LDL ve total kolesterol seviyesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde, çalışmamızın tasarımına birebir uyan, sonuçlarımızla karşılaştırılabilir benzer bir çalışma bulamadık. Uzun dönemde PKOS' lu kadınlarda aşikar DM gelişme riski, normal populasyona göre yaklaşık 5-10 kat artmıştır. PKOS' da tip II DM' e predispozisyon oluşturan ana mekanizmanın temelinde artmış insülin direnci yatmaktadır. PKOS' lu kadınlar yaşamın ilerleyen yıllarında Tip II DM gelişme riski taşıdıklarından HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal gibi görünseler de hayatlarının ileri dönemlerinde Tip II DM gelişimi için yüksek risk taşıdıklarını gösterir. Bu nedenle OGTT' deki glukoz değerleri normal olan PKOS' lu hastalarda da insülin direnci varlığının değerlendirilmesi ileri dönem için anlamlılık gösterebilir (133). Bu nedenle tartışmamızı obestatin ile obezite, insülin direnci, kilo kaybı ve DM arasında ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalarla yapacağız.

Çalışmamızda her iki grupta alınan enerji miktarı ile serum obestatin seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmadı. Ancak literatürde insan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinde öğünlerde alınan enerji ile önemli bir değişiklik olduğu belirtilmektedir (6, 12, 13, 17, 79, 88, 134-140). Ancak çalışmamızın sonucuna benzer şekilde Huda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada besin alımı ile obestatin düzeylerinde değişimin olmadığı, verilen öğünün karbonhidrat bazlı olması nedeniyle değişiklik yapmayabileceği belirtilmektedir. Farklı besin öğelerini içeren bir öğünün obestatin düzeylerinde değişiklik yapabileceğini, bununla birlikte obestatin düzeyinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir (15).

Biz çalışmamızda obestatin ile VKİ arasında korelasyon izlemedik. Obestatin, ghrelin ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada obezlerde, normal kilolulara göre, yemek öncesi dolaşımdaki ghrelin ve obestatin düzeyinin düşük olduğu, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra obezlerde ghrelin/obestatin oranının yükseldiği, ghrelin/obestatin oranının VKİ ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuş. Ayrıca yemek sonrası ghrelin/obestatin oranı hem normal kilolu hem de obezlerde yemek öncesine göre istatistiksel olarak azalmış, ve yemek

öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etiyolojisi ve patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada da obez kadınlarda kontrol grubuna göre, dolaşımdaki obestatin düzeyinin yüksek, ghrelin düzeyinin düşük ve ghrelin/obestatin oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada obez kadınlarda obestatin ve total ghrelin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, obez ve normal olan kadınlar birlikte ele alındığında ghrelin/obestatin oranı ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği, sadece obez grup ele alındığında bizim çalışmamızla uyumlu olarak ghrelin/obestatin oranı ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (92).

Plazma obestatin seviyelerinde cinsle ilgili fark da olduğu belirtilmiştir. Bu fark muhtemelen cinsiyete bağlı farklı yağ depolanmasından ve dağılımından kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada değerlendirilen ölçümler sonucunda kadınlarda obestatin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmış, aynı zamanda bu çalışmada obestatin ile VKİ arasındaki negatif korelasyon bulunmuştur (141).

Çalışmamızda hasta grubunda, diyet öncesinde, kontrol grubunda diyet öncesi ve sonrasında obestatin ile bel/kalça oranında korelasyon bulunamamıştır. Ancak Tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransında obestatin düzeyinin düştüğü, obestatin düzeyi ile HOMA-IR ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (22). PKOS grubunda diyet sonrasında BKO ile obestatin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PKOS grubunda santral obeziteyi gösteren BKO kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyet öncesi obestatin ile BKO arasında görülmeyen bu korelasyonun diyet sonrasında ortaya çıkması, obestatin ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen PKOS' taki santral yağ depolanmasından kaynaklanabilir, çünkü kontrol grubunda BKO daha düşük bulunmuştur (142).

Çalışmamızda benzer VKİ ve açlık insülin düzeylerine sahip hasta ve kontrol grubunda serum obestatin düzeyleri arasında fark izlenmedi. Buna uygun olarak Lippl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benzer VKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayan olgular karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bizim çalışmamızın

sonucuyla benzerdir, diyabetik grupta yer alan yüksek insülin düzeyine sahip hastalarda ise obestatin ile insülin arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (141).

Anderwald-Stadler ve arkadaşları tarafından 18 insülin rezistant ve insülin sensitif olgularda yapılan başka bir çalışmada ise diyabeti olmayanlarda açlık plazma obestatin konsantrasyonunun insülin direnci durumunda düştüğü ve obestatin düzeyinin direkt olarak insülin sensitivitesiyle pozitif ilişkili olduğu belirtilmektedir (143). Vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle obez, normal kilolu ve anoreksiya nervozalı hastalarda plazma leptin ve obestatin arasındaki korelasyonun incelendiği Nakahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma obestatin düzeyi obezlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve plazma obestatin düzeyi ile VKİ, plazma leptin seviyesi, insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (101).

Çalışmamızda diyet öncesi ve sonrası serum obestatin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bunun sebebi kaybedilen ağırlık oranının istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen uygulanan diyet programının süresinin kısa olması ve beklide ağırlık kaybının obestatin seviyesinde yeterli değişikliğe yol açacak kadar olmaması ile açıklanabilir. Obestatin seviyesinin kilo kaybı ile arttığı, azaldığı yada değişmediği şeklinde yayınlar mevcuttur. Zou ve arkadaşlarının yaptığı 88 obez ve 25 normal kilolu çocuklarda kilo kaybı sonrasında ghrelin ve obestatin düzeylerinin değişiminin değerlendirildiği çalışmada, obez ve kontrol grubunda obestatin seviyeleri arasında fark bulunmazken, ghrelin/obestatin oranının kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızın aksine kilo kaybı sonrasında ghrelin, obestatin ve ghrelin/obestatin oranının arttığı da gösterilmektedir (23). Kilo kaybı sonrasında obestatinin metabolik parametreler, obezite ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiş, ancak obezlerle kontrol grubu kıyaslandığında obeziteden tek başına bu hormonun sorumlu olmadığı, diğer çevresel ve genetik faktörlerin de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Obestatin ve ghrelin seviyesindeki değişimin obestatinin direk obezite mekanizmasında değil obestatinin iştahı baskılamadaki geri bildirim veya düzenleyici etkisinin sonucu olduğu belirtilmekte, obestatinin beslenme, ağırlık ve gastrik boşalmayı etkilemediğini gösteren çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (13, 76).

Reinehr ve arkadaşları da obez adölesanlarda obestatin düzeyinin normal kilolu olgulara göre daha yüksek olduğunu, 1 yıllık yüksek karbonhidrat, yağdan fakir diyet programı ve artmış fiziksel aktivite ile kilo kaybından sonra obestatin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu belirtmektedir (144). Bu çalışmada anlamlı derecede kilo veren adölesanlarda bazal obestatin düzeyleri normal kilolulara göre daha yüksek, ancak kilo veremeyen obezlere göre daha düşük olduğu, bundan dolayı obestatin seviyesinin obezite oluşumunu tahmin edebilmede kullanılabileceği yorumu yapılmaktadır. Obezlerde yüksek obestatin ve düşük ghrelin seviyesi muhtemelen artan ağırlığa adaptasyonu göstermektedir. Çünkü ghrelin ağırlık artışı yönünde etki yaparken, obestatin ise ghrelinin antagonisti olarak kabul edilmektedir (44). Obestatin düzeyindeki bu artış ağırlık kaybına olan adaptasyonu göstermektedir. Bu çalışmada obestatin ve ghrelin ile insülin direnci arasında ilişki bulunmaması diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (120, 145). Ancak diğer çalışmalarda ghrelin ile insülin sekresyonu arasında ilişkinin olduğu tespit edilmekte ve bu farklılığın çalışmaların gücünün orta derecede olması ve kesitsel çalışmalar olması nedeni ile karışıklığa yol açabileceği belirtilmektedir (146).

Buna zıt olarak morbid obezitenin tedavisinde yapılan cerrahi yöntemlerinden birisi olan Roux en Y Gastrik Bypass operasyonundan önce ve 2 yıl sonra bakılan serum düzeylerinde ghrelin miktarı azalırken, obestatin düzeyinin kilo kaybı sonrası uzun süreli takipte sabit kaldığı rapor edilmiştir (147). Uzun dönemdeki ghrelin düzeyindeki azalma ve obestatinin stabil kalması operasyon şekline bağlı olarak gastrik volüm ve dokunun azalması ve emilen besin maddelerinin mideyi bypass etmesi neticesinde istenilen gastrointestinal hormon profili oluşmaması ve obestatinin operasyon sonra iki yıl gibi uzun bir süre sonra bakılması ile açıklanmaktadır.

Çalışmamızda lipid profili ile obestatin arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece PKOS grubunda diyet öncesinde obestatin ile HDL arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü ve trigliserid, kolesterol ve LDL ve vücut yağ oranı ile obestatin arasında korelasyon saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda obestatinin lipid metabolizmasında potansiyel etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar farelerde 8 günlük peryotlarda obestatin infüzyonu ile epididimal ve perirenal yağ depolarının azaldığını ve plazma lipid konsantrasyonlarının azaldığını

belirtmektedirler (139, 147). Vicennati ve arkadaşları da obestatin ile total kolesterol ve trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyonun olduğunu bildirmiştir (92). Nagaraj ve arkadaşları 8 günlük obestatin tedavisi ile kolesterol düzeyinde az miktarda (yaklaşık % 4) azalma ve trigliserid düzeyinde yaklaşık %22 azalma olduğunu bildirmiştir (139). Daha sonra aynı grup tarafından yapılan çalışmada obestatin tedavisi ile total kolestrol düzeyinde %13 ve trigliserid düzeyinde %32 azalma olduğunu bildirmişlerdir (147). Agnew ve arkadaşları ise 14 günlük kronik obestatin tedavisi ile plazma glukoz ve kolesterol düzeylerinde değişiklik olmadığını, ancak trigliserid düzeyinde % 40 azalma olduğunu bildirmiş, ayrıca obestatin ile sıvı/besin alımı, vücut ağırlığı ve yağ depoları arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (148).

Çalışmamızda PKOS grubunda ve kontrol grubunda obestatin seviyelerinde fark bulunmadı. Hem diyet öncesi hemde diyet sonrası obestatin ile insülin, HOMA-IR, VKİ arasında korelasyon bulunmadı ve diyet sonrasında obestatin düzeyinde anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum VKİ'nin yüksek olduğu durumlarda obestatin seviyesinin düzenlenmesinde farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir ancak bu farklılığın görülmemesinde her iki grupta HOMA-IR, VKİ'lerinin birbirine yakın olması ve diyet süresinin kısa olması da etkili olmuş olabilir.

Serum obestatin düzeyleri açısından PKOS'lu olgularla sağlıklı kontroller arasında fark bulunmaması nedeniyle obestatinin polikistik over sendromunda rol alıp almadığı konusunda bir sonuca ulaşılamamasına rağmen, klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri heterojen seyirli olan polikistik over sendromunda obestatin düzeylerinin değerlendirilmesinde vaka sayımız yetersiz kalmış olabilir.

Obestatin ile VKİ, gıda alımı, enerji metabolizması ve insülin direnci arasındaki ilişkileri inceleyen daha önceki çalışmaların sonuçları çelişkili olması ve bu ilişkileri sağlayan mekanizmaların kesin olarak anlaşılamamış olmasından dolayı henüz net olarak açıklanamamış olan, farklı ve muhtemelen iç içe geçmiş mekanizmalar nedeniyle, PKOS' ta obestatinin etkisini değerlendirmeye yönelik olarak daha fazla hastanın dahil olduğu, daha uzun süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PKOS grubunda kontrol grubuna göre FGS ve bel/kalça oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

LH/FSH oranı ve total testosteron oranı PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Diyet öncesi PKOS'lu hastalar ve kontrol grupları arasında lipid profili bakımından PKOS grubunda trigliserid istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

PKOS'lu kadınların kilo kaybı ile bel/kalça oranı, VYO ve VKİ anlamlı olarak azaldığı bulundu.

Araştırmaya katılan PKOS'lu kadınların diyet tedavisi öncesi ve sonrasına ait biyokimyasal verilerinin dağılımları incelendi ve PKOS'lu kadınlarda diyet tedavisi ile AKŞ, HOMA-IR değerlerinin azaldığı bulundu.

LH, LH/FSH, total testosteron, DHEA-S değerlerinin PKOS grubunda kilo kaybı ile istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu.

PKOS 'lu kadınlar ile kontrol grubunun diyet yapmadan önce serum obestatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

PKOS grubunda diyet öncesi obestatin ile diğer biyokimyasal ve klinik parametreler arasında korelasyon incelendiğinde, diyet öncesinde obestatin düzeyi ile sadece HDL arasında korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda PKOS grubunda diyet sonrasında obestatin düzeyi ile sadece bel/kalça oranı arasında korelasyon saptanmıştır.

Bu durum VKİ'nin yüksek olduğu durumlarda obestatin seviyesinin düzenlenmesinde farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların az sayıda olması, diyet süresinin kısa olması, her iki grubun VKİ ve HOMA-IR değerlerinin benzer olması bu çalışmayı kısıtlayan faktörlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma fazla kilolu ve obez PKOS' lu kadınlarda kilo kaybının obestatin seviyesine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğinin gösterilmesi ve PKOS'ta da obezite görülme oranının yüksek olması nedeni ile , PKOS' ta obestatinin etkisini değerlendirmeye yönelik olarak daha fazla hastanın dahil olduğu, daha uzun süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-191.
2. Speroff L, Fritz MA. Anovulation and The Polycystic Ovary. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th Ed, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2005: 465-491.
3. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. Clin Endocrinol 1990; 213-220.
4. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab 1962;22:325-338.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2745-2749.
6. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005; 310: 996-999.
7. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and Function. Physiol Rev 2005;85: 495-522.
8. Mészárosová M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. Anim Reprod Sci 2008; 108:196-207.
9. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Fertil Steril. 2009;92(6):1966-1982.

10. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992 Jan;36(1):105-11
11. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 907-912.
12. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, Torsello A. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 16-18.
13. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21-26.
14. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637-643.
15. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2008; 32: 129-135.
16. Zamrazilová H, Hainer V, Sedlácková D, Papezová H, Kunesová M, Bellisle F, et al. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol Res*. 2008;(57):49-55.
17. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1875-1880.
18. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocrine Review* 1997;18:774-800.
19. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces

expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008;57:967-979.

20. Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept* 2008;146:230-237.

21. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.

22. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 593-597.

23. Zou CC, Liang L, Wang CL, Fu JF, Zhao ZY. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta Paediatr* 2009;98(1):159-165.

24. Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.

25. McArthur J W, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18: 1202-1215.

26. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 177-181.

27. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 14th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1076-1094.

28. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81(1).

- 29.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-4245
- 30.** Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 101-104.
- 31.** Clayton RN, Agden V, Hodglanson J. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992;37:127-134.
- 32.** Farguhar CM, Birdsall M. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Obstet Gynecol* 1994;34:67-72.
- 33.** Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol* 1999;51(6):779-786.
- 34.** Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar M, Mi Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *Clin Endocrinol* 1998; 83: 3078-3082.
- 35.** Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53(5): 785-791
- 36.** Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(5): 685-706.
- 37.** White DW, Leigh A, Wilson C, et al. Gonadotrophin and gonadal steroid response a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone

in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1995; 42: 475-481.

38. Dalkin AC, Haisenleder DJ, Ortolano GA, Allis TR, Marshall JC. The frequency of GnRH stimulation differentially regulates gonadotrophin subunit mRNA expression. Endocrinology 1989;125:917-924.

39. Quigley M, Rakoff J, Yen SSC. Increased luteinising hormone sensitivity to dopamine inhibition in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:231.

40. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995;333:853-861.

41. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertil Steril 1993;59:323-331

42. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. Endocr Rev 1995;16:143-163.

43. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1598-1600.

44. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid FSH and LH profiles in identical twins with polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1972;113:1072-1078.

45. Hulton C, Clark F Polycystic ovarian syndrome in identical twins. Postgrad Med J 1984; 60: 4-65.

46. Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond V, Schwarz G, Bottazzo GF, Jacobs HS. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21- hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol 1990; 32: 407-415.

47. Carey AH, Chan KL, Short F, White Dm, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653.
48. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38.
49. Ober C, Weil S, Steck T, Billstrand C, Levrant S, Barnes R. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated with human leukocyte antigen DQA1*0501. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1803-1806.
50. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4174.
51. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Smith R, Hoffman EP. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11: 133-137.
52. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):707-718
53. Raven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1605.
54. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1241-1247.
55. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38.1165-1174.

- 56.** Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266.
- 57.** Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527.
- 58.** Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:1-17.
- 59.** Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrman BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterisation of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005; 37:438-444.
- 60.** Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995; **10**:2107-2111.
- 61.** Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D 1981 Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 140:815–830.
- 62.** Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
- 63.** Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57: 304-310.
- 64.** Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, Kissebah AH. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68: 715-720.

65. Bjontrop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14: 1132-1143.
66. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, Zannarini L. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-187.
67. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55(6):1057-1061.
68. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 644-649.
69. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:973-978.
70. Hall JE, Whitcomb RW, Rivier JE, Vale WW, Crowley WF. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone : evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 328-335.
71. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995; 98: 27-32.
72. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important. *Hum Reprod* 2002; 17: 2219-2227.
73. Faure N, Prat X, Bastide A, Lemay A. Assessment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1989; 4: 468-472.

74. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in woman with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;293:355-359.
75. Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Obestatin – a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 161–165
76. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivierve J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006 ;27: 2811-2819
77. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats-preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 123-130
78. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity, diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.
79. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009; 152: 61–66.
80. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645
81. Dornonville de la Cour C, Björkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control *Regul Pept* 2001;99:141–150.
82. Furnes MW, Stenstrom B, Tømmerås K, Skoglund T, Dickson SL, Kulseng B, et al. Feeding behaviour in rats subjected to gastrectomy or gastric bypass surgery. *Eur Surg Res* 2008;40:279–288

- 83.** Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues- immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 793–801
- 84.** Sibia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Loeatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
- 85.** Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006; 66: 81-88.
- 86.** Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006 ;19: 481-489
- 87.** Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1114.
- 88.** Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007; 315: 766.
- 89.** Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 404: 222-226.
- 90.** Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141: 1-7.
- 91.** Seoane LM, Al-Mass adi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13-15.
- 92.** Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 295-301

- 93.** Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GR, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141-144.
- 94.** Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, Mc Gee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
- 95.** Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
- 96.** Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977-982.
- 97.** Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71 - 77.
- 98.** Camina JP, Campos JF, Caminos JE, Dieguez C, Casanueva FF. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol* 2007;211:1-9.
- 99.** Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats-preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 123-130
- 100.** Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143(5):415-421.
- 101.** Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252-255.

- 102.** Özarmağan S, Bozbora A. Obezite ve tedavisi. İstanbul, 2002:1-13.
- 103.** Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: Molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39,127-144.
- 104.** World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253
- 105.** Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age and sex specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65: 105-114.
- 106.** Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
- 107.** Bahçeci M, Tuzcu A, Arıkan S, Gökalp D. Obezite rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009;50-83.
- 108.** Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age-and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65:105-114.
- 109.** World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
- 110.** Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Med J* 1995;311:1401-1405.
- 111.** Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2185-2196.
- 112.** Dunitz M, Kopelman PG. *Clinical Nutrition*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:76-85.

- 113.** Shepherd TM. Effective Management of Obesity. *J Fam Prac* 2003; 53: 34-42.
- 114.** Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. Gardner DG, Shobeck D (editors) *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2007:796-816.
- 115.** Beales P, Kopelman P, Hitman GA. Molecular Genetic Aspects of Obesity. *Louisiana State* 1996;534-545.
- 116.** Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341: 1097-1105.
- 117.** Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: An Applied Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:359-369.
- 118.** Low AK, Bauldin MJ, Sunrall CD. Clinician's approach to medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006;331:175-182.
- 119.** Harris C, Cheung T. *PCOS Diet Book*. London; Thorsons Publishing, 2002; 21-60.
- 120.** Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004,27(8):1998-2002.
- 121.** Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity, *Diabetes* 1993; 42:273-291
- 122.** Michelmore KF. Polycystic ovaries and eating disorders: are they related? *Hum Reprod* 2001; 6: 765–769.
- 123.** Cho LW, Randeve HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:55–63.
- 124.** Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reprod* 1998;13: 1502-1505.

- 125.** Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10:2705–2712.
- 126.** Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470–1474.
- 127.** Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812–819.
- 128.** Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-817.
- 129.** Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et. al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2256.
- 130.** Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-2864.
- 131.** Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111:607-613.
- 132.** Mahabeer S, Naidoo C, Norman RJ, Jialal I, Reddi K, Joubert SM. Metabolic profiles and lipoprotein lipid concentrations in non-obese and obese patients with polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1990;22:537-540.

- 133.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
- 134.** Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008, **63**:245-247.
- 135.** Bassil AK, Häglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellström PM, Näslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007;150:58–64.
- 136.** Gourcerol G, Coskun T, Craft LS, Mayer JP, Heiman ML, Wang L, et al. Preproghrelin-derived peptide, obestatin, fails to influence food intake in lean or obese rodents. *Obesity* 2007;15:2643–52.
- 137.** Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007;28:981–987.
- 138.** Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:264–269.
- 139.** Nagaraj S, Peddha MS, Manjappara UV. Fragments of obestatin as modulators of food intake, circulating lipids, and stored fat. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;366:731–737.
- 140.** Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides* 2008;29:1354–1361.
- 141.** Lippel F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O, Schusdziarra V. Relation of plasma obestatin levels to BMI, gender, age, and insulin. *Horm Metab Res* 2008; 40 (11): 806-812.

- 142.** Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1998-2002.
- 143.** Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides* 2008;29:1354–1361.
- 144.** Reinehr T, Sousa G, Roth CL. Obestatin and ghrelin levels in obese children before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol* 2008;68:304–310.
- 145.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
- 146.** Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5747-5752.
- 147.** Nagaraj S, Peddha MS, Manjappara UV. Fragment analogs as better mimics of obestatin. *Regul Pept* 2009;158:143–148.
- 148.** Agnew A, Calderwood D, Chevallier OP, Greer B, Grieve DJ, Gren BD. Chronic treatment with a stable obestatin analog significantly alters plasma triglyceride levels but fails to influence food intake; fluid intake; body weight; or body composition in rats. *Peptides* 2011;32: 755–762.
- 149.** Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39:5-41.

