T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN FARKLI VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (BMI) GRUPLARINDA ANGPTL 3, 4, 8 VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rumeysa DUMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 21.LİS.003 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2023-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Adı Soyadı: Rumeysa DUMAN

İmza:

Danışmanın

Ünvanı: Prof. Dr.

Adı Soyadı: Ahmet KAHRAMAN

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN danışmanlığında Rumeysa DUMAN tarafından hazırlanan 'Polikistik Over Sendromlu Hastaların Farklı Vücut Kitle İndeksi (BMI) Gruplarında ANGPTL 3, 4, 8 ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi' adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

14 /06/ 2023

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Ömer HAZMAN

(Afyon Kocatepe Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üniversitesi)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 19.06.2023 tarih ve 17/033 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

22 / 06 / 2023

Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, maddi ve manevi olarak desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN başta olmak üzere çalışmalarımı yürütürken bilgi ve becerilerinden azami derecede istifade ettiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e, Prof. Dr. Sefa ÇELİK'e, Doç. Dr. H. Buğra KOCA'ya ve Kadın Doğum AD. Dr. Öğr. Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY'a; çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe CİRİZ, Dr. Muammer ÜZÜM, Dr. Tarık AYDIN, Dr. İzzet UYUMAZ, Dr. Tuğba TÜRKOĞLU'na ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğretim Görevlisi Rumeysa BALI'ya, ayrıca üzerimde emeği olan diğer bütün hocalarıma ve iş arkadaşlarıma; yüksek lisans sürecinde ve hayatımın her alanında maddi ve manevi katkılarıyla, sabır ve anlayışlarıyla eğitimim ve çalışmalarımdaki başarıma büyük katkısı olan eşim Murtaza DUMAN'a hayatım boyunca beni karşılık beklemeden destekleyen, her başarımın mimarı olan, hayattaki en büyük destekçilerim annem Azime'ye, babam Adem'e ve kardeşlerim Sümeyra ve Cemre'ye en içten dileklerimle; teşekkür ederim.

Rumeysa DUMAN

Afyonkarahisar, Haziran 2023

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN FARKLI VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (BMI) GRUPLARINDA ANGPTL 3, 4, 8 VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rumeysa Duman

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Haziran 2023
Danışman: Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen kadın hastalığıdır. PKOS hiperandrojenizm, oligoovülasyon veya anovülasyon ve polikistik over ile karakterize oldukça heterojen bir endokrin bozukluktur; patogenezi tartışılmaya devam etmektedir. Çalışmamızda, PKOS patogenezinde obezitenin ve yağ metabolizmasının rolünü araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (19-44 yaş) kadınlar dahil edildi. Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış gönüllü 30 kadın denek grubuna, sağlıklı gönüllü 30 kadın kontrol grubuna dahil edildi. Bu iki grup da kendi içerisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vücut kitle indeksi (BMI) sınıflandırmasına uygun şekilde normal kilolu, hafif kilolu ve obez olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen deneklerin yaş ve BKİ değerlerine göre dağılımları birbirileri ile uyumluydu. Tüm katılımcıların 8-10 saat açlık sonrası Tanita BC-601 cihazıyla boy, kilo, yağ, kas, su ve vücut kitle indeksi değerleri ve bir mezura yardımıyla bel çevresi ve kalça çevresi ölçülerek, bel/kalça oranı hesaplandı. Aynı kişilerden 8-10 saat açlık sonrası alınan serum örneklerinden; açlık glukozu, HOMA-IR, CRP, HbA1C, ALT, AST, GGT, Total Kolesterol, LDL, VLDL, HDL, Trigliserid, İnsülin, TSH, T_3 ve T_4 ölçümleri yapıldı. Rutin kan parametrelerinin yanı sıra ANGPTL 3, 4, 8, omentin-1, leptin, TNF-α ve IL-6 düzeylerine bakıldı.

PKOS grubunun bel/kalça ve CRP düzeyleri kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksek, omentin-1 düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. Normal kilolu PKOS grubunun

normal kilolu kontrol grubuna göre bel/kalça, HOMA-IR, CRP, açlık insülin ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksek, ANGPTL 8 düzeyleri anlamalı olarak düşük bulundu. Hafif kilolu PKOS grubunun hafif kilolu kontrol grubuna göre bel/kalça, CRP, trigliserit ve ANGPTL 3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek, HDL, ANGPTL 8, omentin-1, leptin, IL-6 ve TNF-α düzeyleri anlamalı olarak düşük bulundu. Obez PKOS grubunun obez kontrol grubuna göre HDL, leptin ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Obez PKOS grubunun ANGPTL 4 ve 8, omentin 1, leptin, IL-6, TNF-α düzeyleri obez olmayan (normal kilolu ve hafif kilolu) PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Obezite, Vücut kitle indeksi, ANGPTL 3, 4, 8, Omentin-1, Leptin, IL-6, TNF-α

EVALUATION OF ANGPTL 3, 4, 8 AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN DIFFERENT BODY MASS INDEX (BMI) GROUPS OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Rumeysa Duman

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Graduate School of Education Department of Medical Biochemistry
Master's Thesis
June 2023
Advisor: Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common female disorder in women of reproductive age. PCOS is a highly heterogeneous endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, oligoovulation or anovulation and polycystic ovary; its pathogenesis continues to be debated. In our study, we aimed to investigate the role of obesity and fat metabolism in the pathogenesis of PCOS. Women of reproductive age (19-44 years) who were admitted to the Gynecology and Obstetrics outpatient clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Application and Research Center were included in the study. Thirty volunteer women diagnosed with PCOS according to Rotterdam 2003 diagnostic criteria were included in the subject group and 30 healthy volunteer women were included in the control group. These two groups were divided into 3 subgroups as normal weight, slightly overweight and obese according to the World Health Organization (WHO) body mass index (BMI) classification. The age and BMI distributions of the subjects included in the patient and control groups were compatible with each other. After 8-10 hours of fasting, height, weight, fat, muscle, water and body mass index values of all participants were measured with Tanita BC-601 device and waist circumference and hip circumference were measured with a tape measure and waist/hip ratio was calculated. Fasting glucose, HOMA-IR, CRP, HbA1C, ALT, AST, GGT, Total Cholesterol, LDL, VLDL, HDL, Triglycerides, Insulin, TSH, T3 and T4 were measured from serum samples obtained after 8-10 hours of fasting. In addition to routine blood parameters, ANGPTL 3, 4, 8, omentin-1, leptin, TNF-α and IL-6 levels were measured.

Waist/hip and CRP levels were significantly higher and omentin-1 levels were significantly lower in the PCOS group compared to the control group. Waist/hip, HOMA-IR, CRP, fasting insulin and triglyceride levels were significantly higher and ANGPTL 8 levels were significantly lower in the normal weight PCOS group compared to the normal weight control group. In the mildly overweight PCOS group, waist/hip, CRP, triglyceride and ANGPTL 3 levels were significantly higher, HDL, ANGPTL 8, omentin-1, leptin, IL-6 and TNF-α levels were significantly lower than in the mildly overweight control group. HDL, leptin and IL-6 levels were significantly higher in obese PCOS group compared to obese control group. ANGPTL 4 and 8, omentin 1, leptin, IL-6, TNF-α levels of obese PCOS group were significantly higher than non-obese (normal weight and slightly overweight) PCOS group.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Obesity, Body mass index, ANGPTL 3, 4, 8, Omentin-1, Leptin, IL-6, TNF-α

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK……I

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK II

KABUL VE ONAY SAYFASI III

TEŞEKKÜR IV

ÖZET V

ABSTRACT VII

İÇİNDEKİLER IX

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ XI

TABLOLAR DİZİNİ XIII

ŞEKİLLER DİZİNİ XIV

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Tarihçe 3

2.1.3. Tanı Kriterleri 5

2.1.4. Prevelans 7

2.1.5. Genetik ve Çevresel Faktörler 8

2.1.6. PKOS'da Klinik Özellikler, Semptomlar ve Bulgular 10

2.1.6.1. Hirsutizm 10

2.1.6.2. Akne 12

2.1.6.3. Androjenik Alopesi 13

2.1.6.4. Polikistik Overler 14

2.1.7. PKOS'un Diğer Özellikleri 15

2.1.7.1. Gonadotropik Anormallikler (LH/FSH) 16

2.1.7.2. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Metabolik Sendrom 17

2.1.7.3. Dislipidemi 19

2.2. OBEZİTE 20
2.2.1. Obezite Tanısı 20
2.2.2. Obezite ve PKOS 22
2.3 ENERJİ DÜZENLENMESİNDE BAZI PEPTİD YAPILI MOLEKÜLLERİN ROLÜ 25
2.3.1 Anjiyopoietin Benzeri Proteinler 25
2.3.1.1. Lipoprotein lipaz 26
2.3.1.2 Glikozilfosfatidilinositol Bağlı Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Bağlayıcı Protein 1 28
2.3.1.3. Anjiyopoietin Benzeri Protein 3 29
2.3.1.4. Anjiopoietin Benzeri Protein 4 30
2.3.1.5. Anjiyopoietin Benzeri Protein 8 34
2.3.1.6. ANGPTL 3-4-8 modeli 36
2.3.2. Omentin-1 37
2.3.3. Leptin 40
2.4. PKOS VE OKSİDATİF STRES 43
2.5. PKOS VE SİTOKİNLERİN İLİŞKİSİ 45
2.5.1. İnterlökin-6 46
2.5.2. Tümör Nekroz Faktör-α 47
2.5.3. C-reaktif Protein 49
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 51
4.BULGULAR 57
5.TARTIŞMA 65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 81
7. KAYNAKLAR 82
EKLER ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**
ÖZGEÇMİŞ ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AES	Androjen Fazlalığı Derneği
AKT	Protein kinase B
AMPK	Aktive edilmiş protein kinaz
ANGPTL	Anjiyopoietin benzeri protein
BMI	Vücut kitle indeksi
COX2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-reaktif protein
DHEA	Dehidroepiandrosteron sülfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EL	Endotelyal lipazı
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
FGFR2	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2
FHBL2	Ailesel kombine hipobetalipoproteinemi
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GC	Granüloza hücreleri
GLUT-4	Glukoz taşıyıcı-4
GnRH	Gonadotropin salgılayıcı hormon
GPIHBP1	Glikozilfosfatidilinositol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HI	Hiperinsülinem
HOMA-IR(IR)	İnsülin direnci
hs-CRP	Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
IL-6	İnterlökin 6
JNK	Jun-N-terminal kinaz
KAH	Koroner arter hastalığı
KO fareler	nakavt fareler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	Lüteinizan hormon

LPL	Lipoprotein lipaz
mFG	Modifiye Ferriman-Gallwey skoru
NEFA	Esterleşmemiş yağ asitleri
NF-Kb	Nükleer faktör κappa B
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
Ob	Obez
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OHSS	Ovaryanhiperstimülasyon sendromu
PKO	Polikistik over
PKOM	Polikistik over morfolojisi
PKOS	Polikistik over sendromu
PPAR	Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptörler
ROS	Reaktif oksijen türler
SAT	Subkutan yağ dokusu
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globin
TC	Teka hücreleri
TEK/Tie2	Endotele özgü reseptör tirozin kinaz
TG	Trigliserit
Tie1	EGF benzeri alan 1
TNF-α	Tümör nekroz faktör-α
VAT	Visseral yağ dokusu
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WAT	Beyaz yağ doku
WBC	Beyaz kan hücresi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1: BMI'ya göre grupların dağılımı.....52
Tablo 3.2: Standart solüsyonların seyreltilmesi.....55
Tablo 4.1: PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları.....57
Tablo 4.2: Normal Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları 58
Tablo 4.3: Hafif Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları 60
Tablo 4.4: Obez PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları 61
Tablo 4.5: PKOS Grubu (Obez olmayan, Obez) Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Normal over ve Polikistik over 3
Şekil 2.2: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru. 11
Şekil 2.3: Tipik PKOS görünümlü kortekste inci tanesi gibi dizilmiş küçük foliküller ve artmış hiperekojen stroma 14
Şekil 2.4: Normal bireylere göre PKOS'daki Gonadotropik anormallikler. 16
Şekil 2.5: PKOS, Obezite ve Hiperinsülinemi ve Homa-IR arasındaki bağlantı 25
Şekil 2.6: Kolesterolün vücutta taşınması. 26
Şekil 2.7: Lipoprotein metabolizmasına genel bakış. 28
Şekil 2.8: ANGPTL3 inhibisyonunun moleküler mekanizması.. 33
Şekil 2.9: Kalp, kas, kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusunda trigliserit metabolizmasının ANGPTL 3, ANGPTL 4 ve ANGPTL 8 tarafından düzenlenmesi ... 35
Şekil 2.10: ANGPTL3-4-8 modeli. 36
Şekil 2.11: Omentinin vaskülatürdeki ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki rollerinin şematik sunumu 38
Şekil 2.12: Normal over ve PKOS overinde inflamatuar belirteçlerin seviyeleri. 48
Şekil 2.13: PKOS ve inflamatuar belirteçler arasındaki bağlantı 50
Şekil 3.1: DSÖ'ye göre BMI sınıflandırması 52
Şekil 4.1: PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri . 58
Şekil 4.2: Normal Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri 59
Şekil 4.3: Hafif Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri 61
Şekil 4.4: Obez PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri 62
Şekil 4.5: PKOS Grubu (Obez olmayan, Obez) ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri 64

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), androjen fazlalığı, kronik oligo/anovulasyonla seyreden ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle (PKOM) ile karakterize edilen ve doğurganlık çağındaki kadınların %5-20 sini etkileyen endokrin bozukluktur (Bozdag ve ark., 2016).

PKOS'da insülin direnci hem normal kilolu hem de obez hastalarda görülmektedir. Androjen fazlalığı, insülin direncinin oluşmasındaki en önemli nedenlerinden biridir. Androjenler bu etkiyi adipositlerden serbest yağ asitlerinin salgılanmasını artırarak, kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek göstermektedirler (Rojas ve ark., 2014). Vücut yağ oranı ve dağılımı PKOS kliniğinin oluşmasında ve sendromun şiddetinde önemli rol oynamaktadır (Lim ve ark., 2012). Obezite bulgularının görülmesi, lipit tabakasının kalınlaşması ve insülinin fazla uyarılması sonucu; gonadotropinlerin uyarılıp hastanın hormon dengesini bozmakta ve vücut strese maruz kalmaktadır. Bu tablo hastanın kilo alma eğiliminin daha fazla artmasına neden olur ve kilo artışı ile hastalığın genel seyri arasında bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (Lim ve ark., 2012; Rojas ve ark., 2014).

İnsülin, yağ dokusundaki lipolizi baskılar, böylece serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasını kontrol eder. Leptin de lipid metabolizması üzerinde benzer etkiyi gösterir. Leptinin insülin sekresyonunu azaltan negatif geri besleme döngüsüne katıldığı bilinmektedir. Ancak aynı zamanda insülin duyarlılığını artıran glukoz dönüşümünü de uyarır. Leptin, adipoz doku makrofajlarını tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve interlökin 6 (IL-6), salgılaması için uyardığı ve yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyonu güçlendirdiği için proinflamatuar bir adipokin olarak kabul edilir (Vekic ve ark., 2018).

Literatürde yüksek leptin düzeylerinin oksidatif stresle de ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara göre oksidatif stres belirteçlerinin arttığını ve PKOS patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Seth ve ark., 2021).

Anjiopoietin-Benzeri (ANGPTL) protein ailesi, lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynayan bir grup proteinin adıdır. ANGPTL3, 4 ve 8, trigliserit (TG) metabolizması üzerinde güçlü bir etki gösterir (Koishi ve ark., 2002). ANGPTL protein, trigliseritlerin

ve fosfolipidlerin lipoprotein lipaz ve endotelyal lipaz aracılı hidrolizini etkileyerek plazma lipid seviyelerini düzenleyen bir salgı proteinidir (Tikka ve Jauhiainen, 2016). ANGPTL3'ün artan serum seviyeleri, dislipidemi, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (Dijk ve Kersten, 2014).

ANGPTL4, yağ dokusunda lipoprotein lipaz'ı (LPL) spesifik olarak inhibe eder (Kersten ve ark., 2009). PKOS tanısı konan kadınlarda ANGPTL4 serum seviyeleri yükselir ve insülin direnci ile pozitif bir ilişki gösterir (Dijk ve Kersten, 2014). Karaciğerde ANGPTL8 aşırı ekspresyonunun TG seviyelerinde belirgin bir artışa neden olduğu ve doza bağımlı olarak LPL aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhang, 2012). Ayrıca, ANGPTL 4 ve ANGPTL 8, glukoz metabolizması ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu üç proteinin insan organizmasındaki ortak rolü üzerine daha fazla araştırma, PKOS'da lipid metabolizmasının aydınlatılması için kritik öneme sahiptir (Morinaga ve ark., 2018).

Yağ deposuna özgü bir salgı proteini olan omentin-1'in PKOS'lu hastalarda azaldığı görülmüştür (Güneş ve Bukan, 2015). Bu nedenle, omentin seviyeleri, obezite ile ilişkili metabolik sonuçların veya komorbiditelerin tahmincisi olabilir (Mahde ve ark., 2009).

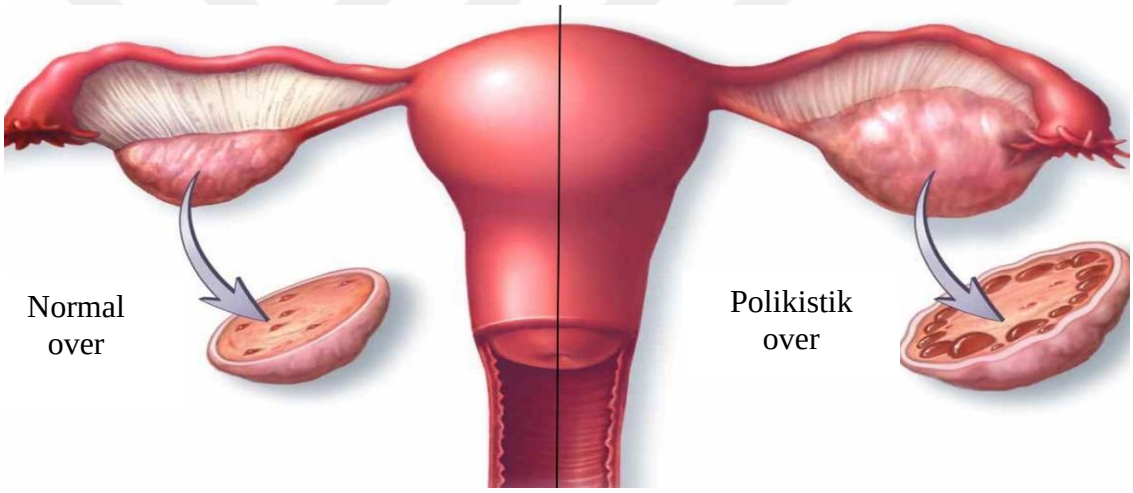
Biz çalışmamızda, obezitenin ve yağ metabolizmasının PKOS patogenezindeki rolünün aydınlatılabilmesi için rutin kan parametrelerinin yanı sıra ANGPTL 3, 4, 8, omentin-1, leptin, TNF-α ve IL-6 düzeylerine baktık. Ek olarak boy, kilo, vücut yağ kütlesi gibi antropometrik ölçümlerin PKOS üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.1.1. Tanım

Üreme dönemindeki kadınların %6 ile %7'sini etkileyen ve yaygın olarak gözlenen endokrinopatilerden biri polikistik over sendromu (PKOS)'dur (Landay ve ark., 2009). Sendromun başlıca özellikleri hiperandrojenizm ve polikistik over (PKO) morfolojisidir. Klinik belirtiler, adet düzensizliklerini, androjen fazlalığı belirtilerini ve obezite gibi bulguları içerebilir. Ayrıca PKOS, tip 2 diyabet riskinin artmasıyla ilişkilidir (Şekil 2.1) (Fauser ve ark., 2004).



Şekil 2.1: Normal over ve Polikistik over (http://www.alirustuergur.com.tr/polikistik-over-sendromu-nedir/ Erişim Tarihi: 29.05.2023)

2.1.2. Tarihçe

Stein ve Leventhal (1935) yumurtalık hacminin arttığı kadınlarda, adet görmemeyi tanımlayan ve yumurtalık wedge rezeksiyonu (yumurtalıklardan bir parça çıkarma) kullanılmasını öneren ilk kişilerdir. Adet bozuklukları, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikülün bulunduğu, genişlemiş yumurtalıklara sahip 7 kadının hepsinde bu cerrahi müdahaleden sonra düzenli adet döngüleri oluşmuş ve 2'si hamile kalmıştır. Stein ve ark. (1949) bilateral over wedge rezeksiyonundan sonra, kadınların neredeyse %90'ında menstrüasyon geri döndüğünü ve bunların %65'inin hamile kaldığını bildirmişlerdir. Ancak, klomifen sitrat, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve üriner kaynağının kullanımı ile

medikal tedavi mevcut hale geldikçe, cerrahi tedavi daha az kullanılır hale gelmiştir (Greenblatt, 1961; Wang ve Gemzell, 1980).

PKOS 1940'larda belirgin bir maskülinizasyon ve teka luteinizasyon sendromu olarak tanımlanmıştır (Geist ve Gaines, 1942; Culiner ve ark., 1949). Birçok bilim insanı kistik overlerin etiyolojisini açıklamaya çalışmış, Fogue ve Massabuau üç potansiyel mekanizma önermiştir: İnflamasyon, konjesyon ve distrofi (Szydlarska ve ark., 2017). Stein ve Leventhal (1935) ile Yen ve ark. (1970) ilk bildirilerinde bilateral kistik overlerin hormonal uyarımdaki anormalliklerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

Hill (1937) ve Plate (1951) kadınlarda androjenlerin kaynağının sadece adrenaller değil, aynı zamanda overler olabileceğini öne sürmüştür. PKOS'da androjenlerin kaynağı ne olursa olsun, bilim insanları kortizon tedavisini kullanmayı veya eksojen testosteron ile sklerokistik overleri tedavi etmeyi önermişlerdir (Jones ve ark., 1953). 1958 yılında 3 araştırmacı, bileteral kistik overli kadınların idrarında lüteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroid düzeylerinde artış olduğunu gösteren ilk araştırmacılardır (Mcarthur ve ark., 1958; Axelrod ve Goldzieher, 1962). Artmış LH ve testosteron düzeylerinin PKOS tanısında kritik öneme sahip olduğu kabul edilmiştir (Yen ve ark., 1970; Rebar ve ark., 1976). Daha sonra, gonadotropinlerin oranı (LH/FSH) ve androjenlerin anormal salınımı doğrulanmıştır (Shoupe ve ark., 1983).

Son olarak, PKOS tanısı için anormal gonadotropin konsantrasyonları koşulu kaldırılmıştır (Robınson ve ark., 1992). Bununla birlikte, 1961 yılında plazmada testosteron seviyesi ölçüm yönteminin bulunmasının hemen ardından, PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androjen seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Stein ve Cohen, 1939; Dignam ve ark., 1964). Üreme sisteminin ultrasonla incelenmesi klinik uygulamada büyük bir ilerlemedir. Bu araştırma yönteminin non-invaziv karakteri, tekrarlanabilirliği, kullanım kolaylığı ve yumurtalık stroması ile yumurtalık foliküllerinin değerlendirilmesindeki hassasiyeti hemen takdir görmüştür. Swanson ve ark. (1981) ultrasonografi kullanarak PKOS'lu kadınlarda yumurtalıkların yapısını tanımlayan ilk kişiler olmuştur.

2.1.3. Tanı Kriterleri

1990'ların başlarında Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) (NIH) sponsorluğunda düzenlenen PKOS konulu bir konferansta resmi tanı kriterleri önerilmiş ve daha sonra bu kriterler tanıda büyük ölçüde kullanılmıştır. "NIH kriterleri" olarak bilinen bu kriterler, konferans bildirileri olarak yayınlanmış ve araştırma ve klinik topluluklarında büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu kriterlere göre PKOS, açıklanamayan hiperandrojenik anovülasyon olarak tanımlanmaktadır.

Kadınlarda aşağıdaki NIH kriterlerin bulunması halinde PKOS tanısı konulabilir (Franks, 2006). Bu kriterler:

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2. Nadir ovülasyonlar,
3. Benzer klinik semptomları olan diğer hastalıkların dışlanması.

Dolayısıyla, PKOS bir dışlama tanısı olarak kalmaya devam etmektedir.

Daha sonra yapılan birçok araştırmanın ışığında, tanımın değiştirilmesi gerekli görülmüştür. Hollanda'nın Rotterdam kentinde 2003 yılında düzenlenen bir konferans sırasında bir grup uzman tarafından oluşturulan 2004 kriterleri zorunlu hale gelmiştir (The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PKOS Consensus Workshop Group). Daha sonraki "Rotterdam kriterleri" ultrasonla belirlenen yumurtalık boyutu ve morfolojisini tanı kriterlerine dahil etmiştir (Fauser ve ark., 2004). Onlara göre PKOS tanısı koymak için aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin varlığı gereklidir:

1. Nadir yumurtlama ya da hiç yumurtlama olmaması,
2. Klinik veya laboratuvar muayenesi ile doğrulanan aşırı androjen aktivitesi,
3. Hiperandrojenizm ile karakterize diğer patolojilerin, örneğin adrenokortikotropik hormona bağlı veya bağımsız hiperkortizolemi, tiroid bezi bozuklukları, klasik ve klasik olmayan konjeniyal adrenal bez hipertrofisi, adrenal bez tümörleri veya androjen üreten yumurtalık tümörlerinin yanı sıra alınan ilaçların etkisi hariç tutulduktan sonra ultrasonda polikistik yumurtalıkların görünümü (Fauser ve ark., 2004).

2006 yılında Androjen Fazlalığı Derneği (Androjen Excess Society) (AES) bir bildiri yayınlamıştır. Buna göre sendromun diğer belirtileriyle birlikte hiperandrojenizm olmazsa olmaz bir tanı koşulu olarak belirlenmiştir (Azziz ve ark., 2006).

Buna göre 2006 AES'e ait PKOS tanı kriterleri şunlardır:

1. Hiperandrojenizm (hirşutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Ovaryan disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3. Androjen salınımı ve ilgili diğer benzeri bozuklukların dışlanması (Azziz ve ark., 2006)

Bu bildiride hiperandrojenizme odaklanılarak daha hafif fenotiplerin (aşırı miktarda androjen içermeyen, menstrüasyon bozuklukları olan ve tipik ultrason görüntüsü PKOS olan) elenmesi amaçlanmış ve hiperandrojenizmin sendromun hem üreme (akne, hirsutizm ve androjenik alopesi) hem de metabolik (insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kardiyovasküler risk) semptomlarıyla birlikte görülme eğiliminde olduğuna dair kanıtlara dayanılmıştır (Szydlarska ve ark., 2017).

Bununla birlikte, PKOS'un sadece menstrüasyon bozuklukları, infertilite, obstetrik komplikasyonlar ve hiperandrojenizme neden olmakla kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve üreme sistemi kanserlerinin daha sık görülme riskini de artırdığından, araştırma çalışmalarında ve hastaların tedavisinde uygun ilerleme için PKOS'un tanımlanması konusunda daha fazla çalışmanın gerekli olduğu da vurgulanmıştır (Szydlarska ve ark., 2017).

PKOS ile ilgili ilk yayının üzerinden uzun yıllar geçmesine rağmen, PKOS'un etiyolojisi hala gizemini korumaktadır. Artık multifaktöriyel ve kısmen genetik olduğu kabul edilmektedir. Ancak PKOS için bir dizi aday gen öne sürülmüştür. PKOS'lu birçok kadında, özellikle de hiperandrojenizmi olanlarda insülin direnci olduğu görülmüş ancak tanı kriterlerinin hiçbirine dahil edilmemiştir. Artık kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ve karbohidrat metabolizmasındaki bozuklukların PKOS'lu hastalarda sağlıklı popülasyona kıyasla arttığına dair güçlü kanıtlar vardır. Diğer çok önemli bir nokta ise tedavinin temelinin yaşam tarzının değiştirilmesinin gerekli olmasıdır. Temel biyokimyasal anormallik insülin direnci olduğu için tedavide metformin kullanılabilir. İnsülin duyarlı hale getirici ajanların sadece yumurtlamayı yeniden sağlamak için değil, aynı zamanda kilo kaybını kolaylaştırmak, androjenik semptomlara karşı koymak, uzun

vadeli komplikasyonları önlemek, erken gebelik kaybı riskini azaltmak, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu riskini azaltmak ve hatta tüp bebek tedavisinin sonucunu iyileştirmek için kullanılması yönünde birçok öneri bulunmaktadır. PKOS'lu kadınlarda tedavinin iyileştirilmesine yönelik araştırmalar halen devam etmektedir (Szydlarska ve ark., 2017).

2.1.4. Prevelans

PKOS 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlandığından beri kadınların en yaygın endokrin bozukluklarından biri ve oligo-ovulatuar infertilitenin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (Hull, 1981; Azziz ve ark., 2004b). PKOS, temel özellikleri androjen fazlalığı, ovulatuar disfonksiyon ve/veya polikistik overler olan heterojen bir hastalıktır. PKOS'un karmaşık bir genetik özellik olarak kalıtsal olduğu görülmektedir (Legro, 2000).

Açıkçası PKOS prevalansı bir dereceye kadar bu bozukluğu tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olacaktır. PKOS prevalansı, başta beyaz veya kafkas ırkından ve bir çalışmada Siyah ırktan olmak üzere çeşitli popülasyonlarda tespit edilmiştir. ABD'nin güneydoğusundaki bir üniversitede işe giriş muayenesi yaptırmak isteyen 277 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, başlangıçta NIH 1990 kriterlerine göre teşhis edilen PKOS prevalansının %4,0 olduğu ve beyazlar ile siyahlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Knochenhauer ve ark., 1998). Daha sonra aynı ortamda 18-45 yaş arası rastgele seçilen 400 kadın (223 Siyah, 166 Beyaz ve 11 diğer ırklardan) üzerinde yapılan bir çalışmada PKOS prevalansının %6,6 olduğu ve Siyahlar ile Beyazlar arasında hala anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla %8,0 ve %4,8) (Knochenhauer ve ark., 1998).

Yine 1990 NIH kriterleri kullanılarak, Midilli adasında ücretsiz tıbbi muayene vaat edilen 192 Yunan kadın üzerinde yapılan bir çalışmada PKOS prevalansı %6,8 olarak bildirilmiştir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 1999). İspanya'nın Madrid kentinde kan bağışçısı olan 154 beyaz kadın üzerinde yapılan bir başka çalışmada da benzer bir prevalans (%6,5) bulunmuştur (Asuncio´n ve ark., 2000). Benzer şekilde, Oxford'daki iki üniversiteden ve iki genel sağlık muayenehanesinden kadın sağlığı sorunları üzerine bir çalışmaya katılmayı kabul eden 230 gönüllü (%97'si beyaz) arasında, 1990 NIH

kriterlerine göre PKOS prevalansı %8 olarak bulunmuştur (Michelmore ve ark., 1999). PKOS prevalansının Meksika kökenli Amerikalı kadınlar arasında beyaz veya Afrika kökenli Amerikalı kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir (Goodarzi ve Azziz, 2006).

Sonuç olarak, üreme çağındaki kadınlarda klinik olarak belirgin PKOS prevalansı 1990 NIH kriterleri kullanılarak %6,5 ila %8,0 arasında değişmektedir. ABD'de 15-44 yaş arası yaklaşık 62 milyon kadın olduğundan, üreme çağındaki en az 4-5 milyon kadının etkilendiğini tahmin edebiliriz (Goodarzi ve Azziz, 2006). Rotterdam 2003 kriterleri gibi daha geniş kapsamlı tanımlarla teşhis edilen PKOS prevalansı ise net değildir, ancak mantıksal olarak yukarıda belirtilen %6,5-8,0 oranından daha yüksek bir prevalans beklenmektedir (Michelmore ve ark., 1999).

Michelmore ve ark. (1999) çalışmalarında PKOS'u ultrasonda polikistik yumurtalıkların varlığına ek olarak adet düzensizliği, akne, hirsutizm, BMI >25 kg/m^2, yüksek serum testosteronu veya yüksek LH (>10 IU/L) gibi ek özellikler ile tanımlamıştır. Bu kriterler uygulandığında, transabdominal sonografi yapılan toplam 224 kadının %26'sında PKOS bulgusu bulunurken, NIH 1990 kriterleri kullanıldığında bu oran sadece %8 olmuştur. Ancak bu özellikler polikistik overleri olmayan kadınlarda da sıklıkla görülmüş ve normal overleri olan 150 kadından 112'sinde (%75) bu özelliklerden bir veya daha fazlası bulunmuştur (Goodarzi ve Azziz, 2006).

Sonuç olarak, Rotterdam kriterleri kullanıldığında PKOS tanısı konabilecek kadın sayısının ve hastalığın yaygınlığının iki hatta üç katına çıkması mümkündür. NIH 1990 ve Rotterdam 2003 kriterlerini kullanarak PKOS prevalansını karşılaştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Goodarzi ve Azziz, 2006). Obezite, insülin direnci varlığı, tip 1 veya tip 2 diyabet veya oligo-ovulatuar infertilite gibi çeşitli durumlar PKOS prevalansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Allen ve ark., 1997; Ctor ve ark., 2000; Korhonen ve ark., 2001).

2.1.5. Genetik ve Çevresel Faktörler

Şizofreni, astım ve tip 2 diyabet gibi yaygın hastalıkların yanı sıra PKOS'un da karmaşık, çok faktörlü bir etiyolojisi vardır; bu hastalıkta tek bir gen değil, çeşitli yatkınlık yaratan

genler çevresel faktörlerle etkileşime girerek hastalık oluşturmaktadır (King ve ark., 2002).

Aileler üzerinde yapılan çalışmalar, PKOS'un kalıtsal yapısının yanı sıra PKOS'un bileşen fenotiplerini de ortaya koymuştur. Daha sonra, birçok popülasyon çalışması aday gen yaklaşımını kullanarak PKOS'u etkileyen genleri keşfetmeye çalışmıştır (Goodarzi ve Azziz, 2006).

Aile çalışmaları, PKOS'un aile üyeleri arasında genel nüfusa kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğunu göstermektedir (Legro ve Strauss, 2002). PKOS'lu 93 hastanın birinci derece kadın akrabaları (hormonal tedavi almayan) arasında, menopoz öncesi annelerin %35'i ve kız kardeşlerin %40'ı da hastalıktan etkilenmiştir (Kahsar-Miller ve ark., 2001). Bu etkilenme oranları genel popülasyonda gözlenen %6-8 oranından önemli ölçüde yüksektir (Azziz ve ark., 2004b). Bir başka çalışmada, PKOS'lu 80 kadının 115 kız kardeşi değerlendirilmiş; bunların %22'si PKOS kriterlerini karşılamıştır (Legro ve ark., 1998a). Bu kız kardeşlerin %24'ünde normal regl ile birlikte hiperandrojenemi vardır. Total ve serbest testosteron düzeyleri sadece hiperandrojenemisi olan kız kardeşler ile PKOS'lu kız kardeşler ve probandlar arasında benzer bulunmuştur. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde testosteron seviyelerinin bimodal dağılımı gözlenmiştir, bu da hiperandrojeneminin önemli bir genetik bileşeni olduğunu düşündürmektedir (Legro ve ark., 1998a). PKOS'lu kadınların erkek kardeşleri de anormal androjenler sergilemektedir: Bu tür erkek kardeşler üzerinde yapılan bir çalışmada, erkek kardeşlerin yüksek düzeyde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA) seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur (Legro ve ark., 2002b).

PKOS'un kendisi kalıtsal bir durum olmakla kalmaz, aynı zamanda PKOS'ta insülin direnci ve insülin salgısı da önemli ölçüde genetik kontrol altında görünmektedir. PKOS'lu kadınların kız kardeşleri arasında, düzenli adet gören PKOS'lu veya hiperandrojenemili olanlar, açlık insülin ve glukoz ölçümleriyle değerlendirildiğinde, etkilenmemiş kız kardeşlere göre daha düşük insülin duyarlılığına sahip olduğu bildirilmiştir (Legro ve ark., 2002a). Benzer şekilde, PKOS'lu Avustralyalı hastaların ailelerinde, tüm aile üyelerinin %69'unda hiperinsülinemi görülmüştür, bu da bu özelliğin kalıtsal olduğunu düşündürmektedir (Norman ve ark., 1996).

PKOS'lu 52 Türk kadının 102 akrabasında açlık ve glukoz testi sonrası insülin direnci değerlendirilmiş; toplum kontrolleriyle karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınların anneleri, kız kardeşleri ve erkek kardeşlerinde daha yüksek insülin direnci görülmüştür (Yıldız ve ark., 2003). PKOS'lu Hintli kadınların erkek kardeşlerinde de insülin direnci ve endotel disfonksiyonu görülmüştür (Kaushal ve ark., 2004).

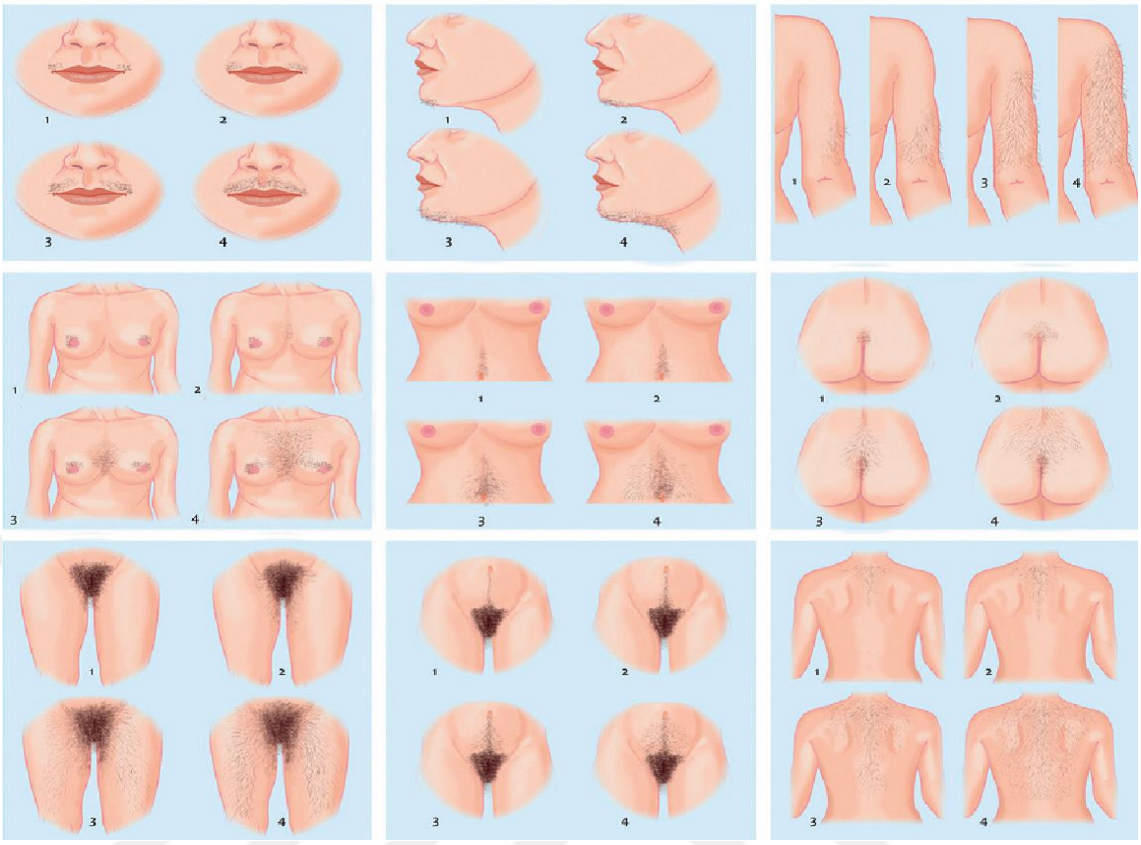
PKOS'lu kadınların aileleri üzerinde yapılan çalışmalarda, sıkça uygulanan intravenöz glukoz tolerans testi ile doğrudan ölçülen insülin salgılama seviyeleri, PKOS'da hücre fonksiyon bozukluğunun genetik bir bileşeni olduğunu düşündüren önemli kalıtımsal özellikler göstermiştir (Colilla ve ark., 2001). En anormal insülin salgısı, PKOS'lu ve birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet öyküsü olan kadınlarda gözlenmiştir (Ehrmann ve ark., 1995).

2.1.6. PKOS'da Klinik Özellikler, Semptomlar ve Bulgular

PKOS'da sıklıkla görülen hiperandrojenizmin klinik özellikleri arasında hirsutizm, akne ve androjenik alopesi yer alır (Azziz ve ark., 2009).

2.1.6.1. Hirsutizm

Hirsutizm, bir kadının yüzünde ve/veya vücudunda erkek tipi bir düzende terminal kılların bulunmasıdır. Hirsutizm varlığını belirlemenin en yaygın yöntemi görsel bir skor kullanmaktır (Garn, 1951; Lorenzo, 1970). En yaygın kullanılan yöntem, ilk olarak Ferriman ve Gallwey tarafından bildirilen bir yöntemin modifikasyonudur (Ferriman ve Gallwey, 1961; Hatch ve ark., 1981). Bu modifikasyona göre üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst ve alt karın, üst kol ve uyluk dahil olmak üzere dokuz vücut bölgesine, terminal kılların yoğunluğuna göre 0-4 arasında bir puan verilir (Azziz ve ark., 2009). 0 skoru terminal kılların yokluğunu, 1 skoru minimal belirgin terminal kıl büyümesini ve 4 skoru yaygın terminal kıl büyümesini temsil eder (Azziz ve ark., 2009). Bu yaklaşım kullanılarak, hirsutizmi tanımlamak için eşik değerlerin 6 veya daha fazla, 7 veya daha fazla ve 8 veya daha fazla olduğu çeşitli şekillerde bildirilmiştir (Şekil 2.2) (Hatch ve ark., 1981; Knochenhauer ve ark., 1998; Deugarte ve ark., 2006).



Şekil 2.2: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru. Dokuz vücut bölgesinin her biri 0 (kıl yok) ile 4 (açıkçası viril) arasında bir puan alabilir (Van Zuuren ve ark., 2015).

PKOS'lu 716 denek üzerinde yapılan bir çalışmada, %72'sinin modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoru ≥6 olarak tanımlanan hirsutizme sahip olduğu bulunmuştur (Deugarte ve ark., 2006). Ancak, PKOS'da hirsutizm prevalansının çalışılan popülasyonun ırkına ve etnik kökenine göre değişeceği unutmamalıdır (Azziz ve ark., 2009). Bu veriler, vücut ve terminal kıllanma derecesinin ve hirsutizm prevalansının seçilmemiş beyaz ve siyah kadınlar arasında önemli ölçüde farklı olmadığını göstermektedir (Knochenhauer ve ark., 1998; Deugarte ve ark., 2006). Sonuç olarak, siyah ve beyaz PKOS'lu kadınlar arasında hirsutizm prevalansında çok az fark olması muhtemeldir, ancak bu doğrulanmayı beklemektedir (Azziz ve ark., 2009).

Hirsutizmin Doğu Asyalı kadınlarda gözlenen daha düşük popülasyon prevalansı ile tutarlı olarak, Amerika Birleşik Devletleri (öncelikle Meksikalı Amerikalılar), İtalya ve Japonya'dan PKOS'lu hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, Japon kadınların Asyalı olmayan kadınlara göre önemli ölçüde daha düşük ortalama hirsutizm skoruna sahip olduğunu belirtmiştir (Deugarte ve ark., 2006). Bununla birlikte, Doğu Asyalı PKOS hastaları arasında hirsutizm prevalansının daha düşük olması bölgedeki tüm grupları

kapsamayabilir. Örneğin, Williamson ve ark. (2001) ile Wijeyaratne ve ark. (2002) Güney Asya kökenli (Pakistanlı, Bengalli, Gujaratili veya Dravidya Hintlisi) PKOS hastaları arasında hirsutizmin beyazlara kıyasla daha yaygın ve daha şiddetli olduğunu gözlemlemişlerdir.

Benzer şekilde, Yeni Zelanda'daki Hint kökenli kadınlar arasında, PKOS'lu kadınların yaklaşık üçte ikisi, Avrupa, Maori ve Pasifik Adası kökenli kadınlarda bulunan prevalansa benzer şekilde, hirsutizmin klinik bulguları görülmüştür (Williamson ve ark., 2001). Kıllanma modellerinde ırksal farklılıklar olduğu açık olsa da belirli bir kadının aşırı miktarda vücut ve yüz kıllarına sahip olup olmadığını belirlemek için gerekli olan ırka özgü normatif aralıklar iyi belirlenmemiştir (Azziz ve ark., 2009).

Genel olarak, hirsutizm PKOS'un önemli bir özelliğidir ve beyaz, siyah ve güneydoğu asya ırkından kadınlar da dahil olmak üzere PKOS'lu hastaların yaklaşık %65 ile %75'ini etkilemektedir. PKOS'da hirsutizm prevalansının Doğu Asya kökenli kadınlar arasında daha az olması muhtemeldir (Azziz ve ark., 2009).

2.1.6.2. Akne

Akne, beyaz PKOS hastalarının yaklaşık %12 ile %14'ünü etkilemektedir (Wijeyaratne ve ark., 2002; Azziz ve ark., 2004a), ancak bu dermatolojik anormalliğin prevalansı etnik kökene göre değişmektedir: Asya yerlilerinde daha yüksek ve Pasifik Adalılarda daha düşük olduğu bildirilmektedir (Williamson ve ark., 2001; Wijeyaratne ve ark., 2002).

İtalya'da PKOS'lu 248 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, diğer pilosebase özelliklerin yokluğunda tek başına akne %23,4 oranında görülmüştür (Fatsetti ve ark., 2009). PKOS'lu 716 hastanın %14,5'inde tek başına ya da hirsutizm ile birlikte akne görülmüştür (Azziz ve ark., 2004a). Asunción ve ark. (2000) kan bağışı için başvuran kadınlar üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada, PKOS tanısı konan 10 kadından dördünde (%40) akne olduğunu, üçünde ise hirsutizmin eşlik etmediğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, çeşitli araştırmalar genel popülasyonda, özellikle de genç kadınlar arasında akne prevalansının nispeten yüksek olduğunu belirtmiştir (Cunliffe ve Gould, 1979).

Orta yaşlardaki bireylerin yaklaşık %20'si ve 20'li yaşların başındakilerin %15'i akneden şikayetçidir; hatta 30'lu yaşlardaki kadınların %10'u ve 40 ile 60 yaşlarındaki kadınların %5'i hafif de olsa akneden şikayetçidir (Dalgard ve ark., 2004; Galobardes ve ark., 2005).

Sonuç olarak, PKOS'un akne riskini genel popülasyon prevalansının ne kadar üzerine çıkardığı belirsizdir. Akne prevalansındaki değişkenlik, kullanılan tek bir skorlama sistemi olmaması gerçeğiyle daha da artmaktadır. Genel olarak, akne PKOS hastalarının %15 ile %25'ini etkilese de bu hastalarda akne prevalansının genel popülasyonda gözlenenden önemli ölçüde fazla olup olmadığı belirsizdir (Azziz ve ark., 2009).

2.1.6.3. Androjenik Alopesi

Kadınlarda kafa derisi saç dökülmesi, önemli psikolojik morbiditeye sahip sıkıntılı bir şikayettir. Genellikle endojen androjenlere karşı pilosebase ünitenin yanıtını temsil eder ve akne ve hirsutizm ile ilişkili olabilir (Rosenfield, 2001). Pilosebase ünitenin androjen duyarlılığı değişkenlik gösterir ve klinik özellikler ile biyokimyasal hiperandrojenizm kanıtları arasında zayıf bir korelasyon vardır (Deplewski ve Rosenfield, 2000).

Herhangi bir kadında alopesi veya yaygın kafa derisi saç dökülmesinin diğer potansiyel etiyolojileri genetik (ailesel erken kafa derisi foliküler kaybı), çevresel faktörler (saç kozmetiklerinin kullanımı veya kötüye kullanımı sonrası hasar) ve beslenme bozukluğu (zayıf protein alımı, çinko eksikliği, demir eksikliği anemisi) olabilir (Azziz ve ark., 2004a).

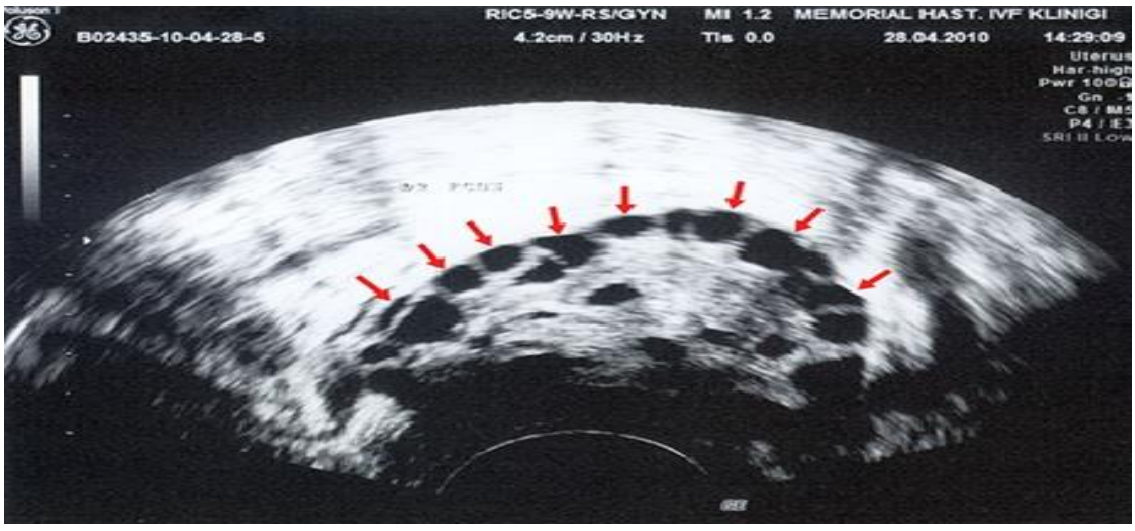
Androjenik alopesi PKOS'un bilinen bir belirtisidir (Futterweit ve ark., 1988). Bununla birlikte, bu anormalliğin PKOS'daki prevalansı belirsizdir. Daha önce PKOS hastalarının alopesili tüm kadınların %10 ila %40'ını oluşturabileceği belirtilse de hem normal kadınlarda hem de PKOS'lu kadınlarda alopesi insidansını tanımlayan literatür seyrektir. (O'Driscoll ve ark., 1994). Tedavi ve takibe uyumlu 257 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sadece 12 hasta (%4,7) saç dökülmesinden şikayetçi olmuştur (Azziz ve ark., 2004a).

PKOS'taki saç dökülmesi paterni genellikle ön saç çizgisinin korunmasıyla birlikte tepe bölgesinin incelmesini içerir (Futterweit ve ark., 1988; O'Driscoll ve ark., 1994). PKOS'lu kadınlarda androjenik ilişkili alopesi, ön midvertex bölgesinde tepe noktasına

kadar uzanan alanda görülme eğilimindedir. PKOS'lu kadınlarda anterior saç çizgisi sağlam kalır ve virilize edici sendromlar dışında önemli bir bitemporal saçlı deri saç dökülmesi nadirdir (Azziz ve ark., 2009). Bir kadının kafa derisi saçlarındaki incelmenin farkına varması için ne yazık ki kafa derisi saçlarının en az %25'inin dökülmesi gerekmektedir (O'Driscoll ve ark., 1994). Kadınlarda tek başına alopesi veya yaygın kafa derisi saç dökülmesi varlığı PKOS'un tek dermatolojik belirtisi olabilir. Bununla birlikte, PKOS'ta alopesi prevalansına ilişkin tahminler %5 ile %50 arasında değişmektedir ve bu prevalansı daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Azziz ve ark., 2009).

2.1.6.4. Polikistik Overler

Polikistik overler ilk olarak Stein ve Leventhal (1935) tarafından ovaryum disfonksiyonunu ve overlerin morfolojik değişiklikleri ile ilişkilendirerek tanımlanmıştır. Polikistik overleri tanımlamak için genellikle over boyutu ve hacmi, stromal hacim ve folikül boyutu ve sayısı olmak üzere üç özellik değerlendirilir. Mevcut literatüre dayanarak, Rotterdam kriterleri polikistik overleri yalnızca toplam folikül sayısına göre tanımlar; bu da sırasıyla, over boyunca 2 ile 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül varlığı (en büyük tek düzlemdeki folikül sayısını sayan önceki kriterlerin aksine) ve/veya en az bir overde >10 mL artmış over hacmi olarak tanımlanır (Şekil 2.3) (Pache ve ark., 1992; Van Santbrink ve ark., 1997; Jonard ve ark., 2003).



Şekil 2.3: Tipik PKOS görünümlü kortekste inci tanesi gibi dizilmiş küçük foliküller ve artmış hiperekojen stroma (https://www.tupbebek-genetik.com/tr/polikistik-over-sendromu-tani-kriterleri-ve-fenotipler_a.html Erişim tarihi: 29 Mayıs 2023).

Bununla birlikte, bazı yeni çalışmalarda, yumurtalık boyutunun normal sınırlarının <7-7,5 cm^3 olduğu ve bu nedenle, bu sınırlardan daha yüksek değerlerin artmış yumurtalık boyutunu göstermek için kullanılabileceği bulunmuştur (Dewailly, 1997; Carmina ve ark., 2005a). Polikistik overlerin Rotterdam tanımı oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanılamaz, çünkü bunlar over morfolojisini değiştirir (Azziz ve ark., 2009).

Bir dominant folikülün (>10 mm) veya bir korpus luteumun kanıtı, bir sonraki döngü sırasında muayeneyi ve anormal bir kist veya yumurtalık asimetrisinin varlığının daha fazla araştırılmasını gerektirir Fauser ve ark., 2004). Stromal hacim artışı polikistik overlerin yaygın bir özelliği olmasına rağmen, basit bir ölçme yönteminin olmaması ve over hacminin iyi bir gösterge olmasından dolayı bu özellik tanıma dahil edilmemiştir (Dewailly ve ark., 1994; Buckett ve ark., 1999).

Anovulasyon veya hirsutizmi olan 173 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, düzenli adet döngülerine sahip hirsutizmi olan kadınların %92'sinde, oligomenoresi olan kadınların %87'sinde, anovulatuar kadınların %57'sinde ve amenoresi olan kadınların %26'sında ultrason ile polikistik overler saptanmıştır (Adams ve ark., 1986). Transvajinal ultrason kullanılarak NIH kriterlerine göre tanı konulan 226 PKOS'lu kadının %60'ında artmış yumurtalık boyutu ve %35'inde normal yumurtalık boyutuna sahip polikistik yumurtalıklar tespit edilmiştir (Carmina ve ark., 2005b).

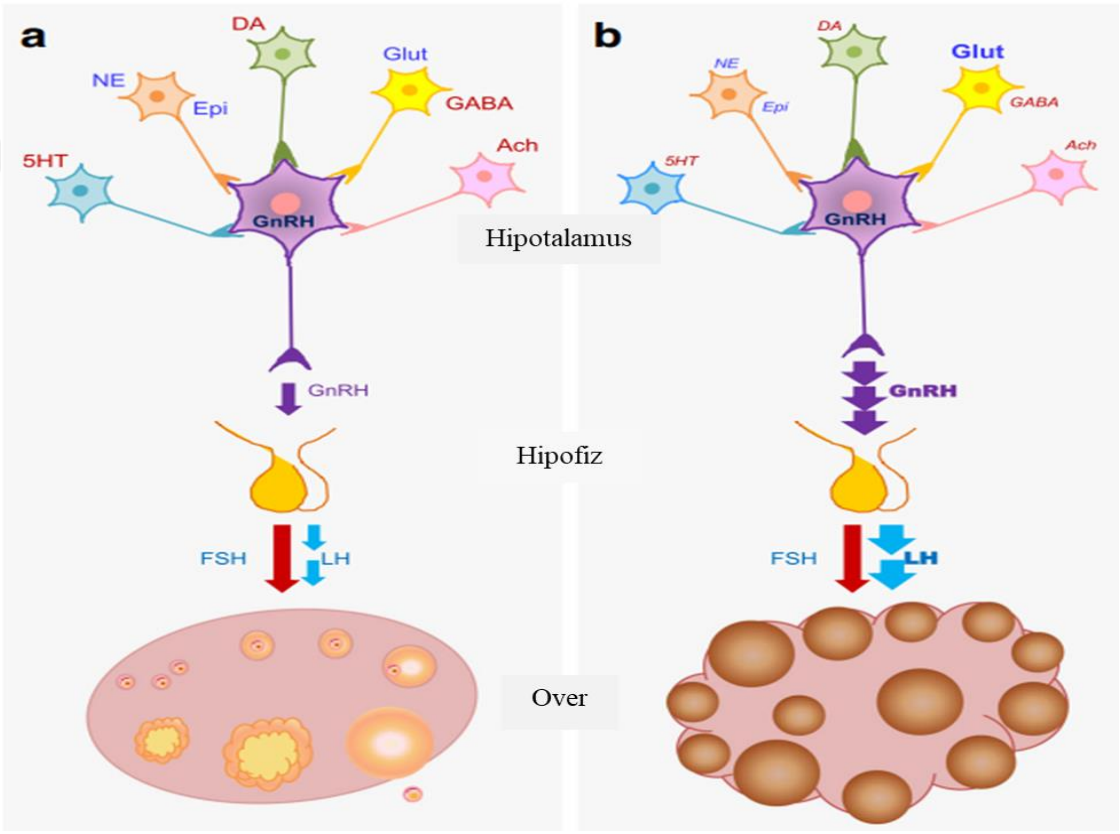
Yumurtalıkları ultrasonografik olarak değerlendirirken, transabdominal sonografi yerine transvajinal sonografi kullanmak tercih edilir, ancak bazı hastalar transvajinal prosedüre dirençlidir (Farquhar ve ark., 1994). Bu veriler, klinik olarak PKOS tanısı konan kadınların %80'den fazlasında morfolojik yumurtalık değişikliği bulunabileceğini göstermektedir, ancak yanlış pozitiflik oranının oldukça yüksek olduğu unutulmamalıdır (Azziz ve ark., 2009).

2.1.7. PKOS'un Diğer Özellikleri

Bugüne kadar kabul edilen tanımların hiçbirinin bir parçasını oluşturmamış olmalarına rağmen, PKOS'un bir dizi başka özelliği de kabul edilmiştir. Bunlar arasında gonadotropik anormallikler, insülin direnci ve obezite yer almaktadır (Azziz ve ark., 2009).

2.1.7.1. Gonadotropik Anormallikler (LH/FSH)

PKOS'lu hastalarda gonadotropinlerin salgılanmasında anormalliklerin varlığı 40 yılı aşkın zamandır bilinmektedir. Bu anormallikler, hızlandırılmış (Gonadotropin Salgılayıcı Hormon) GnRH/LH nabız frekansından kaynaklanan artmış LH salgılanmasından oluşurken, FSH seviyeleri normaldir veya hatta azalmıştır (Şekil 2.4) (Azziz ve ark., 2009).



Şekil 2.4: Normal bireylere göre PKOS'daki Gonadotropik anormallikler. Normal (a) ve PKOS (b) koşullarında hipotalamik-hipofiz-yumurtalık ekseni. Mavi yazı tipi: Uyarıcı moleküller; Kırmızı yazı tipi: İnhibitör moleküller; Kalın yazı tipi: PKOS durumunda artmıştır; İtalik yazı tipi: PKOS durumunda azalmıştır. Kalın ok: PKOS durumunda kontrole kıyasla artmıştır. 5HT: Serotonin; DA: Dopamin; NE: Norepinefrin; Epi: Epinefrin; Glut: Glutamat; Ach: Asetilkolin (Chaudhari ve ark., 2018)

Sık alınan kan örnekleri ve doğru gonadotropin testleri kullanan yeterli çalışmalar, PKOS hastalarının>%75'inin gonadotropik fonksiyonda bir düzensizlik ile ortaya çıktığını göstermektedir (Morales ve ark., 1996; Arroyo ve ark., 1997; Taylor ve ark., 1997). Tipik olarak, GnRH/LH pulsatilitesi (atım gücü) artmıştır (Arroyo ve ark., 1997).

Aslında, öncelikle artmış LH nabız genliğine sahip olan zayıf PKOS kadınlarıdır, bu da kısmen PKOS'lu birçok obez kadında bazal LH seviyelerinin normal aralıkta olduğu ve

LH'nin FSH'ye oranının artmadığı bulgusunu açıklamaktadır (Conway ve ark., 1989). Kavramsal olarak, adet döngüsünün foliküler fazı sırasında artan LH salgılanması ve serum LH/FSH oranındaki artış, PKOS'un bir belirteci olarak kabul edilmiştir (Homburg, 2002). Bununla birlikte, LH/FSH oranı için eşik değer, bu gonadotropinleri ölçmek için kullanılan teste oldukça bağımlıdır ve klinik uygulamada geniş çapta uygulanmasını zorlaştırmaktadır (Manieri ve ark., 2014).

2.1.7.2. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve Metabolik Sendrom

PKOS'lu tüm kadınların insüline dirençli olduğu yaygın bir varsayımdır. Bununla birlikte, PKOS'lu kadınların hepsinde öglisemik klemp, sıklıkla uygulanan intravenöz glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi ve başlangıç endeksleri gibi invazif dinamik testlerle insülin direnci belgelenmemiştir. (Dunaif ve ark., 1989; Legro ve ark., 1998b). İnsülin direnci prevalansı obez hastalarda obez olmayanlara göre daha yüksektir. Genel olarak, PKOS'lu kadınların %50 ile %70'i kanıtlanabilir insülin direncine sahiptir (Carmina ve ark., 1992; Deugarte ve ark., 2005).

İnsülin direnci (HOMA-IR) (IR), normal glukoz homeostazını korumak için pankreasın adacık hücreleri tarafından insülin sekresyonunda dengeleyici bir artışa neden olur. Bu hastalığın fenotipik özelliklerinin birçoğunu, ilişkili ovaryan hiperandrojenizm ve akantozis nigrikans da dahil olmak üzere, sekonder hiperinsülinemi oluşturmaktadır. (Azziz ve ark., 2009). Hiperinsülinemi, ovaryan teka androjen üretiminin artmasına karaciğer tarafından Seks Hormon Bağlayıcı Globin (SHBG) üretiminin azalmasına neden olur (Barbierit ve ark., 1986; Plymate ve ark., 1988; Nestler ve ark., 1991).

PKOS'lu kadınların çoğu genç ve pankreas fonksiyonları oldukça sağlıklı olduğundan, önemli ölçüde hiperinsülinemi geliştirme eğilimindedirler. Bazal glukoz ölçümlerinin glukoz intoleransını saptamadaki nispeten yetersizliğinin altında bu gerçek yatmaktadır, çünkü bozulmuş glukoz toleransı ancak bu bireyler oral veya intravenöz glukoz yüklemesi ile uyarıldığında ortaya çıkmaktadır (Legro ve ark., 1999).

PKOS'lu kadınların çoğu normal veya hatta aşırı insülin salgılama yanıtına sahip olsa da mevcut insülin direncinin derecesi dikkate alındığında, bu kadınların çoğu aslında bozulmuş beta hücre işlevi göstermektedir (Dunaif ve Finegood, 1996). Bu durum, PKOS'lu birçok kadında eğilim indeksinin (yani birinci faz insülin salgılanması ile insülin

duyarlılığı arasındaki ilişki) normallere göre daha düşük olması ve beta hücrelerinin plazma glukozundaki salınımlara veya deksametazon kaynaklı insülin direncine yanıt verme kabiliyetinin azalması ile açıkça görülmektedir (Ehrmann ve ark., 1995, 2004). Bununla birlikte, β-hücresi disfonksiyonu PKOS'da yaygın gibi görünse de anormalliğin ciddiyetinin ailede tip 2 diyabet öyküsüyle yakından bağlantılı olduğunu belirtmeliyiz (Ehrmann ve ark., 2005).

Alternatif olarak, özellikle daha az sayıda denek içeren insülin direnci araştırmaları, öglisemik klemp testi, sıklıkla uygulanan intravenöz glukoz tolerans testi, insülin supresyon testi veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) tekniklerini kullanmaya çalışmalıdır (Matsuda ve Defronzo, 1999; Breda ve ark., 2001). PKOS'da klinik olarak hem insülin hem de glukozu ölçen standart iki saatlik OGTT, hem hiperinsülinemi hem de glukoz toleransı derecelerinin değerlendirilmesini sağlayarak en yüksek miktarda bilgi verir (Plymate ve ark., 1988).

PKOS'da insülin direncine ilişkin bir genellik olmamasına rağmen, insülin direnciyle yüksek oranda ilişkili bir bozukluk olan metabolik sendrom prevalansı PKOS'lu kadınlarda önemli ölçüde daha yüksektir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %33 ile %50 arasında değişmektedir (Apridonidze ve ark., 2005). Benzer şekilde, tip 2 diyabet prevalansı da PKOS'lu genç kadınların %4 ile %10'unu etkiliyor gibi görünmektedir (Ehrmann ve ark., 1999). Bununla birlikte, diğer bazı ülkelerde, PKOS'lu hastalar arasında metabolik sendrom ve tip 2 diyabet prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde gözlemlenenden daha düşüktür, bunun nedeni büyük olasılıkla vücut ağırlığındaki farklılıklar ve PKOS'ta metabolik bozuklukların prevalansını etkileyen çevresel faktörlerdir (Carmina ve ark., 2005a; Hahn ve ark., 2005).

İnsülin direncinin klinik olarak ölçülmesinin, kesin olmayan bir yöntem olduğunu ve genel kabul görmüş bir kılavuz ya da kriterin bulunmadığını anlamalıyız (Gennarelli ve ark., 2000; Legro ve ark., 2004). Obezite ve ailede diyabet öyküsüne ek olarak, etnik köken insülin direnci prevalansını olumsuz yönde etkilemektedir ve genellikle PKOS'lu azınlık popülasyonları Kafkasyalılardan daha fazla insülin direnci gösterme eğilimindedir. Muhtemelen, PKOS'lu kadınlar arasında insülin direncinin moleküler temeline birçok farklı faktör katkıda bulunmaktadır (Dunaif ve ark., 1993).

Özetle, PKOS'lu hastaların %50 ile %70'inde insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır, ancak bu durum hastalığın evrensel bir özelliği değildir. Metabolik sendrom, dislipidemi ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere insülin direncinin metabolik komplikasyonları PKOS'lu kadınlar arasında daha yüksektir (Azziz ve ark., 2009).

2.1.7.3. Dislipidemi

Anormalliklerin türü ve kapsamı değişkenlik gösterse de dislipidemi PKOS'da en sık görülen metabolik anormallik olabilir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program) kılavuzlarına göre en az bir anormal lipid seviyesinin (sınırda veya yüksek) prevalansı %70'e yaklaşmaktadır (Legro ve ark., 2001). Bununla birlikte, PKOS'lu birçok kadın normal bir kan lipid profiline sahiptir ve PKOS'lu kadınlarda lipid seviyelerinin daha geniş yayınlanmış serilerinde, ortalama seviyeler, çoğunlukla, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı sınırlarına göre belirlenen normal sınırlar içinde kalmaktadır (Graf ve ark., 1990; Talbott ve ark., 1998).

İnsülin direnci ve dengeleyici hiperinsülinemi, diğer farklı dislipidemi paternleri ile ilişkilendirilmiştir (Reaven, 1988; Valkenburg ve ark., 2008). Bunlar arasında yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalma, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinde artış ve trigliserit (TG) seviyelerinde yükselme yer almaktadır (Wild ve ark., 1985; GRAF ve ark., 1990). Çok sayıda çalışma, PKOS'lu kadınların lipid profillerinde HDL kolesterolde azalma trigliseritlerde artış gibi benzer bulgular bildirmiştir (Robinson ve ark., 1996; Legro ve ark., 2001).

Bununla birlikte, daha geniş çaplı çalışmalarda (genellikle kilo uyumu olan kontrollerle karşılaştırıldığında) PKOS'lu kadınlarda LDL kolesterolde yükselmeler kaydedilmiştir. Bu bulgu genellikle insüline direnç gösteren durumlarda kaydedilmemiştir (Talbott ve ark., 1998; Legro ve ark., 2003; Valkenburg ve ark., 2008). Bu durum dolaşımdaki androjenlerdeki yükselmelerle ilişkili olabileceği gibi, PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında da yüksek LDL seviyeleri kaydedildiği göz önüne alındığında, genetik veya çevresel (yani ortak beslenmeden) bir etki de olabilir (Sam ve ark., 2005, 2006; Recabarren ve ark., 2008). PKOS'lu kadınlarda LDL kolesterol seviyelerinin menopoz dönemine kadar yüksek ancak zaman içinde sabit kaldığı görülmektedir (Talbott ve ark., 1998).

2.2. Obezite

Küresel obezite salgını dünya genelinde neredeyse tüm ülkelerde artış göstermektedir ve gelecekte daha da artması beklenmektedir. En yüksek obezite prevalansı erkeklerde Batılı yüksek gelirli ülkelerde, kadınlarda ise Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da görülmektedir (Di Cesare ve ark., 2016).

Obezite, başta tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve belirli kanser türleri olmak üzere bir dizi kronik hastalık için bir risk faktörüdür ve daha düşük yaşam süresi ile ilişkilidir (Haslam ve James, 2005; Macmahon ve ark., 2009). Dolayısıyla, obezite günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından birini teşkil etmekte ve hem sağlık sistemi hem de bireysel sağlık açısından büyük önem taşımaktadır. Obezite klasik olarak BMI'ya bağlı olarak tanımlanır, ancak BMI'nın aşırı veya anormal vücut yağ birikimi açısından eksik bir göstergesi olduğu bilinmektedir ve çalışmalar bel çevresi gibi ölçümlerle vücut yağ dağılımının dikkate alınmasının hastalık tahminini geliştirebileceğini göstermiştir (Pischon, 2009).

Adipozite ve kronik hastalık arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik süreçlere yönelik araştırmalar, potansiyel aracılar olarak birkaç biyobelirteç önermiştir. Bu obezite biyobelirteçleri arasında, yağ dokusu tarafından salgılanan hormonlar olan adipokinler gibi dolaşımdaki hormonlar ve sitokinler yer almaktadır. Bunun yanı sıra yeni omik teknolojiler tarafından yakın zamanda öne çıkarılan genetik veya transkriptomik belirteçler gibi diğer biyolojik seviyelerdeki belirteçlerde yer almaktadır (Nimptsch ve ark., 2019). Obezite biyobelirteçleri, nedenler ve mekanizmalar hakkında bilgi sağlamanın yanı sıra, hastalıkla ilgili obezite fenotipinin alternatif veya genişletilmiş daha kesin bir karakterizasyonu için de kullanılma potansiyeline sahiptir. Nihayetinde, böyle bir biyobelirteç rehberliğinde obezite tanımı, gelişmiş takip ve müdahale programları için hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındaki kişileri belirleyerek kişiye özel önlemlerin temelini oluşturabilir (Nimptsch ve ark., 2019).

2.2.1. Obezite Tanısı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi "sağlığın bozulmasına neden olabilecek ölçüde yağ dokusunda anormal veya aşırı yağ birikimi durumu" olarak tanımlamaktadır (Organization, 2000)

Geleneksel olarak obezite, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan BMI'ya göre sınıflandırılır. DSÖ'ye ve Batı toplumları için en güncel kılavuzlara göre obezite, BMI≥30 kg/m^2 olarak tanımlanmaktadır (Pi-Sunyer ve ark., 1998). Bu sınıflandırma, 30 veya daha yüksek BMI ile ilişkilendirilen daha yüksek ölüm riskine dayanmaktadır. Aynı kılavuzda, fazla kiloluluk BMI 25,0-30 kg/m^2 olarak sınıflandırılırken, normal kiloluluk BMI 18,5-25 kg/m^2 arasında değişmekte ve 18,5 kg/m^2 'nin altındaki BMI zayıf olarak kabul edilmektedir. BMI, obeziteyi teşhis etmek için basit ve makul bir ölçüdür, çünkü yağ kütlesi ile korelasyon gösterir ve çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterildiği gibi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bununla birlikte, BMI'nın bireysel düzeyde obezite teşhisinde bazı önemli sınırlamaları olduğu da iyi bilinmektedir. Her şeyden önce, BMI yağ kütlesi ile korelasyon gösterirken, ölçümün kendisi yağ kütlesi ile yağsız kas kütlesi arasında ayrım yapamaz. Bu nedenle, kaslı sporcular gibi az vücut yağına sahip bireyler nispeten yüksek bir BMI'ye sahip olabilir (Nimptsch ve ark., 2019). Öte yandan, BMI <30 kg/m^2 olan bireylerin önemli bir kısmının, BMI'ya dayalı olarak obez olmayan olarak tanımlanırken aşırı vücut yağ yüzdesine sahip olabileceği gösterilmiştir (Okorodudu ve ark., 2010).

BMI'ye dayalı olarak bireyleri obez olarak sınıflandırma becerisi de farklı etnik gruplar arasında ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Örneğin, aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamak için kullanılan BMI sınır değerlerinin Asya popülasyonları için çok yüksek olduğu ve bu popülasyonlarda aşırı vücut yağlılığının yetersiz teşhisine yol açtığı öne sürülmüştür (Nimptsch ve ark., 2019). Örneğin Asya-Pasifik kılavuzlarında Asya popülasyonları için vücut yağlılığını ve hastalık riskini daha iyi yakalamak için etnik kökene özgü BMI eşikleri önerilmiştir, ancak şimdiye kadar obeziteyi değerlendirmek için DSÖ kılavuzlarında bunlardan bahsedilmemiştir (Choo, 2002; Pan ve Yeh, 2008).

Yaşlı bireyler belirli bir BMI'da daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olma eğilimindedir, bu nedenle belirlenen BMI sınır değerleri yaşlı popülasyonlarda (≥65 yaş) daha az doğru olabilir. Çocukluk çağında obezite teşhisi, yaşla birlikte hızlı gelişim göstermeleri nedeniyle önemli BMI değişiklilerine sebep olduğundan karmaşık bir konudur. En yaygın olarak, yaşa bağlı referans eğrileri uygulanmıştır, ancak çocukluk çağı obezitesini teşhis etmek için uygun eşik değerlerin seçimi ve uygun referans popülasyonları konusunda çok az fikir birliği vardır (Organization, 2000).

Obezite ölçütü olarak BMI'nin bir diğer önemli dezavantajı da vücut yağ dağılımını yansıtmamasıdır. Obezite ile ilişkili metabolik sonuçlar ve hastalık riski açısından, visseral yağ birikimi özellikle önemlidir (Galic ve ark., 2010). Subkutan yağ dokusu (deri altındaki yağ dokusu) kütle ve boyut olarak en büyük yağ kompartmanını oluştururken, visseral yağ dokusu (karın boşluğunda, yani karındaki organların etrafında ve arasında) metabolik olarak daha aktiftir ve insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyon gibi metabolik bozuklukları daha yüksek oranda ortaya çıkaran sitokinleri ve hormonları salgılar (Galic ve ark., 2010). Bel çevresi veya bel-kalça oranı, vücut yağ dağılımını değerlendirmek için basit ölçümler teşkil eder ve viseral yağ dokusu ile BMI'dan daha güçlü bir korelasyona sahiptir (Ping ve ark., 2018).

DSÖ ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsüne göre, BMI'si 25,0 ile 34,9 arasında olan bireylerde abdominal obeziteyi tanımlamak için ek ölçümler yapılması önerilmektedir; bel çevresi için erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm veya bel-kalça oranı için erkeklerde 0,95 ve kadınlarda 0,80 eşik değerleri önerilmektedir (Organization, 2000). Bununla birlikte, son zamanlarda bel çevresi ölçümünün daha düşük BMI kategorileri için de uygun olduğu gösterilmiştir, çünkü düşük BMI'ye sahip ancak yüksek bel çevresi olan bireylerde morbidite ve mortalite riski önemli ölçüde artmaktadır (Pischon ve ark., 2008; Feller ve ark., 2010).

2.2.2. Obezite ve PKOS

Obezite sıklıkla PKOS'a eşlik eder ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'si obezdir. PKOS'daki obezite derecesinin Amerika'ya özgü bir özellik olduğu ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) daha büyük obezite salgınıyla doğrudan ilişkili olabileceği iddia edilebilir (Azziz ve ark., 2004a). Örneğin, diğer ülkelerdeki PKOS'lu kadınlar daha zayıf olma eğilimindedir; ortalama BMI değerleri İngiltere'de 25 kg/m^2, Finlandiya'da 28 kg/m^2, İtalya'da 29 kg/m^2 ve Almanya'da 31 kg/m^2'dir (Balen ve ark., 1995; Taponen ve ark., 2004; Carmina ve ark., 2005b; Hahn ve ark., 2005).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, ABD'de PKOS tanısı konan kadınlarda obezitenin daha yaygın olduğunu göstermektedir. Alabama'daki bir üniversite hastanesine iş başvurusunda bulunan 400 rastgele kadının incelendiği ABD'deki en büyük PKOS prevalans çalışmasında, %24'ünün fazla kilolu (BMI 25,0-

29,9 kg/m2) ve %42'sinin obez (BMI >30 kg/m^2) olduğu bulunmuştur (Azziz ve ark., 2004b). Alternatif olarak, İspanya'da kan bağışçıları üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %30'u fazla kilolu, ancak yalnızca %10'u obezdi. PKOS riskinin obezite ile arttığı görülmektedir (Asuncio´n ve ark., 2000). Álvarez-Blasco ve ark. (2006) fazla kilololuluk veya obezite nedeniyle diyet tedavisi için başvuran 113 kadın üzerinde çalışmışlardır. Bunların %28,3'üne PKOS teşhisi konmuştur; bu oran aynı araştırmacılar tarafından zayıf kadınlar arasında bildirilen %5,5'lik orandan belirgin şekilde daha yüksektir.

Bununla birlikte, obezitenin PKOS prevalansı üzerindeki etkisi, genel popülasyondan rastgele kadınlar üzerinde çalışıldığında daha makul olabilir. Yıldız (2008), Azziz ve arkadaşları (2008) istihdam öncesi muayeneye gelen 675 seçilmemiş kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez kadınlarda PKOS prevalansının sırasıyla %8,2, %9,8, %9,9 ve %9,0 olduğunu gözlemlemişlerdir. BMI'sı 35 ile 40 kg/m^2 ve >40 kg/m^2 olan kadınlarda prevalans oranları %12,4 ve %11,5'e ulaşmıştır ki bu anlamlı olmayan bir farktır.

Alternatif olarak, 15 yıllık bir zaman diliminde teşhis edilen 746 PKOS hastasının ortalama BMI'sı, çevredeki popülasyonda obezite prevalansındaki artışa paralel olarak istikrarlı bir şekilde yükselmiştir. Elde edilen bu veriler, her ne kadar PKOS prevalansı obezitenin varlığından çok az etkilense de PKOS hastalarının obezite derecesinin genel popülasyonda gözlenene benzer şekilde arttığını ve PKOS'daki obezitenin büyük ölçüde çevresel faktörleri yansıttığı kavramına katkıda bulunduğunu göstermektedir. (Azziz ve ark., 2009).

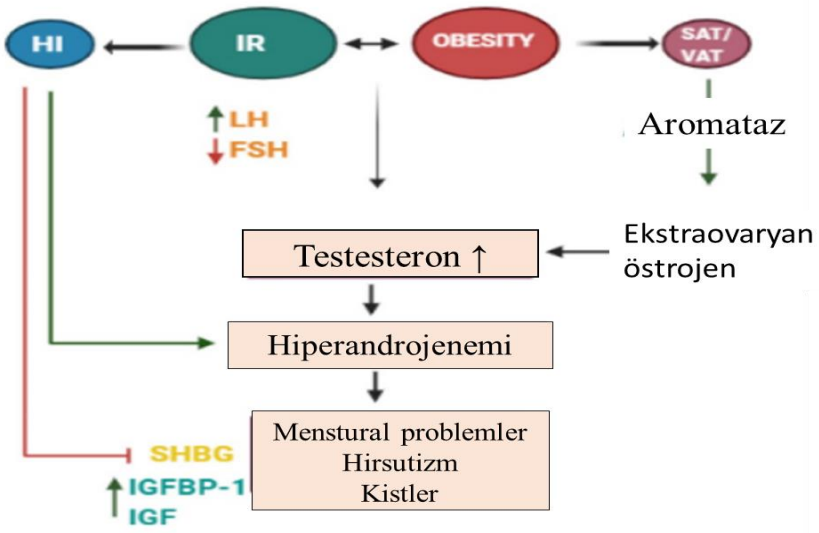
Ülkeler arasında PKOS için teşhis dönemleri ve tanı kriterlerindeki farklılıklar kabul edilse bile, bu durum PKOS'lu Amerikalı kadınlar açısından büyük bir kilo farkını göstermektedir. ABD'de PKOS'un bu kadar yaygın olmasının nedenleri, aktivitenin azalması veya beslenme şeklindeki ve özellikle de beslenme şeklinin bileşimindeki farklılıklar olabilir (Carmina ve ark., 2003). Bununla birlikte, ergenlikten sonra kilo alımı ve abdominal obezite, ABD dışı toplum çalışmalarında PKOS semptomlarının prevalansında artışla ilişkilidir (Laitinen ve ark., 2003).

Obezite, PKOS'lu kadınlarda metabolik ve üreme anormalliklerini daha da kötüleştirir ve aile çalışmalarının önerdiği gibi yatkın bir popülasyonda PKOS fenotipini ortaya çıkarabilir (Legro ve ark., 2002a). Örneğin, PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransı için risk faktörleri arasında ailede diyabet öyküsü, yaş, obezite ve özellikle santral yağ dağılımı bulunmaktadır (Plymate ve ark., 1988; Talbott ve ark., 1998; Wallace ve ark., 2004). Bunun bir mekanizması, yüksek insülin seviyelerinin seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinin hepatik üretimini baskılamasıdır. Böylece hem obezite hem de insülin direnci daha düşük SHBG seviyelerine ve daha yüksek biyoyararlanımlı androjen seviyelerine yol açar (Barbierit ve ark., 1986).

Yağ dokusu aynı zamanda bir aromataz kaynağıdır ve androjenleri östrojenlere (östron ve östradiol dahil) dönüştürerek istenmeyen gonadotropin salgılanmasına ve endometriyum üzerinde önlenemeyen östrojen etkilerine yol açabilir (Bulun ve ark., 1997). Genel olarak, PKOS'da obezite prevalansı etnik kökene ve coğrafi konuma göre değişmektedir ve obezite krizinin ortasında olan ABD'de bile PKOS'luların %40 ile %50'si obez olmayabilir (Azziz ve ark., 2009).

Escobar-Morreale ve Millán (2007), PKOS'lu kadınlarda androjenin döngüsel bir model izlediğini, androjenin aşırı salgılanmasının abdominal yağ birikimini desteklediğini ve adrenal ve overin aşırı androjen üretmesini tetiklediğini belirtmektedir. Aşırı kilolu PKOS'lu kadınlarda anovülasyon ve menstrüel anormalliklerin normal kilolu kadınlara kıyasla daha yoğun ve daha sık görüldüğü ve PKOS'lu kadınların %5'inin kilo verdikten sonra iyileştiği de gözlemlenmiştir. Dahası, aşırı kilolu PKOS kadınları gebelikte komplikasyonlar yaşamaktadır.

Adipoz disfonksiyonu ve visseral yağ birikimi Hiperinsülinemi (HI) ve IR'yi tetikleyebilir, bu da overde androjen sentezini daha da arttırır (Sam ve Dunaif, 2003). Obezite, visseral yağ dokusu (VAT) ve subkutan yağ dokusunda (SAT) bulunan aromataz tarafından östrojen aktivitesini önemli ölçüde tetikleyerek steroid sentez mekanizmasını değiştirir (Stocco, 2012). Daha yüksek östrojen seviyeleri LH'yi tetikler ve FSH'yi azaltarak teka hücrelerinin (TC) ve granüloza hücrelerinin (GC) hiperplazisine yol açar. Bu da androjen biyosentezini ve aromatizasyonu uyararak obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi ve hiperoöstrojenemiye katkıda bulunur (Pasquali ve Casimirri, 1993) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: PKOS, Obezite ve Hiperinsülinemi ve Homa-IR arasındaki bağlantı (Abraham Gnanadass ve ark., 2021).

2.3 Enerji Düzenlenmesinde Bazı Peptid Yapılı Moleküllerin Rolü

2.3.1 Anjiyopoietin Benzeri Proteinler

Yapısal olarak anjiyopoietinlere benzeyen bir protein ailesi anjiyopoietin benzeri proteinler (ANGPTL) olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar ANGPTL 1'den ANGPTL 8'e kadar sekiz ANGPTL keşfedilmiştir. Tüm ANGPTL'ler bir amino-terminal sarmal-bobin alanı, bir bağlayıcı bölge ve bir karboksi-terminal fibrinojen benzeri alan içerir. ANGPTL 8, fibrinojen benzeri alandan yoksun olduğundan ailenin istisnasıdır (Santulli, 2014).

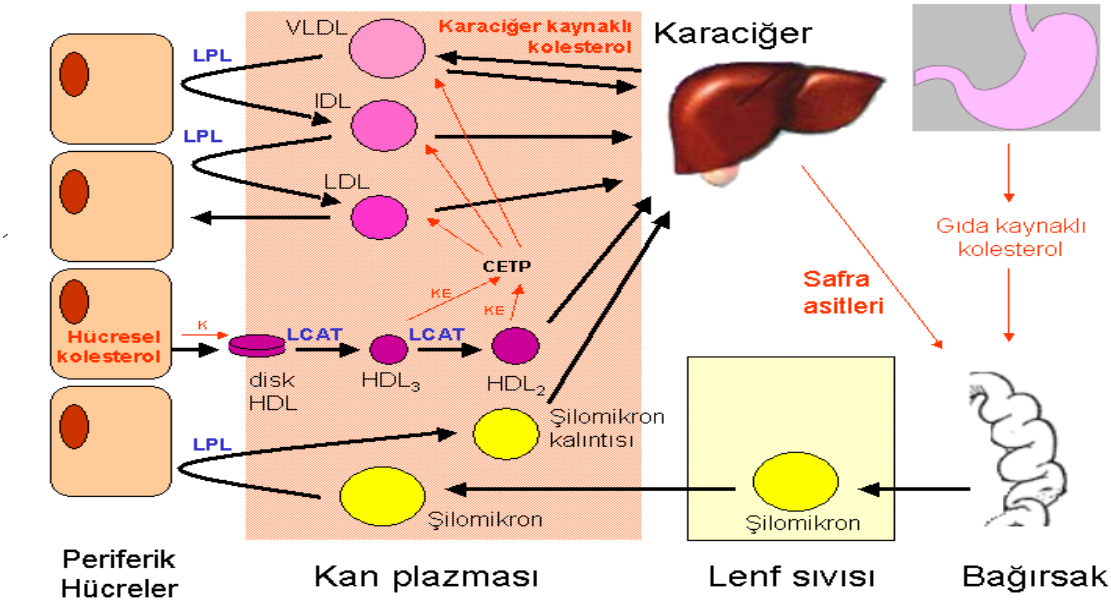
Anjiyopoietin benzeri proteinler, anjiyopoietinler tarafından klasik olarak hedeflenen reseptörlere, yani immünoglobulin benzeri ve EGF benzeri alan 1 (Tie1) ve endotele özgü reseptör tirozin kinaza (TEK veya Tie2) bağlanmadıkları için genellikle yetim ligandlar olarak kabul edilmiştir (Kim ve ark., 1999; Ward ve Dumont, 2002). Anjiyopoietinler ve ANGPTL'ler arasındaki temel farkı oluşturan bu özellik, ANGPTL proteinlerinin işlevsel mekanizmasının anjiyopoietinlerinkinden farklı olabileceğini göstermektedir (Oike ve ark., 2004). Bununla birlikte, çok sayıda çalışma ANGPTL proteinlerinin, anjiyopoietinlere benzer şekilde, anjiyogenezi güçlü bir şekilde düzenleyebildiğini göstermektedir (Le Jan ve ark., 2003; Oike ve ark., 2004).

ANGPTL proteinlerinin gelişimsel, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki çeşitli işlevleri de tanımlanmıştır. En önemlisi, bazı ANGPTL proteinleri lipid metabolizması,

inflamasyon, hematopoetik kök hücre aktivitesi ve kanser hücresi istilasında fonksiyonel roller de dahil olmak üzere multibiyolojik özellikler sergilemektedir (Kersten, 2005; Galaup ve ark., 2006; Zhang ve ark., 2006; Tabata ve ark., 2009; Kuo ve ark., 2013).

2.3.1.1. Lipoprotein lipaz

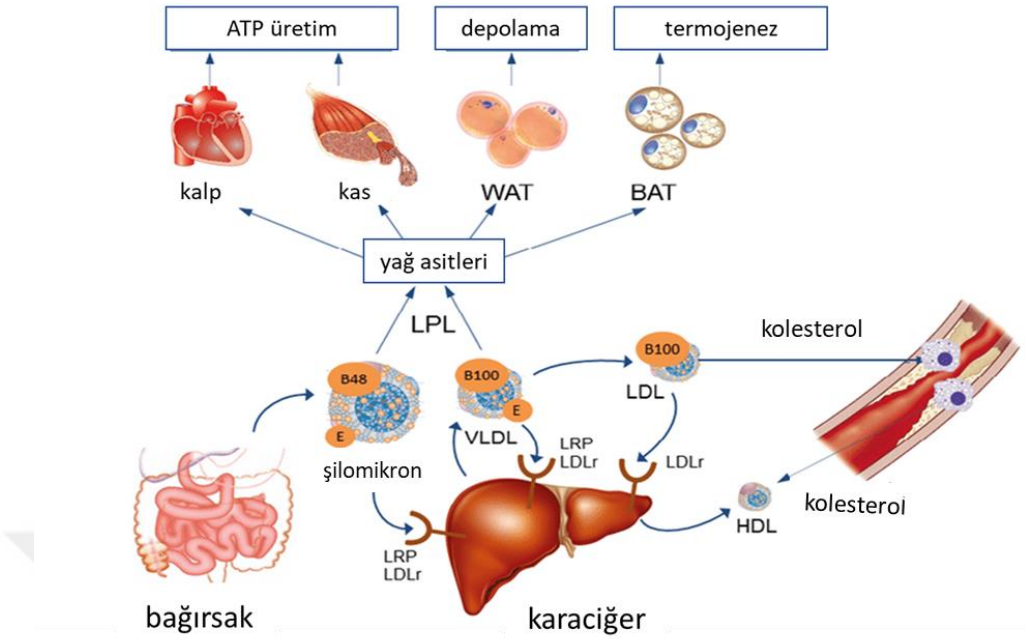
Vücuda enerji sağlayan ve depolayan lipitlerin ana formu olan TG insan yaşamı için gereklidir. TG'nin kan sisteminde dolaşımını sağlamak için lipidler proteinler tarafından emülsifiye edilerek lipoproteinler oluşturulur (Goldberg, 1996; Flier ve ark., 1989). Şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) TG bakımından zengin iki ana lipoprotein sınıfıdır. Yemekten sonra, şilomikronlar duodenum villusları içindeki mukozal hücrelerde diyetle alınan TG'den oluşur ve lenfatik sistem yoluyla kan dolaşımına ulaşır (Wang ve Eckel, 2009; Kersten, 2014). Açlık sırasında VLDL karaciğerde TG sentezi ile üretilir ve doğrudan kan dolaşımına salgılanır. TG'den zengin bu lipoproteinler, TG'yi depolanmak veya enerji üretmek üzere oksidasyon için çeşitli dokulara taşır ve dağıtır. Bu dokuların kılcal damarlarında, TG hidrolizi ve ortaya çıkan yağ asitlerinin alımı büyük ölçüde tek bir enzime, lipoprotein lipaz'a (LPL) bağlıdır (Şekil 2.6) (Merkel ve ark., 2002; Zhang, 2016).



Şekil 2.6: Kolesterolün vücutta taşınması. Kalın siyah oklar, kolesterol ve diğer lipitleri taşıyan lipoproteinlerin oluşumlarını, dönüşümlerini ve kan dolaşımından çıkışlarını gösteriyor. Kırmızı ince oklar, kolesterol veya kolesterol türevlerinin (kolesteril esterler ve safra asitleri) hareketlerini gösteriyor. K, kolesterol; KE, kolesteril ester; LPL, lipoprotein lipaz; LCAT, lesitin kolesterol asiltransferaz; CETP, kolesteril ester transfer proteini (https://tr.wikipedia.org/wiki/Kolesterol Erişim tarihi: 30 Mayıs 2023).

LPL'nin keşfi, yetmiş yıldan fazla bir süre önce Hahn (1943) tarafından yapılan, heparinize plazmanın köpeklerde diyetle indüklenen lipemiyi temizlediği, ancak heparinin tek başına bu etkiye sahip olmadığı, heparin enjeksiyonunun plazmadaki yağı temizleyen bir faktörü serbest bıraktığını gösteren tesadüfi bir gözlemden kaynaklanmıştır. Hahn (1943) bu durumu "Bu fenomen, lipemi derecesinin plazmanın açık krem renginde olduğu durumlarda bile çok çarpıcıydı" ifadesiyle belirtmiştir. Heparinle salınan bu temizleme faktörü daha sonra LPL olarak tanımlanmıştır, çünkü aktivasyonu VLDL, HDL ve şilomikronlar dahil olmak üzere lipoproteinlerin bir bileşeni olan apolipoprotein C2'ye bağlıdır (Goldberg, 1996; Merkel ve ark., 2002; Kersten, 2014).

LPL, dolaşımdaki lipoproteinlerde bulunan TG'nin hidrolizi için hız sınırlayıcı bir enzimdir ve kalp, kas ve yağ dahil olmak üzere periferik dokular tarafından alınan serbest yağ asitlerini üretir (Cryer, 1981; Augustus ve ark., 2004; Wang ve ark., 2009; Kersten, 2014). LPL, enerji üretimi için esas olarak yağ asidi oksidasyonuna bağlı olan kalp ve iskelet kasında ve emilen yağ asitlerinden TG'nin yeniden sentezlenmesiyle enerji depolayan beyaz yağ dokusunda (WAT) bol miktarda eksprese edilir (Goldberg ve ark., 2009). Hem insanlarda hem de farelerde, LPL eksikliği ciddi hipertrigliseridemi ile sonuçlanır (Coleman ve ark., 1995; Weinstock ve ark., 1995). LPL'nin lipoprotein metabolizmasında ve dokuya özgü substrat iletimi ve kullanımında oynadığı kritik rol nedeniyle, LPL aktivitesi, farklı beslenme durumlarında çeşitli dokuların enerji taleplerini karşılamak için dokuya özgü bir şekilde dikkatlice düzenlenir (Bijvoet ve ark., 1991). Örneğin, beslenme WAT'ta LPL aktivitesini artırırken kalp ve iskelet kasındaki aktivitesini azaltır; açlık sırasında bunun tersi geçerlidir. Beslenme-açlık döngüsü gibi LPL aktivitesindeki fizyolojik değişikliklerin çoğunun, apolipoproteinler ve ANGPTL üyeleri de dahil olmak üzere etkileşimli proteinleri içeren post-translasyonel mekanizmalar tarafından belirlendiği genel olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.7) (Kersten, 2014).



Şekil 2.7: Lipoprotein metabolizmasına genel bakış. ATP=adenozin trifosfat, WAT=beyaz yağ dokusu, BAT=kahverengi yağ dokusu, LDLr=LDL reseptörü, LPL=lipoprotein lipaz, LRP=LDL reseptörü ile ilişkili protein, TG=trigliserit. (https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-lipoprotein-metabolism-ATP-adenosine-triphosphate-BAT-brown-adipose_fig1_329184057 Erişim tarihi: 30 Mayıs 2023).

2.3.1.2 Glikozilfosfatidilinositol Bağlı Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Bağlayıcı Protein 1

LPL, kalp, iskelet kası ve WAT dahil olmak üzere periferik dokuların kılcal damarlarının yüzeyindeki TG bakımından zengin lipoproteinlerdeki TG'yi hidrolize eder; ancak LPL kılcal damar endotel hücreleri tarafından salgılanmaz, ancak parankimal hücreler, miyositler ve adipositler tarafından üretilir (Wang ve Eckel, 2009). Bu nedenle, LPL endotel hücreleri üzerinden kılcal damarların luminal yüzeyine taşınmalıdır. LPL biyolojisine ilişkin önemli bir keşif, bir endotel hücre proteini olan glikozilfosfatidilinositol bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1'in (GPIHBP1) LPL'yi kılcal damarlara taşıması ve burada LPL'nin GPIHBP1 tarafından kılcal damar duvarına bağlı kalmasıdır (Beigneux ve ark., 2007; Goulbourne ve ark., 2014).

GPIHBP1 nakavt farelerde (KO), LPL miyositleri ve adipositleri çevreleyen interstisyel boşluklara yanlış lokalize olur ve KO fareler şiddetli hipertrigliseridemi (şilomikronemi) sergiler (Beigneux ve ark., 2007; Davies ve ark., 2010). İnsanlarda GPIHBP1 işlev kaybı mutasyonları ailesel şilomikronemi ile sonuçlanır (Beigneux ve ark., 2009; Franssen ve

ark., 2010). GPIHBP1 olmadan, LPL kapiller lümene ulaşamaz ve TG'den zengin lipoproteinler kapiller lümene bağlanmaz (Goulbourne ve ark., 2014). Bu nedenle GPIHBP1, LPL'nin kılcal yüzeyde işlev görmesi için gereklidir ve TG bakımından zengin lipoproteinlerin lipolitik işlenmesi için anahtar bir platformdur (Young ve ark., 2007; Davies ve ark., 2012).

2.3.1.3. Anjiyopoietin Benzeri Protein 3

ANGPTL 3 lipoprotein metabolizmasının ana düzenleyicisidir (Ono ve ark., 2003). ANGPTL proteinlerinin lipid metabolizmasına dahil olduğuna dair ilk ipucu, son derece düşük serum TG seviyeleri sergileyen KK/San fareleri üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Koishi ve ark. (2002) pozisyonel klonlama yaparak bu farelerde ANGPTL3'te işlev kaybı mutasyonu tespit etmiş ve düşük TG seviyesinin ANGPTL 3 eksikliğinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Ağırlıklı olarak insan hepatosit ve renal podositlerinde eksprese edilen bir hepatokin olarak kabul edilir.

ANGPTL 3, N-terminal sarmal-bobin alanı ve C-terminal fibrinojen benzeri alan olmak üzere iki işlevsel alana sahiptir (Ono ve ark., 2003; Jin ve ark., 2007). N-terminal alanına bağlanan bir ANGPTL 3 monoklonal antikoru, farelerde ve maymunlarda sürekli olarak serum TG seviyelerini düşürür (Lee ve ark., 2009). ANGPTL 3 KO farelerde, LPL aktivitesinin yanı sıra VLDL-TG birleşmesi kalp, kas ve kahverengi yağ dahil olmak üzere oksidatif dokularda artmıştır (Wang ve ark., 2015).

ANGPTL 3'ün N-terminali hepatik proprotein konvertazlar tarafından bölünür. Bu bölünmenin ardından, VLDL kolesterolü ve şilomikronların TG kısmını hidrolize eden bir enzim olan LPL'nin inhibisyonunu hedefleyen ANGPTL 8 ile bir kompleks oluşturur (Ono ve ark., 2003; Chi ve ark., 2017). Lipid metabolizmasını yönetmedeki rolünün diğer mekanizmaları arasında endotelyal lipazı (EL) baskılayarak HDL kolesterolü düzenlemeyi ve beyaz adipositlerde lipolizi indüklemeyi içerir (Shimamura ve ark., 2003; Lupo ve Ferri, 2018).

ANGPTL 3'ün artmış serum seviyeleri dislipidemi, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (Lupo ve Ferri, 2018; Christopoulou ve ark., 2019). Hiperlipidemiye bağlı proteinüri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Gao ve ark., 2019). Öte yandan, insanlarda ANGPTL 3'ün fonksiyon kaybı mutasyonları TG, HDL ve

LDL seviyelerinin baskılanmasıyla sonuçlanmıştır ve ailesel kombine hipobetalipoproteinemi (FHBL2) olarak bilinen nadir bir genetik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Musunuru ve ark., 2010; Xu ve ark., 2018).

ANGPTL 3 eksikliği olan fareler düşük plazma HDL kolesterolü ve HDL fosfolipid sergilemektedir, bunlar adenovirüs yoluyla ANGPTL 3 takviyesi ile artırılmıştır (Shimamura ve ark., 2007). İnsanlarda ANGPTL 3'ün tamamen yokluğu, LPL aktivitesinin ve kütlesinin artmasına ve dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerinin düşmesine neden olur (Robciuc ve ark., 2013). Bu son etki muhtemelen insan yağ dokusunda depolanan yağdan serbest yağ asidi hareketinin azalmasından kaynaklanmaktadır ve zayıflamış hepatik serbest yağ asidi kaynağı yoluyla azalmış hepatik VLDL sentezi ve salgılanması ile sonuçlanabilmektedir. ANGPTL 3 ayrıca insülin duyarlılığını etkileyerek hem lipid hem de glukoz metabolizmasının modüle edilmesinde önemli bir rol oynayabilir (Robciuc ve ark., 2013; Santulli, 2014). Ayrıca ANGPTL 3, diyabetik ve obez hastalarda açlık kan glukozu, açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstererek glikoz homeostazına dahil olmuştur (Inukai ve ark., 2004; Abu-Farha ve ark., 2016a).

İlginç bir şekilde, Kim ve ark. (2015) hipotalamik ANGPTL 3'ün baskılanmasının gıda alımını tetikleyerek ve enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu azaltarak kilo alımını ve obeziteyi teşvik ettiğini bulmuşlardır. Buna ek olarak, ANGPTL 3'ün in vivo olarak tiroid hormonu tarafından negatif olarak düzenlendiği gösterilmiştir ve serum ANGPTL 3 seviyelerinin dermatomiyozit ve sistemik skleroz dahil olmak üzere romatizmal hastalıkları olan hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (Fugier ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2012). ANGPTL 3 için ateroskleroz patogenezinde de potansiyel bir rol önerilmiştir, çünkü seviyelerinin arteriyel duvar kalınlığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hatsuda ve ark., 2007).

2.3.1.4. Anjiopoietin Benzeri Protein 4

ANGPTL 4, lipoprotein metabolizması ve anjiyogenez dahil olmak üzere çeşitli işlevlerde rol oynar (Georgiadi ve ark., 2013; Makoveichuk ve ark., 2013). Giderek artan kanıtlar, ANGPTL 4'ün apolipoprotein B içeren lipoproteinler şilomikronlar ve VLDL'den trigliseritleri hidrolize eden LPL enziminin güçlü bir inhibitörü olarak görev

yaptığını göstermektedir (Jonker ve ark., 2013). ANGPTL 4, böyle bir mekanizma aracılığıyla, esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) salınımını ve ardından yağ dokusu, iskelet ve kalp kası dahil olmak üzere alttaki dokular tarafından alımını baskılar. Ayrıca ANGPTL 4, adipositler içindeki trigliseritlerin hücre içi lipolizini artırarak plazma NEFA konsantrasyonlarını yükseltir (Mandard ve ark., 2006; Sanderson ve ark., 2009).

ANGPTL 4, adipositlerde lipit algılayıcı peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptörler (PPAR) aracılığıyla açlık tarafından indüklenen yeni bir ANGPTL ailesi üyesi olarak tanımlanmıştır (Kersten ve ark., 2000). ANGPTL 4 açlık ve egzersiz koşulları altında LPL aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Yoshida ve ark., 2002; Kersten ve ark., 2009).

ANGPTL 4'ün N-terminal alanı, dimerizasyonunu bozarak ve enzimi inaktif monomerlere dönüştürerek LPL aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (Sukonina ve ark., 2006; Shan ve ark., 2009). Endotel hücre yüzeyinde GPIHBP1 ile kompleks oluşturan LPL'yi incelemek için bir hücre kültürü sistemi kullanan Chi ve ark. (2015), ANGPTL 4'ün GPIHBP1 ile kompleks oluşturan LPL'yi bağlayıp etkisiz hale getirebildiğini ve LPL'nin ANGPTL 4 tarafından etkisiz hale getirilmesinin LPL'nin GPIHBP1'e olan afinitesini büyük ölçüde azalttığını göstermiştir. ANGPTL 4 N-terminal alanına karşı bir monoklonal antikor enjekte edilen fareler, düşük plazma TG seviyeleri gibi ANGPTL 4 eksikliği olan farelerinkine benzer fenotipler sergiler (Yoshida ve ark., 2002; Sukonina ve ark., 2006; Lafferty ve ark., 2013).Gerçekten de ANGPTL 4 eksikliği olan fareler daha düşük plazma TG ve artmış heparin sonrası plazma LPL aktivitesi sergiler; tersine, rekombinant ANGPTL 4 enjeksiyonu veya transgenik aşırı ekspresyonu plazma TG'yi artırır (Sukonina ve ark., 2006; Chi ve ark., 2015). ANGPTL 4 aşırı ekspresyonu, yağda lipoliz, yağ asitleri oksidasyonu ve ayrılmayı uyararak yağ dokusu ağırlığında %50 azalmaya neden olur (Mandard ve ark., 2006; Robciuc ve ark., 2011).

İlgi çekici olarak, insülinin ANGPTL 4 plazmatik seviyelerinde bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı deneklerde hiperinsülinemik öglisemik klemp sırasında, insülin plazma ANGPTL 4 ve NEFA konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olmuş ve yağ dokusunda ANGPTL 4 mRNA'yı azaltmıştır (Ruge ve ark., 2012). Yakın tarihli bir raporda, ANGPTL 4'teki değişimin NEFA konsantrasyonlarındaki değişimle pozitif korelasyon gösterdiği ve plazma trigliseritlerindeki değişimle negatif korelasyon

gösterdiği gösterilmiştir (Jonker ve ark., 2013). İnsülinin plazma ANGPTL 4 üzerindeki etkisine NEFA'da gözlenen azalma aracılık ediyor olabilir. Bununla birlikte, başka raporlar insülinin NEFA'dan bağımsız olarak ANGPTL 4 üretimini baskılayabildiğini göstermektedir (Mizutani ve ark., 2012; Van Raalte ve ark., 2012).

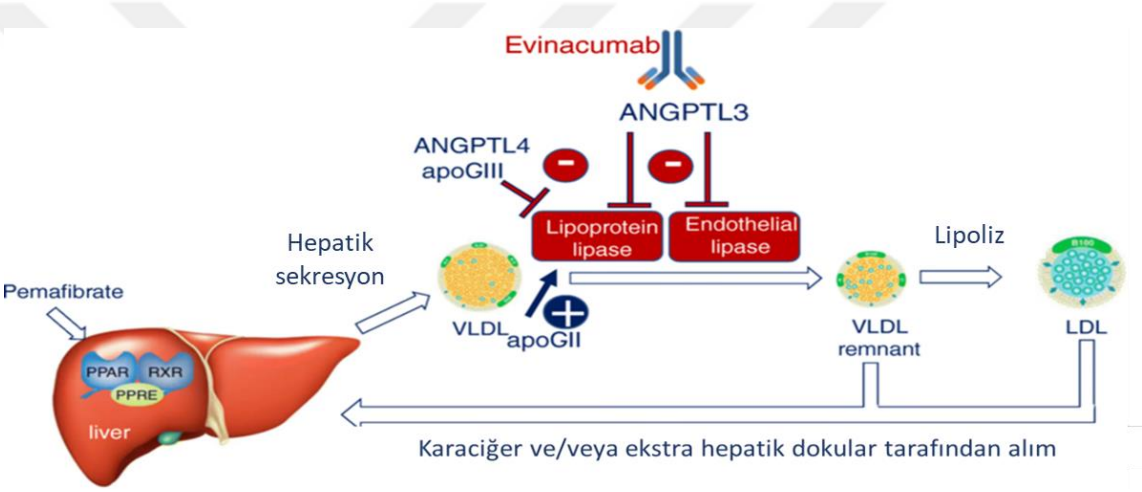
Clement ve ark. (2010, 2013) tarafından yapılan son çalışmalar, ANGPTL 4'ün nefrotik sendromda proteinüri ve hipertrigliseridemi arasında doğrudan bir moleküler bağlantı olduğunu hem insanlarda hem de hayvan modellerinde etkili bir şekilde göstermiştir. ANGPTL 4 ayrıca her ikisi de dislipidemi ile ilişkili olan tip 2 diyabet ve metabolik sendromda da önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Jonker ve ark., 2013). Farelerde, ANGPTL 4 kan glikozunu düşürür ve glikoz toleransını iyileştirir ancak hiperlipidemi ve karaciğer yağlanmasını indükler (Xu ve ark., 2005).

ANGPTL 4'ün merkezi olarak uygulanması, hipotalamik aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivitelerinin baskılanması yoluyla gıda alımını ve vücut ağırlığı artışını baskılar (Kim ve ark., 2010). Yakın tarihli bir rapor, ANGPTL 4'ün ateroskleroz patofizyolojisinde de bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Gerçekten de bir mikro dizi analizi, yüksek kalsifiye karotis plaklarında ANGPTL 4 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2) ekspresyonunun ise önemli ölçüde baskılandığını göstermiştir (Katano ve Yamada, 2014).

ANGPTL 4 ve ANGPTL 3 birçok ortak özelliği paylaşmaktadır. Bununla birlikte, ANGPTL 4 yaygın bir doku ekspresyonu dağılımı sergilerken, ANGPTL 3 neredeyse sadece karaciğerde eksprese edilir (Koishi ve ark., 2002; Romeo ve ark., 2009; Quagliarini ve ark., 2012). Ayrıca, ANGPTL 3 LPL aktivitesini öncelikle tokluk durumunda inhibe ederken, ANGPTL 4 hem tokluk hem de açlık durumlarında önemli roller oynar. ANGPTL 4, lipoprotein türevi yağ asitlerinin dokulara özgü iletimini düzenler. ANGPTL3'ten farklı olarak, ANGPTL 4 bu nedenle ekspresyon bölgelerine bağlı olarak LPL'nin endokrin veya otokrin/parakrin inhibitörü olarak kabul edilir (Li, 2006). Çeşitli nükleer reseptör ligandlarıyla yapılan işlemler ANGPTL 3'ün karaciğer X reseptörünün bir hedef geni olduğunu, ANGPTL 4 ekspresyonunun ise tüm PPAR'ların ligandları tarafından aktive edildiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, ANGPTL 3 ve ANGPTL 4'ün ekspresyon bölgeleri, beslenme durumu ve nükleer reseptörlerin ligandları

tarafından farklı şekilde düzenlenmesi, her birine lipoprotein metabolizmasında benzersiz roller verebilir (Ge ve ark., 2005).

ANGPTL 3 hem lipoprotein hem de endotelyal lipazları ve dolayısıyla VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü inhibe eder. Benzer bir etki ANGPTL 4 ve apoC-III tarafından belirlenirken, apoC-II lipoprotein lipazın bir koaktivatörüdür. Monoklonal antikor olan evinacumab, ANGPTL 3'e bağlanarak onu inhibe eder ve dolaşımdan etkin bir şekilde uzaklaştırılan VLDL kalıntı partikülleri oluşturur. Dolayısıyla, ANGPTL 3 inhibisyonu LDL partikül üretimini sınırlandırarak LDL kolestrolü düşürebilir ve endotelyal lipaz bu yeni yolun önemli bir aracısı olabilir (Şekil 2.8) (Ruscica ve ark., 2021).



Şekil 2.8: ANGPTL3 inhibisyonunun moleküler mekanizması. Kısaltmalar: ANGPTL, anjiyopoietin benzeri; apo, apolipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein. (Ruscica ve ark., 2021).

Bu arada, bazı ANGPTL üyeleri endokrinolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, ANGPTL 4, ANGPTL 6 ve ANGPTL 8 metabolik sendrom, gestasyonel diyabet ve PKOS ile ilişkilendirilmiştir (Güneş ve Bukan, 2015; Kong ve ark., 2017). ANGPTL 4'ün serum seviyeleri PKOS tanısı konan kadınlarda yükselmekte ve insülin direnci ile pozitif bir ilişki sergilemektedir (Güneş ve Bukan, 2015).

Benzer şekilde, betatrofin olarak da bilinen ANGPTL 8'in dolaşımdaki seviyeleri, BMI'den bağımsız olarak insülin direnci, serbest testosteron ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) ile güçlü bir korelasyon göstererek artmış PKOS riski ile ilişkilendirilmiştir (Calan ve ark., 2016; Varikasuvu ve ark., 2019).

2.3.1.5. Anjiyopoietin Benzeri Protein 8

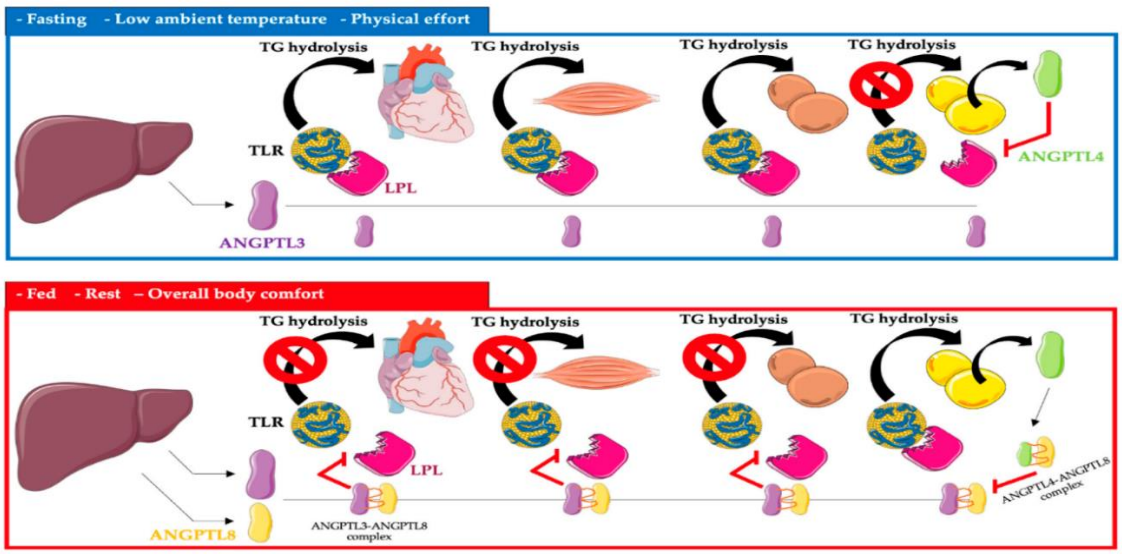
Daha önce karakterize edilmemiş bir gen olan Gm6484'ün lipid metabolizmasındaki işlevsel rolleri 2012 yılında birden fazla grup tarafından RIFL (re-feeding induced in fat and liver), lipasin, ANGPTL 8 ve betatrophin gibi çeşitli isimler altında keşfedilmiş ve rapor edilmiştir (Quagliarini ve ark., 2012; Ren ve ark., 2012; Zhang, 2012). LPL inhibisyonu kapasitesi nedeniyle ANGPTL 8, fibrinojen benzeri alan, glikozilasyon bölgeleri ve disülfit bağları oluşturmak için ve aminoasitlerden yoksun olduğu için yeni fakat atipik bir ANGPTL ailesi üyesi olarak kabul edilir (Fu ve ark., 2013). ANGPTL 8, plazma trigliserit seviyelerini düzenleyen hepatosit kaynaklı bir dolaşım faktörüdür ve bu nedenle yağ asitlerinin yemek sonrası yağ dokusuna taşınmasının önemli bir aracısı olarak kabul edilir (Quagliarini ve ark., 2012).

Quagliarini ve ark. aşırı eksprese edilen ANGPTL 8'in serum TG seviyelerini ANGPTL 3'e bağımlı bir şekilde artırdığını bulmuştur. ANGPTL 8'den yoksun fareler, artmış heparin sonrası LPL aktivitesine sahip olarak gelişmiş plazma TG klirensi nedeniyle sürekli olarak daha düşük TG seviyeleri sergilemektedir (Tang ve ark., 2010; Quagliarini ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013)

Yakın zamanda ANGPTL 8 KO farelerin özellikle kalp ve iskelet kaslarında daha yüksek LPL aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, ANGPTL 8'in bu iki dokudaki LPL aktivitesini olumsuz yönde düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca, ANGPTL 8 terapötik bir hedeftir çünkü monoklonal bir antikorla nötralizasyonu serum TG seviyelerini düşürür (Fu ve ark., 2015). ANGPTL 8 ekspresyonu karaciğer, WAT ve BAT'ta yüksek oranda zenginleşmiştir. Ayrıca, ANGPTL 8 ekspresyonu açlık ile azalır ve hem karaciğer hem de yağ dokularında beslenme ile yüksek oranda indüklenir (Quagliarini ve ark., 2012; Ren ve ark., 2012; Zhang, 2012). Kahverengi yağda, ANGPTL 8 soğuğa maruz kalma ile artar (Fu ve ark., 2013). ANGPTL 8 adipogenez sırasında yüksek oranda düzenlenir ve azaltılması adiposit farklılaşmasını önemli ölçüde baskılar (Ren ve ark., 2012). Ek olarak, ANGPTL 8 tiroid hormonu tarafından artar ve otofajiyi modüle eder (Tseng ve ark., 2014). İnsan fizyolojisi ve patolojisinde ANGPTL 8'in dolaşımdaki seviyeleri aktif bir araştırma alanı olmuştur. İnsanlarda ANGPTL 8'in dolaşımdaki seviyelerinin gece açlığı ile ve yemekten 2 saat sonra arttığı bulunmuştur (Quagliarini ve ark., 2012; Fu ve ark., 2014).

Dolaşımdaki ANGPTL 8 seviyelerinin tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, insülin direnci olan obez çocuklar ve tip 1 diyabette arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, ANGPTL 8'in dolaşımdaki seviyeleri ile diyabet ve obezite arasındaki ilişki kesin değildir. ANGPTL 8 seviyelerinin diğer metabolik durumlarla da ilişkili olduğu bulunmuştur (Zhang, 2016). Adipositlerde ANGPTL 8 insülin tarafından upregüle edilir ve forskolin de dahil olmak üzere lipolizi uyaran ajanlar tarafından downregüle edilir. Ayrıca, ob/ob farelerin adipoz dokusunda ANGPTL 8 transkript seviyesinde yabani tip hayvanlara kıyasla yaklaşık sekiz kat artış olduğuna dair kanıtlar vardır (Ren ve ark., 2012).

Son zamanlarda, ANGPTL 8'in hepatik aşırı ekspresyonunun pankreatik beta hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı ve insülin eksikliği olan bir insülin direnci fare modelinde insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, ANGPTL 8 glukoz homeostazına kesinlikle katkıda bulunabilir (Seymour ve Serup, 2013) ve diyabet ve metabolik sendrom için gelecekteki olası hedefli tedavilere yeni bir kapı açabilir (Crunkhorn, 2013; Kugelberg, 2013). Toplu olarak, ANGPTL 3, 4 ve 8'in LPL aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, insanlarda bu üç proteinin kolektif rolü üzerine daha fazla araştırma yapılması, lipid metabolizması anlayışımızı geliştirmek için kritik önem taşımaktadır (Şekil 2.9) (Abu-Farha ve ark., 2016a).

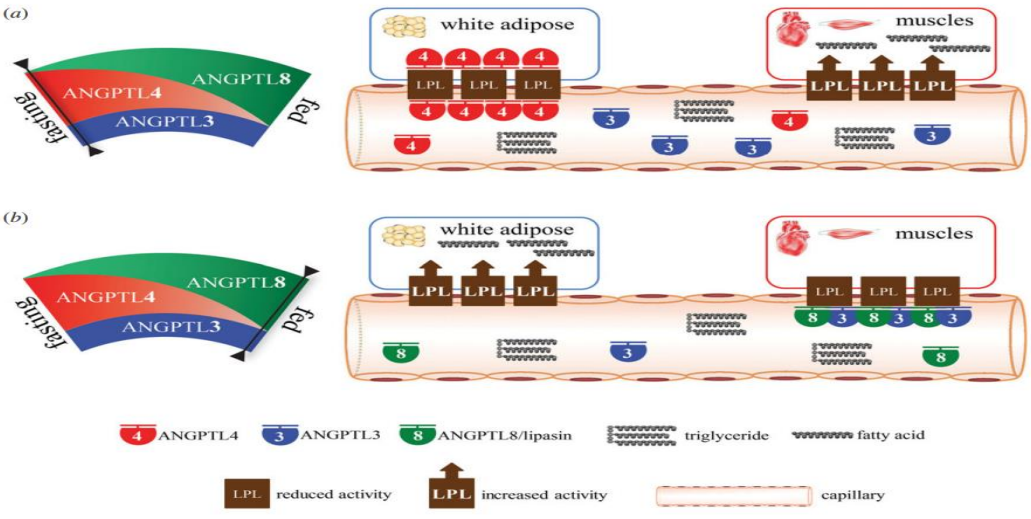


Şekil 2.9: Kalp, kas, kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusunda trigliserit metabolizmasının ANGPTL 3, ANGPTL 4 ve ANGPTL 8 tarafından düzenlenmesi. Kısaltmalar: TG-trigliserit; TLR-trigliseritten zengin lipoprotein; LPL-lipoprotein lipaz; ANGPTL 3-anjiyopoietin benzeri protein 3; ANGPTL 4-anjiyopoietin benzeri protein 4; ANGPTL 8-anjiyopoietin benzeri protein 8 (Sosnowska ve ark., 2023).

2.3.1.6. ANGPTL 3-4-8 modeli

TG, beslenmeden sonra depolanmak üzere WAT'a ve açlık sırasında enerji üretmek üzere oksidasyon için kalp ve iskelet kasına yönlendirilir. Beslenmeden sonra, LPL aktivitesi WAT'ta artarken kaslarda azalır; tersine, açlık sırasında LPL aktivitesi WAT'ta azalırken kaslarda artar. Bununla birlikte, beslenme-açlık döngüsü sırasında dokuya özgü LPL aktivitesini düzenleyen mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir. ANGPTL 3 ve ANGPTL 4'ün keşfi, her ikisi de güçlü LPL inhibitörleri olduğu için bu sürece ilişkin önemli bilgiler sunmuştur. Bununla birlikte, sadece ANGPTL 3 ve ANGPTL 4'e dayanarak, WAT, kalp ve iskelet kası arasındaki LPL düzenlemesi açıklanamaz. ANGPTL 8'in keşfi, LPL düzenlemesi önemli bir tamamlayıcı olmuştur.

ANGPTL 8'in LPL aktivitesini özellikle kalp ve iskelet kasında negatif olarak düzenlemektedir. ANGPTL 8, ANGPTL 3 ve ANGPTL 4, farklı beslenme durumları altında dokuya özgü bir şekilde lipoprotein lipazı inhibe ederek TG trafiğini düzenler. ANGPTL 3 seviyesi beslenme durumundan etkilenmeksizin sabittir, ancak ANGPTL 8 tarafından aktivasyon gerektirir. Açlık, dolaşımdaki TG'yi oksidasyon için kalp ve iskelet kaslarına yönlendirmek üzere WAT'taki LPL'yi inhibe eden ANGPTL4'ü indükler (a); tersine, beslenme ANGPTL 8'i indükleyerek, dolaşımdaki TG'yi depolama için WAT'a yönlendirmek üzere kalp ve iskelet kaslarındaki LPL'yi inhibe eden ANGPTL 8-ANGPTL 3 yolunu aktive eder (b) (Şekil 2.10) (Fu ve ark., 2015).



Şekil 2.10: ANGPTL3-4-8 modeli (Fu ve ark., 2015).

Bu modele göre ANGPTL 8, kalp ve iskelet kasındaki LPL aktivitesini inhibe etmek için endokrin bir şekilde ANGPTL 3'ü aktive ederken, hücre içi ve dolaşımdaki türleri içeren ANGPTL 4, WAT'daki LPL aktivitesini inhibe eder. Açlık ANGPTL 4'ü artırırken ANGPTL 8'i azaltır ve sonuç olarak WAT'ta LPL aktivitesi azalırken kaslarda artar ve bu nedenle TG oksidasyon için kaslara yönlendirilir. Tersine, gıda alımı ANGPTL 4 aktivitesi azalırken ANGPTL 8'i artırır ve sonuç olarak WAT'ta LPL aktivitesi artarken kaslarda azalır, böylece dolaşımdaki TG depolanmak üzere WAT'a yönlendirilir (Şekil 2.10) (Fu ve ark., 2015).

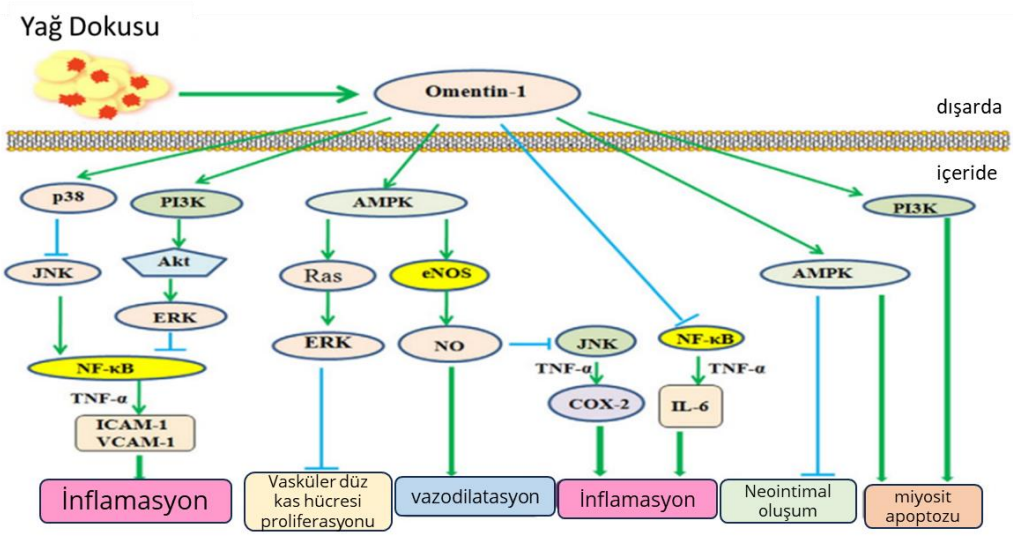
Eagle ve Robinson (1964) WAT'da aktinomisin kullanarak transkripsiyonu bloke etmenin açlık sırasında LPL aktivitesini artırdığını göstermiştir. Tutarlı bir şekilde, Bergö ve ark. (2002) adipoz LPL aktivitesini azaltmak için bir genin ifadesinin açılması gerektiğini göstermiştir. Şimdi, WAT LPL'yi inhibe eden bu varsayılan açlık kaynaklı proteinin ANGPTL 4 olduğu netleşmiştir. Ben-Zeev ve arkadaşları, çok çeşitli fare türlerini inceleyerek, ayrı genlerin yağ dokusunda ve kalpte LPL aktivitesini düzenlediğini öne sürmüştür. Daha da önemlisi, Olivecrona ve çalışma arkadaşları, yağ dokusuna benzer şekilde, transkripsiyona bağlı bir mekanizmanın kalp LPL aktivitesinin modüle edilmesinde rol oynadığını bulmuşlardır. Aktinomisin D enjeksiyonunu takiben, kalpteki yemek sonrası LPL aktivitesi artmıştır. Bu nedenle, beslenmenin postprandiyal kardiyak LPL aktivitesini inhibe eden bir proteini indüklediğini öne sürmüşlerdir. Beslenmeyle indüklendiği varsayılan bu proteinin olması muhtemeldir. (Ben-Zeev ve ark., 1983; Wu ve ark., 2007).

2.3.2. Omentin-1

Omentin 2005 yılında bir omental yağ cDNA kütüphanesinde tanımlanmıştır (Schäffler ve ark., 2005; Yang ve ark., 2006). İlk olarak bağırsak Paneth hücrelerinde intelektin-1 ve bağırsak laktoferrin reseptörü adıyla tanımlanmıştır (Komiya ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 2001). Ayrıca endotel hücrelerinde de tespit edilmiş ve endotelyal lektin olarak adlandırılmıştır (Lee ve ark., 2001). Omentin 313 amino asitten oluşur ve esas olarak visseral yağ dokusunda eksprese edilir. Daha spesifik olarak, subkutan yağ dokusundan ziyade visseral yağ stromal vasküler hücrelerinde eksprese edilir (Yang ve ark., 2006).

Omentin, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere 2 gen tarafından kodlanır ve birincisi dolaşımdaki ana formdur. Molekül ağırlığı 35 kDa olan hidrofilik bir protein olan omentin, subkutan yağ depolarında ve olgun adipositlerde az bulunur ve özellikle yağ depolarındaki stromal vasküler hücrelerden salgılanır. Endotel hücreleri, epikardiyal yağ, timus, ince bağırsak, kolon, etikülositler, yumurtalık, akciğerler ve plasenta gibi diğer dokularda da eksprese edilir (Schäffler ve ark., 2005; Yang ve ark., 2006).

Omentin AMPK'yı aktive eder, bu da endotelyal enflamasyonu azaltır. AMPK ayrıca vazodiletasyon etkisi olan ve Jun-N-terminal kinaz (JNK) sinyalini bloke eden endotelyal nitrik oksit sentazı (eNOS) da aktive eder. JNK, TNF-α aracılı siklooksijenaz-2 (COX2) indüksiyonu yoluyla inflamasyonu aktive eder. Dahası, omentin nükleer faktör κappa B (NF-κB) sinyal yolunu inhibe eder ve böylece inflamasyonu engeller. Obez durumda, daha şiddetli proinflamasyon ile ilişkili olan daha düşük bir omentin üretimi vardır. Omentinin antianjiyojenik etkisi, protein kinase B (Akt) ve NF-κB yolaklarını, inflamasyon ve anjiyogenezin kritik düzenleyicilerini inhibe etmek yoluyla gerçekleşir. Omentin, endotelyal nitrik oksit sentaz yoluyla nitrik oksit üretimini artırarak vazodiletasyona neden olur. Omentin hem AMPK hem de Akt bağımlı mekanizmalar yoluyla miyosit apoptozunu baskılayarak kalpteki akut iskemik hasarı iyileştiren bir adipokin olarak işlev görür. Ayrıca, omentinin arteriyel yaralanma sonrası yeni oluşumları azalttığı ve AMPK'ya bağlı mekanizmalar yoluyla vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu baskıladığı bulunmuştur (Şekil 2.11) (Tan ve ark., 2015).



Şekil 2.11: Omentinin vaskülatürdeki ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki rollerinin şematik sunumu (Tan ve ark., 2015).

Obezite, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki bağlantı, yağ dokusu için önemli bir salgı rolü olduğunu düşündürmektedir. Omentinin pleiotropik aktivitesi ve insülin duyarlılaştırıcı etkisi gösterilmiştir (Tsubaki ve ark., 2011; Bergmann ve Sypniewska, 2013; Svačina, 2020). Omentin "iyi" adipositokinlerden biri gibi görünmektedir ve gelecekte terapötik bir hedef olabileceği gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) potansiyel bir biyobelirteci de olabilir (Shibata ve ark., 2011). Plazma omentin seviyesi ve visseral yağ dokusundaki omentin mRNA ekspresyonu obez bireylerde azalmıştır (Barth ve ark., 2010). Dolaşımdaki omentin konsantrasyonları, BMI, bel çevresi ve dolaşımdaki leptin gibi obezite belirteçleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Obezite ve muhtemelen leptin omentin seviyelerini modüle edebilir (De Souza Batista ve ark., 2007). Sitticharoon ve ark. (2014) deri altı yağından elde edilen omentin ile obezitenin azalması ve insülin duyarlılığının artması arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışılan deneklerin bir grubunda açlık serum omentininin başlangıç seviyeleri BMI, CRP, insülin, LDL-kolesterol, trigliseritler ve leptin ile negatif korelasyon gösterirken, HDL-kolesterol ile pozitif korelasyon göstermektedir. Dolaşımdaki omentin seviyesinin azalması obezite ve tip 2 diyabet etiyopatogenezinde rol oynayabilir (Urbanová ve ark., 2014).

Son zamanlarda, geniş bir BMI ve insülin direnci aralığındaki ergen hastalarda serum omentin konsantrasyonları üzerine yapılan araştırmalarla, omentin-1'in vücut ağırlığı ve insülin direncini yansıtan beslenme belirteci olduğu öne sürülmektedir. Bulgular, omentinin vücut ağırlığının korunması ve iştahın düzenlenmesindeki varsayılan rolünü desteklemekte ve salgılanmasının vücut ağırlığına ve glikoz metabolizmasına uyarlandığını göstermektedir (Oswiecimska ve ark., 2015). Wilms ve arkadaşları, obez kadınlarda dayanıklılık eğitimine yanıt olarak adipokin artışının yanı sıra egzersiz performansı ile dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri arasında oldukça güçlü bir ilişki bulmuştur. Bulgular, omentin-1 düzenlemesi açısından bir iskelet kası-yağ dokusu çapraz etkileşimine işaret ediyor olabilir (Brunetti ve ark., 2011). Obezite, ortaya çıkan bir kardiyovasküler risk faktörü olmuştur. Omentinin kilo kaybındaki rollerinin daha fazla araştırılması önemli olacaktır(Tan ve ark., 2015).

Adipositokinler normal metabolik süreci değiştirebilir ve PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Orlik ve ark. (2014), PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlar

ile PKOS'lu olmayan kontrollerden oluşan bir kohortta omentini prospektif olarak değerlendirmiştir. Yaş eşleştirmeli kontrollerle karşılaştırıldığında, PKOS'lu obez olmayan kadınlarda serum omentini azalmıştır. PKOS'lu kadınlarda omentin seviyesi, vücut kitlesinden bağımsız olarak, PKOS'lu olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Orlik ve ark., 2014). Yağ kütlesi, PKOS'lu kadınlarda omentinin azalması için ana belirleyici faktör gibi görünmektedir (Guzel ve ark., 2014). PKOS'lu ve normal glukoz toleransı olan obez olmayan kadınlarda plazma omentin seviyeleri azalmıştır. PKOS durumunda yemek sonrası hiperinsülinemi ve hiperglisemi, omentin seviyelerinin düşmesine açlık değerlerinden daha fazla katkıda bulunmuştur. Artan androjen seviyeleri PKOS'lu kadınlarda omentin seviyelerinin düşmesine katkıda bulunmuştur (Choi ve ark., 2011).

PKOS insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir. Shaker ve ark. (2010) PKOS'lu hiperinsülinemik kadınlarda metforminin omentin, ghrelin ve diğer biyokimyasal ve klinik özellikler üzerindeki etkilerini üç ay içinde gözlemlemişlerdir. İnsülin, HOMA-IR ve HOMA β-hücre ile omentin oranlarında anlamlı bir artış olmuştur. Bu çalışmada sonuçlar, bu faktörlerin insülin duyarlılaştırıcılarla tedavi edilen PKOS veya obezite hastalarında insülin duyarlılığındaki iyileşmenin izlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu faktörlerin aynı tedavileri alan veya diğer insülin duyarlılaştırıcılarla ya da diyet ve egzersizle tedavi edilen diğer popülasyonlardaki rollerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Shaker ve ark., 2010).

Azalmış omentin, ateroskleroz gelişiminde önemli bir izin verici role sahip olabilir. PKOS'da obezite yaygın olduğundan, PKOS'lu hastalarda adipokin seviyelerinin değişmesi ve metabolik sendrom prevalansının artması beklenen bir durumdur. PKOS'da diğer KVH risk faktörlerinin (androjen fazlalığı) varlığı göz önüne alındığında, adipokin disfonksiyonu özellikle ciddi olabilir. PKOS'lu genç kadınlarda adipokin disfonksiyonunun anlaşılması ve tedavisi, genel popülasyonda KVH'nin önlenmesi için önemli bir bileşendir (Carmina, 2012).

2.3.3. Leptin

Obez (Ob) ya da Yunanca "ince" (leptos) anlamına gelen leptin (LEP) geni ilk olarak 1994 yılında klonlanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Friedman ve meslektaşları, 16-kDa

protein olan leptin ürününün adipositler tarafından salgılanan ve üreme, bağışıklık düzenlemesi ve diğer endokrin sistemler üzerindeki etkilerine ek olarak gıda alımını ve enerji harcamasını düzenleyen bir hormon olduğunu göstermiştir (Moschos ve ark., 2002; Sánchez-Margalet ve ark., 2010). Ob geninden yoksun fareler (ob/ob) aşırı derecede obezdir ve normal yavrularından üç kat daha ağırdır. Normal ve ob/ob farelere leptin enjeksiyonu gıda alımının azalmasına, kilo kaybına, fiziksel aktivitenin ve termojenezin artmasına neden olur (Zhang ve ark., 1994; Halaas ve ark., 1995).

Leptinin bu nedenle bir "adipostat" görevi gördüğü düşünülmektedir, çünkü dolaşımdaki seviyeler yağlanma derecesini yansıtır ve adipositlerden salınımı, gıda alımının bastırılmasını tetiklemek ve enerji harcamasını artırmak için beyne sinyal gönderir (Bjørbaek ve Kahn, 2004; Rosen ve Spiegelman, 2006).

Bu ilk çalışmalar, kilo kaybını kolaylaştırabilecek güçlü bir hormon ümidiyle yapılmış, ancak leptinin çoğunluk için çözüm olmayacağı kısa sürede anlaşılmış çünkü dolaşımdaki leptin seviyeleri aşırı kilolu ve obez popülasyonda zaten yüksek bulunmuştur (Considine ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). Düşen leptin seviyeleri, açlıkta enerji depolarının azaldığına dair mükemmel bir sinyal görevi görebilir, ancak obez durumda artan dolaşımdaki leptin, yağlanmaya karşı çok az koruma sağlar ve leptin direncinin gelişmesi daha fazla kilo alımını kolaylaştırır (Barr ve ark., 1997).

Leptin ve insülin duyarlılığı arasındaki kesin ilişki belirsizliğini korumaktadır; ancak son on yılda bazı ilerlemeler kaydedilmiştir. İnsülin ve leptin sinyalleri, vücuttaki besin ve enerji dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunan adipo-insular ekseni oluşturur. Leptin, insülinin leptin salınımını uyardığı negatif bir feedback döngüsünde insülin salınımını baskılar (Kieffer ve Habener, 2000). Belki de adipo-insular eksenin düzensizliği insülin direncinin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Leptin, glukoz metabolizması üzerinde olumlu, insülin benzeri etkiler gösterir ve tip 1 diyabet ve lipodistrofi sendromlarında hiperglisemiyi hafifletmek için potansiyel tedavi olarak düşünülmektedir, ancak leptinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olarak rolünün hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (Wang ve ark., 2010).

Leptin ve insülin lipid metabolizması üzerinde benzer genel etkilere sahiptir. Leptinin insülin salgılanmasını azaltan negatif geri besleme döngüsüne katıldığı, ancak aynı

zamanda insülin duyarlılığını artıran glikoz döngüsünü de uyardığı bilinmektedir (Knights ve ark., 2014). Leptin, yağ dokusu makrofajlarını TNFα, IL-6, IL-12 salgılamaları için uyardığı ve yağ dokusunda düşük dereceli enflamasyonu güçlendirdiği için pro-inflamatuar bir adipokin olarak kabul edilir (Iikuni ve ark., 2008). Leptinin pro-inflamatuar etki göstermesine rağmen, günümüzde jeneralize lipodistrofi hastalarında terapötik uygulaması vardır (Perry ve ark., 2016).

Enerji homeostazının düzenlenmesinde önemlidir ve üreme sistemleri üzerinde çeşitli şekillerde etkisi vardır. Leptinin obezitesi olan kadınlarda PKOS patogenezini etkilediği gözlenmiştir. Leptin ve yumurtalık fonksiyonu arasındaki düzenleyici olayların klinik ortamlarda kullanımı açısından değerlendirilmesi önemlidir. Literatürde yüksek leptin seviyelerinin oksidatif stres ile de ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Birçok çalışma, PKOS'lu kadınlarda oksidatif stres belirteçlerinin normal kadınlara kıyasla arttığını ve PKOS patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Leptin yaygın olarak yüksek oksidatif stres için bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve PKOS ile ilişkili olabilecek obezite durumunda sıklıkla artmaktadır. Literatür, PKOS'lu hastalarda leptin seviyesi arasındaki ilişkiye dair karışık sonuçlar ortaya koymaktadır (Anifandis ve ark., 2005).

Çalışmaların çok azı PKOS'lu hastaların leptin seviyelerinin kontrollere kıyasla arttığını göstermiştir. Bunun aksine, bazı çalışmalar PKOS'lu kadınlarda leptin seviyesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (Anifandis ve ark., 2005; Masjedi ve ark., 2019). Bir çalışma, foliküler sıvıdaki optimal leptin seviyesinin embriyo kalitesi, döllenme oranı, gebelik oranı ve başarılı canlı doğumlarla iyi bir korelasyona sahip olabileceğini göstermiştir Anifandis ve ark., 2005).

Leptin biyokimyasal ölçümünde kullanılan metodolojiler arasındaki farklılıklar, vaka ve kontrol seçimi, çalışma ortamlarındaki farklılıklar literatürde gösterilen tutarsız sonuçları açıklayabilir. PKOS'lu kadınlarda leptin düzeyinin kesin ilişkisinin belirlenmesi, PKOS tanısı için önemli bir biyobelirteç görevi görebileceğinden ve ayrıca PKOS'lu kadınların optimal tedavisine yardımcı olabileceğinden önemlidir (Seth ve ark., 2021).

2.4. PKOS ve Oksidatif Stres

PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyen ve üreme, metabolik ve psikolojik işlev bozukluğu ile ilişkili, halk sağlığı açısından önemli bir hastalıktır. PKOS'lu kadınlar genellikle hiperandrojenizm ve hirsutizm, oligo veya amenore ve yumurtlamama özelliklerine sahiptir. PKOS üzerine yapılan çalışmaların uzun bir geçmişi olmasına rağmen, etiyolojisi hala bilinmeyen PKOS'un patofizyolojisinde inflamatuar durum, endotel hasarı, oksidatif stres ve genetik mekanizmaların rolleri açıklanmıştır (Murri ve ark., 2013)

Oksidatif stres, genellikle serbest radikallerin üretimi ile vücudun bunların zararlı etkilerini DNA hasarına ve/veya hücre apoptozuna neden olan antioksidanlarla savunma yeteneği arasındaki dengesizliği tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Hücrelerin normal oksidasyon reaksiyonundaki bozukluklar ve serbest radikallerin ve peroksitlerin üretimi, hücreye zarar veren toksik etkilere neden olabilir. Oksidatif stresin etkileri, DNA hasarından apoptoz ve nekroza kadar hücre ölümünü tetikleyen bu değişikliklerin yüzdesine bağlıdır (Lennon ve ark., 1991).

Reaktif oksijen türleri (ROS), aerobik organizmalarda oksijen metabolizmasından türetilen bir molekül sınıfını temsil eder. Fizyolojik işlevi olan başlıca ROS'lar süperoksit anyonu ($O^{2-\bullet}$), hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2), organik hidroperoksit (ROOH), alkoksi ve peroksi radikalleri ($RO^{\bullet}$ ve $ROO^{\bullet}$), hipokloröz asit (HOCl) ve peroksinitrittir ($ONOO^-$) (Allen ve Tresini, 2000; Dröge, 2002). ROS üretimleri oldukça karmaşık antioksidan enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler tarafından kontrol edilmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon-S-transferaz (GST), Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve izositrat dehidrogenaz gibi önemli antioksidan enzimler ROS yayılımına, oksidatif strese ve doku hasarına karşı savunma yaparak hücre içinde kompartmanlara ayrılırlar (Al-Gubory ve ark., 2010). Enzimatik olmayan antioksidan sistemler, E, C ve A gibi vitaminleri içeren sistem, ROS'u doğrudan nötralize eden başlıca diyet antioksidanları arasındadır ve ROS'un yan etkilerine karşı önemli bir koruma kaynağı sağlar (Johnson ve ark., 2008).

Birçok araştırma, PKOS'lu hastalarda oksidatif stres belirteçlerinin normale kıyasla önemli ölçüde arttığını ve PKOS patogenezinin potansiyel bir indükleyicisi olarak kabul edildiğini ortaya koymuştur (Murri ve ark., 2013). PKOS, düşük dereceli inflamasyon ve yüksek inflamatuar sitokinlerle ilişkilidir. PKOS'da kronik düşük dereceli enflamasyon durumunu ele alan çalışmaların çoğu, dolaşımdaki CRP, TNFα, IL-6 ve IL-18 ölçümlerine odaklanmıştır (Kelly ve ark., 2001; Amato ve ark., 2003).

PKOS'lu hastalar sıklıkla aşırı vücut yağına ve merkezi yağlanmaya ve gösterilebilir insülin direncine sahiptir (Goodarzi ve ark., 2011; Murri ve ark., 2013). Doğum öncesi veya yaşamın erken dönemlerinde başlayan over ve/veya adrenal kaynaklı kronik androjen fazlalığından etkilenen kadınlarda abdominal yağlanma ve android obezite görülür (Escobar-Morreale ve Millán, 2007).

Abdominal yağlanma, diğer hastalık mekanizmalarının yanı sıra hipoadiponektinemi ve yağ dokusu disfonksiyonunu, lokal ve sistemik sitokin fazlalığını ve oksidatif stresi desteklemektedir (Murri ve ark., 2013). Dolayısıyla abdominal yağlanma, yumurtalıkların ve adrenallerin inflamatuar aracılara doğrudan yanıt vermesiyle veya insülin bu bezler tarafından androjen salgılanmasını kolaylaştırdığı için insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişmesiyle dolaylı olarak daha fazla androjen fazlalığını teşvik eder. Her iki durumda da abdominal yağlanma ile başlayan kısır döngü kapanır. PKOS'un metabolik komplikasyonları açısından klinik heterojenliği, androjen fazlalığı ve abdominal yağlanmanın, bu kısır döngüye göreceli katkılarındaki bireysel değişkenlikle açıklanabilir (Escobar-Morreale ve ark., 2005).

Artan veriler, obezitenin insanlarda oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Birçok çalışma, obezitede reaktif oksijen türlerinin veya oksidan ürünlerin seviyelerinin arttığını bildirmiştir (Dandona ve ark., 2001; Murri ve ark., 2013). Bu seviyeler kilo verme, kalori kısıtlaması ve antioksidanlar açısından zengin diyetlere yanıt olarak azalmaktadır (Vincent ve Taylor, 2005). Obezitede oksidatif strese katkıda bulunan olası faktörler arasında hiperglisemi, hiperlipemi, aşırı kilo taşımak için artan kas aktivitesi, hiperleptinemi, kronik inflamasyon ve yetersiz antioksidan savunma yer almaktadır (Vincent ve Taylor, 2005). Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve oksidatif stres insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Oksidatif stres, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını bozar ve pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltır (Takeda ve ark.,

2005). Son çalışmalar, strese duyarlı hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunun hem in vitro olarak insülin direnci, hem de bozulmuş insülin sekresyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Buna ek olarak, antioksidan tedaviler insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda insülin duyarlılığını artırabilir (Evans ve ark., 2003; Gao ve ark., 2010; Masharani ve ark., 2010).

PKOS'un patogenezi karmaşıktır ve altında yatan nedenlerin temel belirsizliğini korumaktadır. Androjen fazlalığı, abdominal adipozite, insülin direnci ve obezite dahil olmak üzere PKOS'nin çeşitli özellikleri ve ilişkileri, bu metabolik anormallikleri karşılıklı olarak kötüleştirebilecek lokal ve sistemik oksidatif stresin gelişmesine katkıda bulunabilir (Vincent ve Taylor, 2005; Liu S. ve ark., 2010).

2.5. PKOS ve Sitokinlerin İlişkisi

Sitokinler, belirli immün hücre tipleri tarafından sentezlenen ve diğer hücreler üzerinde büyük etkisi olan sinyal proteinleridir. Yumurtalıkta lökositler, oositler ve foliküler hücreler tarafından salgılanır (Sirotkin, 2011). Bu sinyal moleküllerinin ovaryumda sentezlenmesi, ovaryum fonksiyonunun düzenlenmesinde hem parakrin hem de otokrin olarak işlev görebilecekleri anlamına gelir (Richards ve Pangas, 2010; Qiao ve Feng, 2011). Kanıtlar, sitokinlerin foliküler sıvıda bulunduğunu ve bunun yardımcı üreme teknolojisi, oosit kalitesi ve embriyo gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Niu ve ark., 2017).

PKOS pro-inflamatuar bir durum olarak kabul edilir. Bu inflamatuar durum kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir (Vgontzas ve ark., 2003). Raporlar PKOS hastalarında inflamasyonu teşvik eden bazı sitokinlerin ekspresyonunun arttığını göstermektedir (González, 2012; Zhang ve ark., 2014). İnflamasyon obezite, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve diyabet ile bağlantılıdır (Osborn ve Olefsky, 2012). Bunlar PKOS'un metabolik yönleridir. Bu nedenle, PKOS'lu kadınların sitokin seviyelerinde bir değişiklik vardır. İnflamasyon ve PKOS ile ilgili çalışmalar çok azdır. Aralarındaki ilişkiye odaklanmak, inflamatuar belirteçler ve PKOS etkileşimini keşfetmeye yardımcı olur (Vural ve ark., 2010).

İnflamatuar belirteçlerin seviyelerindeki denge, yumurtalık fonksiyonunun sürdürülmesi için önemlidir. Çalışmalar, anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinlerin eşit olmayan

seviyelerinin yumurtalık disfonksiyonuna, değişen steroidogeneze ve bozulmuş foliküler olgunlaşmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Vural ve ark., 2010). TNF-α, çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkileri olan bir sitokindir. İnflamatuar yanıtların önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır ve bazı inflamatuar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (Bradley, 2008).

2.5.1. İnterlökin-6

IL-6, fibroblastlar, monositler, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler, overin granüloza hücreleri, endometriyumun stromal hücreleri ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücre türleri tarafından üretilen pleiotropik bir sinyal molekülüdür (Balkwill ve Mantovani, 2001; Nilsson ve ark., 2005). Gonadal steroidlerin salgılanmasını, implantasyonu, korpus luteumun işlevini ve embriyonun gelişimini düzenler. IL-6'nın aktivitesi TNFα, interferon-γ ve IL-1 gibi inflamasyonu teşvik eden bazı moleküller tarafından indüklenir (Adashi, 1990). Sanguinete ve ark. (2017) IL-6'nın yumurtalık kanserindeki rolüne işaret etmektedir. IL-6, enflamasyon, anjiyogenez ve yumurtalıktaki tümörlerin infiltrasyonunda diğer sinyal moleküllerinin oluşumunu indükler. Ayrıca, malign hücrelerdeki IL-6'nın kötü prognozla ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar serum ve foliküler sıvıda IL-6'nın upregülasyonunu göstermektedir (Bersinger ve ark., 2014). Overdeki anjiyogenezde yüksek IL-6 seviyeleri teka hücrelerinde, vaskülarizasyonu indükleyebilir (Díaz ve ark., 2015). Önceki çalışmalar ovaryan hiperstimülasyon sendromunda (OHSS) serum IL-6'nın yükseldiğini göstermektedir (Abramov ve ark., 1996).

Tarkun ve ark. (2006) zayıf PKOS olgularında daha yüksek serum IL-6 seviyeleri gözlendiğini belirtmektedir. Zayıf PKOS deneklerindeki bu yüksek seviyeler IR'ye yol açabilir. González ve ark. (2012) obez PKOS hastalarında daha yüksek IL-6 ekspresyonu gözlendiğini, dolayısıyla obez koşullarda androjenin PKOS hastalarında bir immün yanıt ortaya çıkardığı sonucuna varmıştır. Bir çalışma, infertil PKOS kadınlarının kontrollere göre daha yüksek IL-6 konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermektedir. Üreme sorunlarında rol oynadığından, diğer üreme sorunları riskini bilmek için PKOS hastalarında seviyelerin izlenmesi gereklidir (Samy ve ark., 2009).

2.5.2. Tümör Nekroz Faktör-α

Yapısal olarak TNF-α, 157 amino asitten oluşan bir homotrimer proteindir (Horiuchi ve ark., 2010). Pleiotropik sinyal molekülü TNF-α, nötrositler, aktive makrofajlar ve yumurtalıklardaki fibroblastlar ve endotelyal hücreler tarafından doğal olarak üretilir (Vassalli, 1992). İşlevsel olarak diğer sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere bir dizi çeşitli inflamatuar molekülü tetiklediği bilinmektedir (Jang ve ark., 2021).

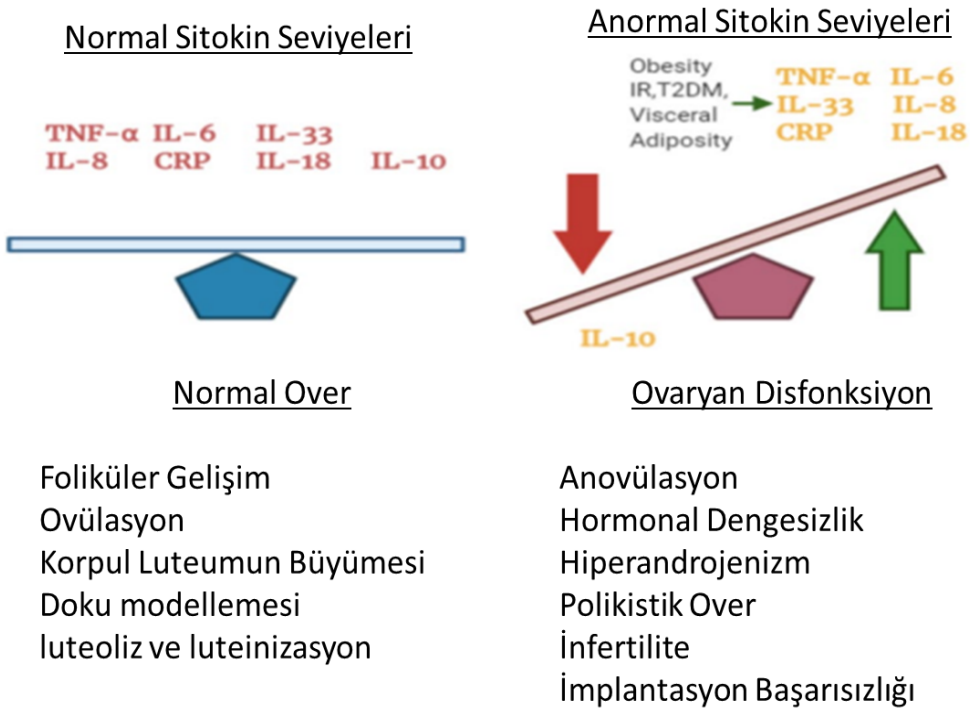
Bu sitokin, ovülasyon sırasında sığır ve insan foliküler sıvıda tespit edilir (Zolti ve ark., 1990; Veldhuis ve ark., 1991; Wang ve ark., 1992). Ayrıca teka hücreleri, oositler ve granüloza hücrelerinde saptanmıştır (Emoto ve Baird, 1988; Roby ve Terranova, 1990; Veldhuis ve ark., 1991). Bir çalışma, TNF-α'nın LH ile uyarılan androjen üretimini bloke ettiği, teka hücrelerinde progesteron sentezini artırdığı ve granüloza hücrelerde FSH ile uyarılan aromataz sürecini bloke ettiği için foliküler atrezide rol oynadığını ortaya koymaktadır (Andreani ve ark., 1991). Kaipia ve ark. (1996) TNF-α'nın sıçan ovaryumunda foliküllerin apoptozunu indüklediğini öne sürmektedir. Buna karşın Soboloff ve ark. (2001) foliküler gelişimin geç evrelerinde foliküllerin gelişimini sürdürmek için hücre canlı kalma faktörlerini artırabileceğini bildirmektedir.

TNF-α metastaz, anjiyogenez ve invazyona dahil olarak yumurtalık kanserine katkıda bulunur (Szlosarek ve ark., 2007; Sethi ve ark., 2008). TNF-α'nın yüksek profili, tümör hücreleri ve tümörle ilişkili makrofajlar tarafından salgılanarak tümörigenez ve anjiyogenez aktivitesini artırmaktadır (Balkwill, 2006, 2009). TNF-α'nın yumurtalık dokularında ve yumurtalık kanseri hastalarının foliküler sıvısında aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir (Szlosarek ve ark., 2006). Epitelyal yumurtalık kanseri olgularında anormal TNF-α konsantrasyonu bulunmuştur (Daraï ve ark., 2003; Dobrzycka ve ark., 2009). TNF-α, insülin reseptörünün tirozin kinaz fosforilasyonunu bloke ederek obezite ile ilişkili IR'de rol oynar (Hotamisligil ve ark., 1994). Ayrıca, Glukoz taşıyıcı tip-4'ün (GLUT-4) aktivitesini azaltarak glukoz taşınmasını etkiler (Stephens ve Pekala, 1991). Bu sitokin PKOS hastalarında IR ve obeziteye katkıda bulunur. Çalışmalar TNF-α ile hiperandrojenizm arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Rojas ve ark., 2014).

Sıçanlarda yapılan in vivo deneyler, PKOS'lu kadınlarda fazla miktarda testosteronun TNF-α sentezini artırdığı, bunun da östradiol seviyelerinde düşüşe katkıda bulunduğu ve

androstenedionu hızlandırdığı sonucuna varmaktadır (Figueroa ve ark., 2012). PKOS'lu kadınlar sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TNF-α konsantrasyonuna sahiptir. Thathapudi ve ark. (2014) ve Gao ve ark. (2016) PKOS hastalarında serum TNF-α seviyelerindeki yükselmenin BMI ile ilişkili olmadığını ancak IR ile ilişkili olabileceğini ve androjen üretimini artırdığını öne sürmektedir. Amato ve ark. (2003) PKOS'lu kadınlarda (infertil), foliküler sıvıdaki TNF-α ekspresyonunun serumdaki seviyelerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum, PKOS'lu kadınlarda immün mikro-çevrenin varlığına işaret etmektedir. TNF-α seviyelerinin izlenmesi, PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom riskinin tahmin edilmesine yardımcı olabilir (Abraham Gnanadass ve ark., 2021).

İnflamatuvar belirteçlerin seviyelerindeki denge, yumurtalık fonksiyonunun sürdürülmesi için önemlidir. Çalışmalar, anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinlerin eşit olmayan seviyelerinin yumurtalık disfonksiyonuna, değişen steroidogeneze ve bozulmuş foliküler olgunlaşmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Şekil 2.12) (Abraham Gnanadass ve ark., 2021).

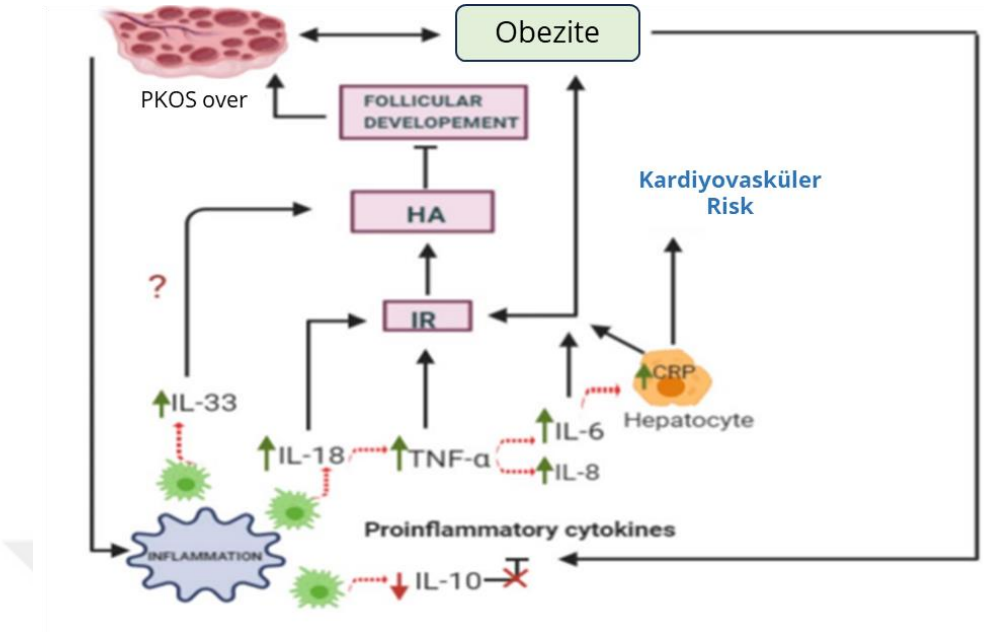


Şekil 2.12: Normal over ve PKOS overinde inflamatuar belirteçlerin seviyeleri. İnflamasyonu teşvik eden sitokinlerin ekspresyonu artarken, anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu azalır (Abraham Gnanadass ve ark., 2021).

2.5.3. C-reaktif Protein

CRP, TNF-α ve IL-6 gibi inflamasyonu teşvik eden moleküllerin tetiklemesi altında karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. İnflamasyon için en güçlü prognostik faktör olarak kabul edilir (Duleba ve Dokras, 2012). CRP, doku hasarı ve inflamasyonun tetiklemesiyle kan dolaşımına salınır. Kolon kanseri ve kardiyovasküler hastalıklarda daha yüksek CRP konsantrasyonu bulunmuştur (Erlinger ve ark., 2004). CRP'nin anormal seviyeleri, hayvanlarda kanserin ilerlemesinde rol oynadığı ve periton sıvısında kanserin ilerlemesinde hayati bir rol oynadığı için yumurtalık karsinogeneziyle ilgili olan bir inflamasyon belirtecidir (Jonjić ve ark., 1992; Lin ve ark., 2001; Coussens ve Werb, 2002). Tümörlerin büyümesini teşvik eder (O'Byrne ve Dalgleish, 2001; Philip ve ark., 2004). Yumurtalık kanseri hastalarında daha yüksek serum CRP profili gözlenmiştir (McSorley ve ark., 2007; Hefler ve ark., 2008). Dobrzycka ve ark. (2013) epitelyum yumurtalık kanseri hastalarında yüksek CRP seviyeleri görüldüğünü ifade etmektedir

CRP sistemik inflamasyon için bir belirleyicidir ve PKOS durumunda artmaktadır (Kelly ve ark., 2001; Engin-Üstün ve ark., 2009). PKOS hastalarında daha yüksek CRP konsantrasyonu, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler bozukluklara yakalanma şansını artırabilir (Lakhani ve ark., 2009; Cakal ve ark., 2011). CRP seviyelerinin sürekli olarak yükselmesi, PKOS'lu kadınlarda enflamasyona neden olarak tip 2 diyabet riskine yol açmaktadır (Festa ve ark., 2000; Engeli ve ark., 2003). Bir çalışma, PKOS'lu bireylerde (hem obez hem de obez olmayan) yüksek CRP seviyelerinin gözlendiğini ve bunun PKOS'lu bireylerde kardiyovasküler riske katkıda bulunduğunu ima etmektedir (Elci ve ark., 2016). Escobar-Morreale ve ark. (2011) PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak daha yüksek CRP seviyeleri bulunduğu bildirmiştir. Daha önce yapılan bir araştırma, özellikle daha yüksek CRP seviyelerine sahip obez PKOS kadınlarının dislipidemiye oldukça duyarlı olduğunu göstermektedir (Fathi, 2018). Neelaveni ve ark. (2016) yüksek CRP seviyelerinin PKOS'lu bireylerde endotel fonksiyonunu azalttığını ifade etmektedirler. Önemli bir kardiyovasküler belirteç olduğundan, PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini öngörmeye yardımcı olabilir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: PKOS ve inflamatuar belirteçler arasındaki bağlantı (Abraham Gnanadass ve ark., 2021)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hasta ve sağlıklı gönüllülerin; biyokimya parametreleri ve serum ANGPTL 3, ANGPTL 4, ANGPTL 8, Leptin, Omentin-1, TNF-α ve IL-6 düzeyleri Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kitler +4 ºC' de buzdolabında saklandı.

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan (Etik Kurul Kodu: 2011-KAEK-2) bilimsel araştırma izni alındı (01.10.2021 ve 2021/11).

Hasta Grubu

Kasım 2021-Mart 2023 tarihleri arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (19-44 yaş), Rotterdam Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanısı alan ve vücut kitle indeksi (BMI) gruplarına uygun 30 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi.

Rotterdam Kriterlerinden en az ikisine sahip olanlara PKOS tanısı konuldu;
1. Oligomenore (35 günden uzun süren sikluslar) veya amenore (son 6 ayda <2 adet adet döngüsü),
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm,
3. Ultrasonografide yumurtalıkların polikistik görünümü.

Dışlanma Kriterleri: Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi veya virilizasyon gibi diğer hiperandrojenizm hastaları, son bir ayda bilinen herhangi bir aktif enfeksiyon geçirme öyküsü olan veya herhangi bir otoimmün, inflamatuar, metabolik, kardiyovasküler, hepatorenal, malign hastalığa sahip, menapoz, gebelik durumları, son iki ayda kortikosteroid, immünsupresan, anti-hiperlipidemik, anti-hipertansif, anti-hiperglisemik ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya alınmadı.

Kontrol Grubu

Kasım 2021-Mart 2023 tarihleri arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (19-44 yaş) sağlıklı, düzenli menstrüel siklusları

bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses) ve vücut kitle indeksi hasta grubu ile uyumlu 30 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı.

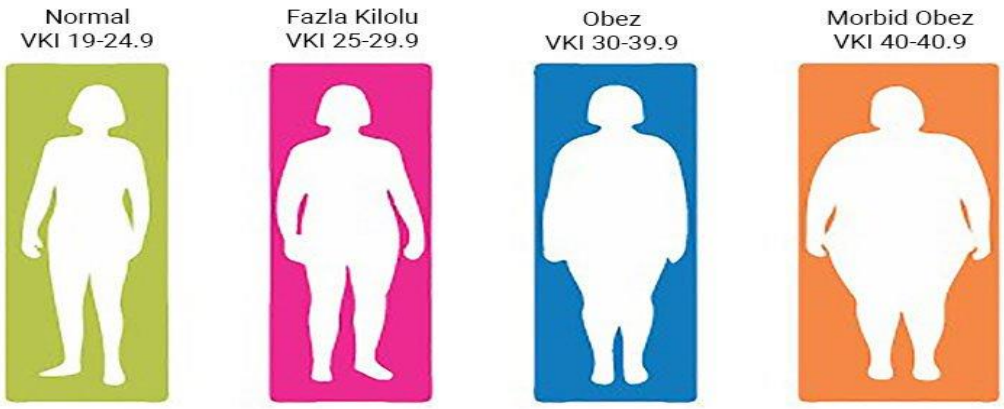
BMI'ya Göre Grupların Belirlenmesi

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontroller Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre oluşturuldu. DSÖ Kriterlerine göre;

BMI ≤19 kg/m^2: Zayıf kilolu
BMI 19-24.9 kg/m^2: Normal kilolu
BMI 25-29.9 kg/m^2: Hafif kilolu
BMI 30-39.9 kg/m^2: Obez
BMI ≥ 40 kg/m^2: Morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 3.1) (Gülcan ve Özkan, 2006).
Bu çalışmada aşağıdaki dağılımla gruplar ve kişi sayıları oluşturulmuştur (Tablo 3.1). Ayrıca PKOS grubu kendi içinde obez ve obez olmayan (normal kilolu+hafif kilolu) grup olarak 2'ye ayrıldı ve karşılaştırıldı.

Tablo 3.1: BMI'ya göre grupların dağılımı

	Obez Olmayan (<29.9 kg/m^2)		Obez (30-39.9 kg/m^2)
	Normal Kilolu (<24.9 kg/m^2)	Hafif Kilolu (25-29.9 kg/m^2)	
PKOS	10	10	10
KONTROL	10	10	10



Şekil 3.1: DSÖ'ye göre BMI sınıflandırması (https://mehtaperturk.com/obezite-nedir/ Erişim tarihi: 01.06.2023)

Örneklerin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmada yer alan her bir bireyden erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış adetin 2-5. günlerinde) 10 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Biyokimyasal analizler için antikoagülan madde içermeyen jelli kırmızı kapaklı tüplere aktarıldı. HbA1C ölçümü için K2 EDTA'lı mor kapaklı tüplere örnekler alındı. Jelli kırmızı kapaklı tüpler 3400 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve -80 ºC'de derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal Analizler

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimyasal parametreleri numune alınma gününde otoanalizörlerde Roche kitleri kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar kaydedildi.

Bu parametreler; açlık glukozu HOMA-IR, CRP, HbA1C, ALT, AST, GGT, Total Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid Otoanalizör Roche Cobas 6000 (Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) cihazında ölçüldü. İnsülin, TSH, T3 ve T4 ise Otoanalizör Roche Cobas E411 (Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) cihazında ölçülmüştür.

ELİSA yöntemiyle çalışılan parametreler (ANGPTL 3, ANGPTL 4, ANGPTL 8, Leptin, Omentin-1, TNF-α ve IL-6) için, eppendorf tüplerde bulunan serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80^{0}C derecede saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilip çalışıldı.

BMI ve Yağ-Kas Dağılımın Hesaplanması

Gönüllülerin ilk başvurusunda 10 saat açlık sonrası boy (m), kilo (kg), yağ (kg), kas (kg) ve su (kg) değerleri TANITA BC-601 cihazı ile ölçülerek hesaplandı. Vücut Kitle İndeksi değeri kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Bel çevresi; umblikus hizası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel/kalça oranları hesaplandı.

İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direncinin belirlenmesinde, HOMA-IR, açlık plazma glukoz/açlık plazma insülin oranı kullanıldı.

HOMA-IR: [Açlık Plazma İnsülin (mIU/ml) x Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)/405] formülü ile hesaplandı. 2,5 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

Kullanılan Cihazlar

•TANITA BC-601 cihazı (Tokyo, Japonya)
•Masa üstü santrifüj (NF 800 R, Nüve, Türkiye)
•+4 ºC Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)
•-80 ºC Derin dondurucu
•Ayarlanabilir otomatik pipet seti (Brand Micropipette) (10-100 µL, 20-200 µL)
•Tekrarlı Dispenser (30-300 µL) (CLP, ABD)
•ELISA okuyucu (RT-2100C, Rayto, Çin)
•ELISA mikroplate yıkayıcı (RT-3100, Rayto, Çin)
•Otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)
•Otoanalizör (Roche Cobas E411 Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)
•Otoanalizör (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA)

Kullanılan Sarf Malzemeler

•10-100 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl'lik pipet uçları (CLP, ABD)
•1.5 ml'lik Eppendorf mikro tüpler (ISOLAB, Almanya)
•Jelli vakumlu düz tüpler (VACUTEST, İtalya)
• K2 EDTA'lı mor kapaklı tüp (BD Vacuteiner, ABD)

Kullanılan Kitler

•BT LAB Human ANGPTL 3 Elisa Kit (China)
•BT LAB Human ANGPTL 4 Elisa Kit (China)
•BT LAB Human ANGPTL 8 Elisa Kit (China)
•BT LAB Human Leptin Elisa Kit (China)
•BT LAB Human TNFα Elisa Kit (China)
•BT LAB Human Omentin1 Elisa Kit (China)
•BT LAB Human IL-6 Elisa Kit (China)

ELİSA Ölçüm Prosedürü

Standartların hazırlanması:

Hazırlık aşamasında önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. 6 standart için üzerinde konsantrasyonu yazılan eppendorf tüpler hazırlanır. Bütün tüplere 120 µl standart seyreltici eklenir. Standart No.5 tüpüne Orijinal Standarttan 120 µl konulur. Böylece Orijinal Standart 1:2 oranında seyreltilmiş olur. Standart No.5 tüpüne pipetaj yapilerak homojen bir karışım oluşması sağlanır ve bu tüpten 120 µl Standart No.4 tüpüne aktarılır. Seri dilüsyon yapılarak diğer standartlar hazırlanır. Standart No.0 tüpüne Orijinal Standarttan hiç konulmaz içerisinde sadece 120 µl standart seyreltici bulunur (Tablo 3.2). Kalan çözeltiler bir ay içinde kullanılmak üzere -20°C'de donduruldu.

Standart solüsyonların seyreltilmesi aşağıdaki gibidir:

Tablo 3.2: Standart solüsyonların seyreltilmesi

Standart No.5	120µl Orijinal Standart + 120µl Standart Seyreltici
Standart No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standart Seyreltici
Standart No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standart Seyreltici
Standart No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standart Seyreltici
Standart No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standart Seyreltici
Standart No.0	120µl Standart Seyreltici

ANGPTL 3 Standart Konsantrasyon (ng/dl): 640, 320, 160, 80, 40, 0
ANGPTL 4 Standart Konsantrasyon (ng/ml): 400, 200, 100, 50, 25, 0
ANGPTL 8 Standart Konsantrasyon (ng/ml): 1200, 600, 300, 150, 75, 0
Omentin-1 Standart Konsantrasyon (ng/ml): 800, 400, 200, 100, 50, 0
Leptin Standart Konsantrasyon (ng/dl): 640, 320, 160, 80, 40, 0
Tnf α Standart Konsantrasyon (ng/l): 480, 240, 120, 60, 30, 0
IL-6 Standart Konsantrasyon (ng/l): 320, 160, 80, 40, 20, 0

Wash Buffer (yıkama solüsyonu) hazırlanması:

20 ml yıkama tamponu konsantresini 25 kat deiyonize veya distile su ile seyreltip 500 ml yıkama tamponu elde edilir. Eğer konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen çözülene kadar hafifçe karıştırılır.

Analiz Prosedürü:

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara uygun şekilde hazırlandı ve kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleşti.
2. Test için gerekli şerit ve kuyucuk sayısını belirlendi ve şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler ise 2-8°C'de saklanmak üzere kaldırıldı.
3. İlk 6 kuyucuğa sırasıyla 0, 1, 2, 3, 4, ve 5 nolu standartlardan 50µl standart eklendi. Standart kuyucuğuna antikor eklenmedi çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içermektedir.
4. Örnek kuyucuklarına 4µl örnek serumu eklendi ve ardından örnek kuyucuklarına 10µl biyotinlenmiş antikor eklendi, ardından hem örnek kuyucuklarına hemde standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi (Boş kontrol kuyucuğuna yani 0. Standarta eklenmedi). İyice karıştırılıp plaka ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Kapatıcıyı çıkarıp plaka yıkama tamponuyla her kuyucuğa 300ul olacak şekilde 5 kez otomatik yıkama cihazında yıkandı. Plaka kağıt havlu üzerine kurulandı.
6. Her bir kuyucuğa 50ul substrat çözeltisi A eklendi ve ardından her bir kuyucuğa 50ul substrat çözeltisi B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. 10 dk sonunda mavi renk oluştu.
7. Her bir kuyucuğa 50ul Durdurma Solüsyonu eklendi ve oluşan mavi renk hemen sarıya döndü.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış ChemWell 2910 marka mikroplaka okuyucu (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) kullanarak her bir kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki kıyaslama, normal dağılım gösterenler Student T testiyle, normal dağılım göstermeyenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

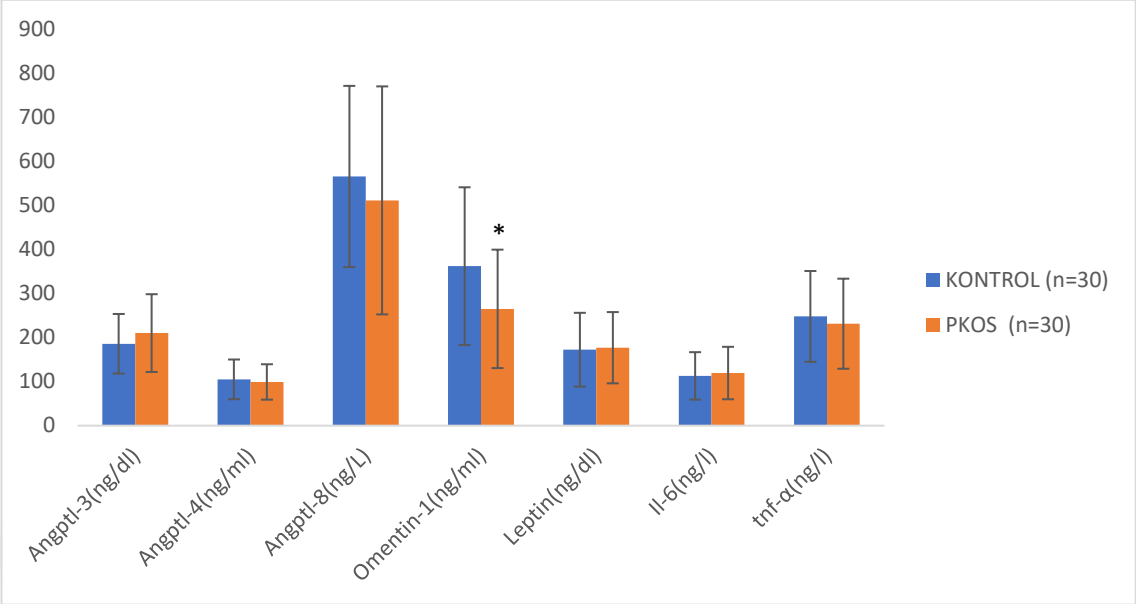
4.BULGULAR

Öncelikle kontrol PKOS genel karşılaştırılma (n=30) yapıldı. Sonra sırasıyla normal kilolu (n=10), hafif kilolu (n=10) ve obez bireyler (n=10) karşılaştırıldı. En son olarak obez olmayan PKOS (n=20) ve obez PKOS (n=10) grubu karşılaştırıldı.

PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında: PKOS grubunun bel/kalça, CRP, ALT, AST, TSH, T_3 ve T_4 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,05$, sırasıyla) (Tablo 4.1). PKOS grubunun Omentin-1 seviyesi kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1: PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur (Ns: istatistiksel anlamsızlık).

	KONTROL (n=30)	**PKOS (n=30)**	**p değeri**
Yaş	29.17 ± 8.91	25.5 ± 4.53	Ns
BMI (kg/cm^2)	27.09 ± 5.15	28.08 ± 4.86	Ns
Bel/Kalça	0.81 ± 0.08	0.87 ± 0.07	p<0,01
Vücut Yağ (kg)	25.19 ± 9.28	26.74 ± 8.86	Ns
Vücut Su (kg)	34.27 ± 4.46	34.54 ± 3.96	Ns
Vücut Kas (kg)	43.74 ± 5.34	43.94 ± 4.67	Ns
Açlık Glukozu (mg/dl)	90.45 ± 7.3	91.83 ± 19.17	Ns
HOMA-IR	2.79 ± 1.8	3.28 ± 1.94	Ns
CRP (mg/l)	1.83 ± 2.01	4.21 ± 3.59	p<0,001
Açlık İnsülin (mIU/ml)	12.27 ± 7.32	14.04 ± 5.7	Ns
HbA1C %	5.43 ± 0.45	5.43 ± 0.83	Ns
ALT (U/l)	13.6 ± 6.3	19.93 ± 11.67	p<0,05
AST (U/l)	14.8 ± 3.65	21.57 ± 9.99	p<0,001
GGT (U/l)	13.47 ± 7.5	17.03 ± 11.04	Ns
Total Kolesterol (mg/dl)	168.47 ± 32.01	173.65 ± 35.4	Ns
LDL (mg/dl)	108.38 ± 25.79	107.71 ± 30.8	Ns
HDL (mg/dl)	51.05 ± 14.28	49.53 ± 11.95	Ns
Trigliserid (mg/dl)	122.59 ± 77.47	127.66 ± 45.86	Ns
TSH (mIU/l)	1.89 ± 1.23	2.36 ± 1.2	p<0,05
T_3 (ng/l)	3.01 ± 0.38	3.43 ± 0.36	p<0,001
T_4 (ng/dl)	1.15 ± 0.18	1.25 ± 0.14	p<0,05
Angptl-3 (ng/dl)	185.89 ± 67.59	210.11 ± 88.24	Ns
Angptl-4 (ng/ml)	105.1 ± 45.01	99.2 ± 40.15	Ns
Angptl-8 (ng/l)	565.59 ± 205.6	511.29 ± 258.71	Ns
Omentin-1 (ng/ml)	361.93 ± 179.07	265.11 ± 134.39	p<0,05
Leptin (ng/dl)	172.38 ± 83.73	176.92 ± 80.85	Ns
Il-6 (ng/l)	112.99 ± 53.81	119.43 ± 59.5	Ns
TNF-α (ng/l)	247.98 ± 103.05	231.33 ± 102.23	Ns



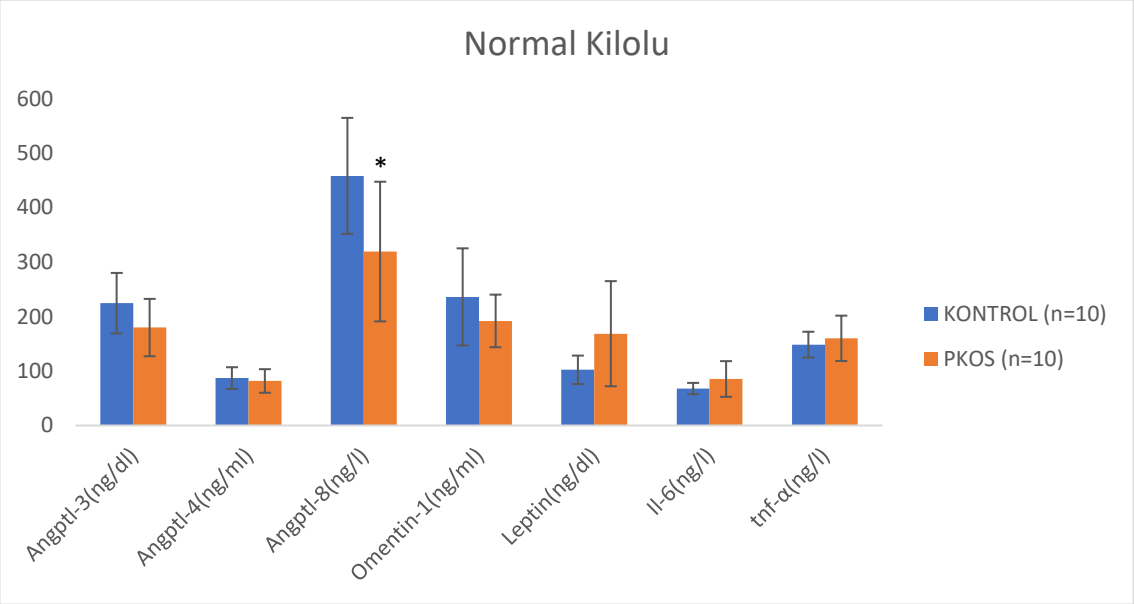
Şekil 4.1: PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri (*: p<0.05 kontrol grubuna göre)

Normal kilolu PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında: Normal kilolu PKOS grubunun bel/kalça, HOMA-IR, CRP, İnsülin, ALT, AST ve Trigliserid seviyelerinin normal kilolu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,01, p<0,05, p<0,001, p<0,01, p<0,05, p<0,05, p<0,05, sırasıyla) (Tablo 4.2). Normal kilolu PKOS grubunun ANGPTL 8 seviyesi normal kilolu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p<0,01) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.2: Normal Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur (Ns: istatistiksel anlamsızlık).

	Normal Kilolu		
	KONTROL (n=10)	**PKOS (n=10)**	**p değeri**
Yaş	23.7 ± 5.25	23.5 ± 4.38	Ns
BMI (kg/cm^2)	21.22 ± 2.11	22.94 ± 1.56	Ns
Bel/Kalça	0.75 ± 0.04	0.83 ± 0.07	p<0,01
Vücut Yağ (kg)	15.14 ± 5.28	18.5 ± 4.61	Ns
Vücut Su (kg)	29.99 ± 2.6	30.52 ± 1.62	Ns
Vücut Kas (kg)	38.6 ± 3.2	39.16 ± 1.99	Ns
Açlık Glukozu (mg/dl)	92.11 ± 5.77	87.13 ± 5.72	Ns
HOMA-IR	1.81 ± 0.59	3.04 ± 1.22	p<0,05
CRP (mg/l)	0.38 ± 0.18	3.44 ± 1.88	p<0,001
Açlık İnsülin (mIU/ml)	7.87 ± 2.29	14.15 ± 5.74	p<0,01
HbA1C %	5.32 ± 0.29	5.21 ± 0.28	Ns
ALT (U/l)	10.8 ± 4.26	17 ± 8.88	p<0,05

AST (U/l)	14.6 ± 4.01	20.9 ± 8.27	p<0,05
GGT (U/l)	10.3 ± 3.59	12.5 ± 5.54	Ns
Total Kolesterol (mg/dl)	158.11 ± 21.7	166.59 ± 39.99	Ns
LDL (mg/dl)	99.26 ± 17.08	100.57 ± 36.19	Ns
HDL (mg/dl)	56.74 ± 11.04	54.61 ± 10.18	Ns
Trigliserid (mg/dl)	73.07 ± 28.87	107.93 ± 32.87	p<0,05
TSH (mIU/l)	1.62 ± 0.76	2.29 ± 1.26	Ns
T_3 (ng/l)	3.31 ± 0.31	3.39 ± 0.33	Ns
T_4 (ng/dl)	1.33 ± 0.11	1.24 ± 0.15	Ns
Angptl-3 (ng/dl)	224.55 ± 55.49	179.77 ± 52.64	Ns
Angptl-4 (ng/ml)	87.06 ± 19.95	81.74 ± 21.66	Ns
Angptl-8 (ng/l)	458.11 ± 106.46	319.27 ± 128.14	p<0,01
Omentin-1 (ng/ml)	236.06 ± 89.15	191.96 ± 48.29	Ns
Leptin (ng/dl)	102.25 ± 26.12	168.52 ± 96.47	Ns
Il-6 (ng/l)	67.87 ± 10.38	85.4 ± 32.75	Ns
TNF-α (ng/l)	148.46 ± 23.67	159.99 ± 41.66	Ns



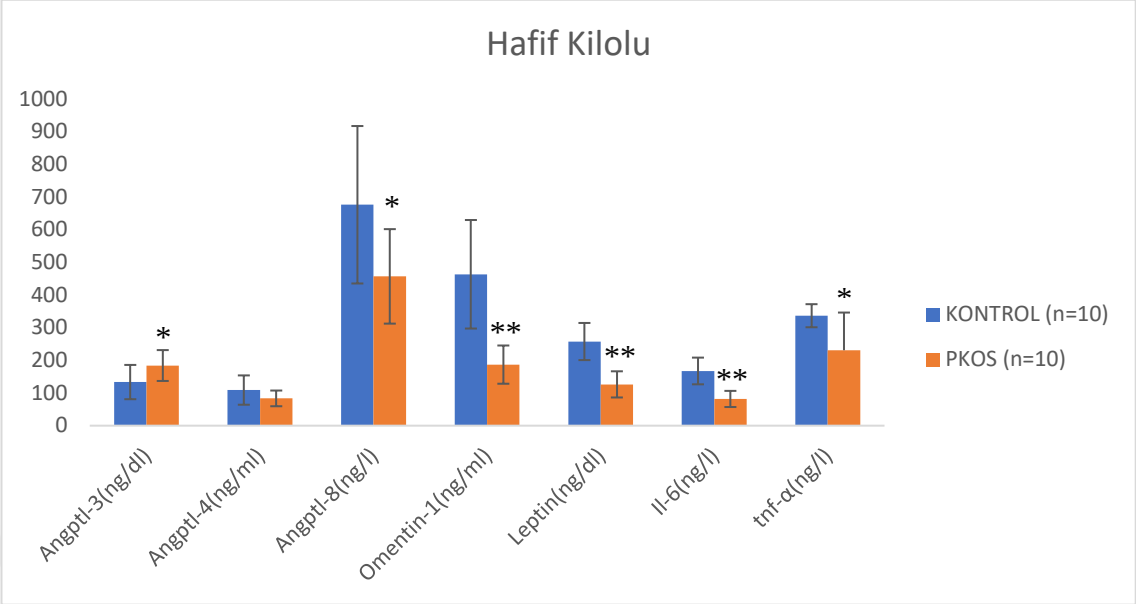
Şekil 4.2: Normal Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri (*: p<0.01 kontrol grubuna göre)

Hafif kilolu PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; Hafif kilolu PKOS grubunun bel/kalça, CRP, GGT, Trigliserid, T3 ve T4 seviyelerinin hafif kilolu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu; HDL seviyesinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p<0,05, p<0,001, p<0,01, p<0,05, p<0,001, p<0,05, sırasıyla) (Tablo 4.3). Hafif kilolu PKOS grubunun ANGPTL 3 seviyelerinin hafif kilolu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

olduğu; ANGPTL 8, Omentin-1, Leptin, IL-6 ve TNF-α seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$ sırasıyla) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Tablo 4.3: Hafif Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur (Ns: istatistiksel anlamsızlık).

	Hafif Kilolu		
	KONTROL (n=10)	**PKOS (n=10)**	**p değeri**
Yaş	31.6 ± 8.25	28.7 ± 4	Ns
BMI (kg/cm^2)	27.36 ± 1.52	27.64 ± 1.47	Ns
Bel/Kalça	0.8 ± 0.06	0.87 ± 0.06	p<0,05
Vücut Yağ (kg)	26.73 ± 4.64	25.5 ± 3.91	Ns
Vücut Su (kg)	34.4 ± 3.31	34.51 ± 2.31	Ns
Vücut Kas (kg)	43.93 ± 3.91	44.02 ± 2.81	Ns
Açlık Glukozu (mg/dl)	85.14 ± 5.95	87.3 ± 6.46	Ns
HOMA-IR	1.69 ± 0.6	2.32 ± 1.08	Ns
CRP (mg/l)	1.17 ± 0.59	3.23 ± 1.84	P<0,001
Açlık İnsülin (mIU/ml)	8.11 ± 2.93	10.51 ± 4.48	Ns
HbA1C %	5.29 ± 0.42	5.13 ± 0.17	Ns
ALT (U/l)	14 ± 8.19	17.4 ± 7.07	Ns
AST (U/l)	15 ± 4.76	18.6 ± 4.3	Ns
GGT (U/l)	8.7 ± 2.16	18.2 ± 11.6	p<0,01
Total Kolesterol (mg/dl)	173.4 ± 41.51	157.53 ± 32.19	Ns
LDL (mg/dl)	107.71 ± 35.16	94.55 ± 28.1	Ns
HDL (mg/dl)	58.24 ± 13.25	43.36 ± 12.1	p<0,05
Trigliserid (mg/dl)	99.15 ± 59.08	139.55 ± 47.45	p<0,05
TSH (mIU/l)	1.73 ± 0.76	2.24 ± 0.86	Ns
T_3 (ng/l)	2.72 ± 0.23	3.37 ± 0.26	p<0,001
T_4 (ng/dl)	1.13 ± 0.16	1.28 ± 0.12	p<0,05
Angptl-3 (ng/dl)	133.35 ± 52.46	183.94 ± 47.17	p<0,05
Angptl-4 (ng/ml)	108.86 ± 44.86	83.44 ± 24.04	Ns
Angptl-8 (ng/l)	675.64 ± 240.79	456.59 ± 144.5	p<0,05
Omentin-1 (ng/ml)	463.05 ± 165.97	186.71 ± 58.45	p<0,001
Leptin (ng/dl)	257.36 ± 56.8	126.23 ± 40.01	p<0,001
Il-6 (ng/l)	167.29 ± 40.86	81.71 ± 24.69	p<0,001
TNF-α (ng/l)	336.25 ± 35.3	230.71 ± 115.23	p<0,05



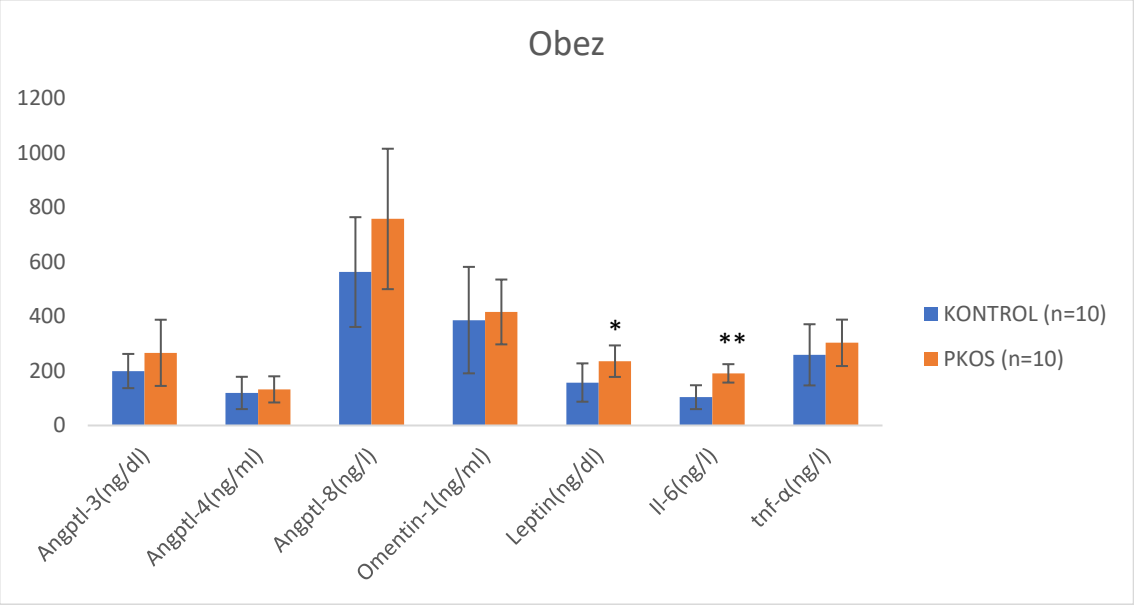
Şekil 4.3: Hafif Kilolu PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri (*: p<0.05 kontrol grubuna göre, **: p<0.001 kontrol grubuna göre)

Obez (30kg/m^2<BMI) PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; Obez PKOS grubunun AST, HDL, T3 ve T4 seviyelerinin hafif kilolu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,01, p<0,05, p<0,05, p<0,001, sırasıyla) (Tablo 4.4). Obez PKOS grubunun Leptin ve IL-6 seviyeleri hafif kilolu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05, p<0,001, sırasıyla) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4: Obez PKOS ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur (Ns: istatistiksel anlamsızlık).

	Obez		
	KONTROL (n=10)	**PKOS (n=10)**	**p değeri**
Yaş	32.2 ± 10.5	24.3 ± 3.68	Ns
BMI (kg/cm^2)	32.68 ± 2.39	33.67 ± 2.71	Ns
Bel/Kalça	0.88 ± 0.07	0.92 ± 0.05	Ns
Vücut Yağ (kg)	33.7 ± 5.75	36.2 ± 6.32	Ns
Vücut Su (kg)	38.43 ± 2.6	38.6 ± 2.52	Ns
Vücut Kas (kg)	48.7 ± 3.09	48.64 ± 2.93	Ns
Açlık Glukozu (mg/dl)	94.1 ± 7.35	101.06 ± 31.11	Ns
HOMA-IR	4.88 ± 1.59	4.48 ± 2.59	Ns
CRP (mg/l)	3.95 ± 2.19	5.96 ± 5.44	Ns
Açlık İnsülin (mIU/ml)	20.83 ± 6.06	17.47 ± 4.98	Ns
HbA1C %	5.69 ± 0.53	5.97 ± 1.28	Ns
ALT (U/l)	16 ± 5.21	25.4 ± 16.13	Ns
AST (U/l)	14.8 ± 2.04	25.2 ± 14.49	p<0,01

GGT (U/l)	21.4 ± 7.56	20.4 ± 13.81	Ns
Total Kolesterol (mg/dl)	173.89 ± 30.47	196.83 ± 21.48	Ns
LDL (mg/dl)	118.18 ± 20.37	128.01 ± 15.81	Ns
HDL (mg/dl)	38.18 ± 9.03	50.62 ± 11.75	p<0,05
Trigliserid (mg/dl)	195.55 ± 75.91	135.49 ± 52.8	Ns
TSH (mIU/l)	2.32 ± 1.83	2.56 ± 1.51	Ns
T_3 (ng/l)	3.01 ± 0.34	3.54 ± 0.46	p<0,05
T_4 (ng/dl)	1.01 ± 0.09	1.24 ± 0.16	p<0,001
Angptl-3 (ng/dl)	199.78 ± 62.81	266.62 ± 121.5	Ns
Angptl-4 (ng/ml)	119.39 ± 59.28	132.41 ± 48.05	Ns
Angptl-8 (ng/l)	563.02 ± 201.47	758.01 ± 257.75	Ns
Omentin-1 (ng/ml)	386.68 ± 195.42	416.65 ± 118.98	Ns
Leptin (ng/dl)	157.52 ± 70.33	236 ± 57.82	p<0,05
Il-6 (ng/l)	103.81 ± 43.82	191.18 ± 33.74	p<0,001
TNF-α (ng/l)	259.22 ± 112.28	303.3 ± 85.17	Ns



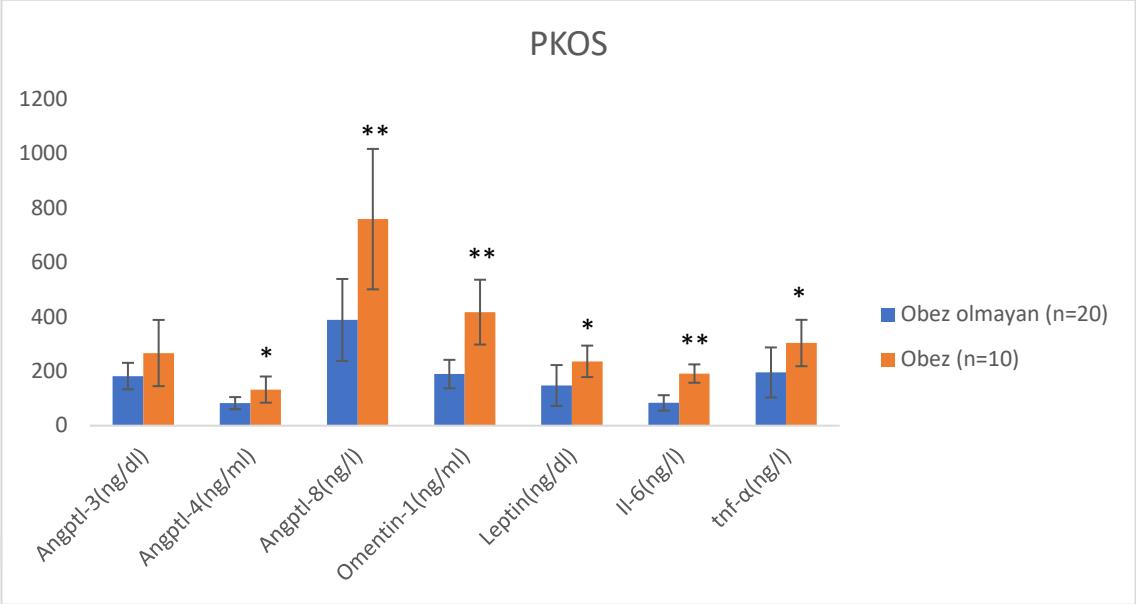
Şekil 4.4: Obez PKOS ve Kontrol Grubu ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri (*: p<0.05 kontrol grubuna göre, **: p<0.001 kontrol grubuna göre)

Obez olmayan PKOS ve Obez (30.0<BMI kg/m^2) PKOS grubu karşılaştırıldığında; Obez PKOS grubunun BMI, bel/kalça, vücut yağ, vücut su, vücut kas, HOMA-IR, insülin, HbA1C, Total Kolesterol, LDL, ANGPTL 4, ANGPTL 8, Omentin-1, Leptin, IL-6 ve TNF-α seviyelerinin Obez olmayan PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001, p<0,01, p<0,001, p<0,001, p<0,001,

p<0,05, p<0,05, p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,001, p<0,001, p<0,01, p<0,001, p<0,01, sırasıyla (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4.5: PKOS Grubu (Obez olmayan, Obez) Demografik ve Biyokimyasal Sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur (Ns: istatistiksel anlamsızlık).

	PKOS GRUBU		
	Obez olmayan (n=20)	**Obez (n=10)**	**p değeri**
Yaş	26.1 ± 4.88	24.3 ± 3.68	Ns
BMI (kg/cm^2)	25.29 ± 2.82	33.67 ± 2.71	p<0,001
Bel/Kalça	0.85 ± 0.07	0.92 ± 0.05	p<0,01
Vücut Yağ (kg)	22 ± 5.5	36.2 ± 6.32	p<0,001
Vücut Su (kg)	32.51 ± 2.82	38.6 ± 2.52	p<0,001
Vücut Kas (kg)	41.59 ± 3.44	48.64 ± 2.93	p<0,001
Açlık Glukozu (mg/dl)	87.22 ± 5.94	101.06 ± 31.11	Ns
HOMA-IR	2.68 ± 1.18	4.48 ± 2.59	p<0,05
CRP (mg/l)	3.33 ± 1.81	5.96 ± 5.44	Ns
Açlık İnsülin (mIU/ml)	12.33 ± 5.35	17.47 ± 4.98	p<0,05
HbA1C %	5.17 ± 0.23	5.97 ± 1.28	p<0,01
ALT (U/l)	17.2 ± 7.82	25.4 ± 16.13	Ns
AST (U/l)	19.75 ± 6.52	25.2 ± 14.49	Ns
GGT (U/l)	15.35 ± 9.32	20.4 ± 13.81	Ns
Total Kolesterol (mg/dl)	162.06 ± 35.64	196.83 ± 21.48	p<0,01
LDL (mg/dl)	97.56 ± 31.69	128.01 ± 15.81	p<0,01
HDL (mg/dl)	48.99 ± 12.32	50.62 ± 11.75	Ns
Trigliserid (mg/dl)	123.74 ± 42.91	135.49 ± 52.8	Ns
TSH (mIU/l)	2.26 ± 1.05	2.56 ± 1.51	Ns
T_3 (ng/l)	3.38 ± 0.29	3.54 ± 0.46	Ns
T_4 (ng/dl)	1.26 ± 0.13	1.24 ± 0.16	Ns
Angptl-3 (ng/dl)	181.86 ± 48.7	266.62 ± 121.5	Ns
Angptl-4 (ng/ml)	82.59 ± 22.28	132.41 ± 48.05	p<0,01
Angptl-8 (ng/l)	387.93 ± 150.44	758.01 ± 257.75	p<0,001
Omentin-1 (ng/ml)	189.34 ± 52.25	416.65 ± 118.98	p<0,001
Leptin (ng/dl)	147.37 ± 75.08	236 ± 57.82	p<0,01
Il-6 (ng/l)	83.56 ± 28.29	191.18 ± 33.74	p<0,001
TNF-α (ng/l)	195.35 ± 91.8	303.3 ± 85.17	p<0,01



Şekil 4.5: PKOS Grubu (Obez olmayan, Obez) ANGPTL, Omentin, Leptin ve Sitokin Düzeyleri (*:p<0.01 obez olmayan PKOS grubuna göre, **:p<0.001 obez olmayan PKOS grubuna göre)

5.TARTIŞMA

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin patolojidir; kadınların yaklaşık %18'ini etkilemektedir (Spritzer ve ark., 2015). PKOS, ovulatuar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir ve metabolik bozukluklara yol açar (Graff ve ark., 2013). PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom, obezite, dislipidemi ve diyabete yatkınlık artmıştır ve bu metabolik bozuklukların insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Toscani ve ark., 2007; Ciaraldi ve ark., 2009).

İnsülin direnci ve hiperandrojenizmin adipoz hücre fonksiyonlarını da etkilediği bulunmuştur. İnsülin direnci, preadipositlerin adipositlerden farklılaşmasını kolaylaştırarak abdominal obeziteye neden olur ve visseral obeziteyi kolaylaştırır (Barbosa-Desongles ve ark., 2013). Bazı yağ doku hormonları endokrin bir organ gibi işlev görerek sitokinlerin ve adipokinlerin salınmasına neden olarak glukoz ve yağ metabolizmasında rol oynar (Lecke ve ark., 2011, 2013). PKOS'da gözlenen insülin direnci ve dislipideminin arkasındaki mekanizmaların anlaşılması, doğurganlık komplikasyonlarından muzdarip birçok kadın için daha kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik bir tedavi oluşturulmasında çok önemlidir. Şimdiye kadar, ANGPTL 3'ün PKOS patogenezindeki rolü hakkında herhangi bir veri yayınlanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmalar tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi diğer metabolik bozukluklarda ANGPTL 3 seviyesini ele almıştır (Abu-Farha ve ark., 2016b; Su ve Peng, 2018).

Gao ve ark. (2019), hiperlipidemi ile ilişkili proteinürisi olan hastaların sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek serum ANGPTL 3 seviyelerine sahip olduğunu belirtmiştir. ANGPTL 3 inhibisyonu KVH, dislipidemi ve disglisemi tedavisinde farmakolojik bir hedef olabilir ve muhtemelen aterosklerotik lezyon boyutunu azaltabilir (Lupo ve Ferri, 2018; Christopoulou ve ark., 2019).

Haridas ve ark. (2015) ANGPTL 3 ifadesinin insanlarda insülin tarafından yönetildiğine dair kanıtlar sunmuştur. İnsüline dirençli ve/veya diyabet durumunda, Inukai ve ark. (2004) ANGPTL 3'ün önemli bir rolü olduğunu ve ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır.

ANGPTL 3'ün LPL ve EL aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi, hepatokin ve TG seviyeleri arasındaki ilişkiyi yansıtabilir (Jin ve ark., 2007; Liu J. ve ark., 2010). Gusarova

ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, ANGPTL 3'ün insan monoklonal antikoru REGN1500 ile nötralize edilmesinin LPL üzerindeki inhibitör etkisini bloke ettiği ve böylece dislipidemik farelerde ve maymunlarda dolaşımdaki TG, LDL ve HDL seviyelerini hızla düşürdüğü bulunmuştur.

Cinkajzlová ve ark. (2018) BMI'nın ANGPTL 3 seviyeleri için bağımsız bir belirleyici olduğunu, beslenme durumu ve açlık durumunun da iyi birer etken olduğunu bildirmiştir. Bu durum, yağ dokusunun ANGPTL 3 seviyeleri üzerindeki olası gücüne ışık tutmaktadır. Bununla birlikte, gelecekteki çalışmalar bu kavramı kanıtlamak için hayati önem taşımaktadır.

Vatannejad ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların serum HDL düzeyleri PKOS'lu olmayan kontrole kıyasla anlamlı derecede düşük; açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR, hs-CRP ve ANGPTL 3 anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Yine aynı çalışmada aşırı kilolu/obez PKOS kadınları, normal kilolu PKOS olmayan kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ANGPTL 3 seviyeleri bulunmuştur. Dolaşımdaki ANGPTL 3 seviyeleri PKOS hastalarında açlık glukozu, açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR gibi glukoz homeostaz parametreleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Lipid profili ile ilgili olarak, ANGPTL 3 serum seviyelerinin, TG seviyeleri ile pozitif ve HDL seviyeleri ile negatif ilişkisi bulunmuş, PKOS hastalarında dislipidemi ile doğrudan ilişkili olabileceği kanıtlanmıştır.

Bizim çalışmamızda PKOS grubunun ANGPTL 3 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (210.11 ± 88.24; 185.89 ± 67.59, sırasıyla). Hafif kilolu PKOS grubunun literatüre uyumlu olarak ANGPTL 3 ($p<0,05$) seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bel/kalça ($p<0,05$), CRP ($p<0,001$) ve TG ($p<0,05$) seviyeleri anlamlı olarak yüksek, fakat HDL ($p<0,05$) düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur

Obez PKOS grubunun ANGPTL 3 seviyeleri de kontrol grubuna göre yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (266.62 ± 121.5; 199.78 ± 62.81, sırasıyla)

Obez PKOS grubunun bel/kalça ($p<0,01$), HOMA-IR ($p<0,05$), açlık insülin ($p<0,05$) ve HbA1C % ($p<0,01$) seviyeleri Obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ANGPTL 3 seviyeleri de yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlılık

bulunmamıştır (266.62 ± 121.5; 181.86 ± 48.7 sırasıyla). Bizde literatürle uyumlu olarak hem obez varlığında hem de PKOS varlığında daha yüksek ANGPTL 3 seviyeleri gözlemledik.

ANGPTL 4, karaciğer ve beyaz yağ dokusundaki etkileri nedeniyle enerji homeostazının korunmasında rol oynayan bir faktördür (Kersten ve ark., 2000). ANGPTL 4 lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder, ANGPTL 4'ün aşırı ekspresyonunun adipoz dokularda yağ depolanmasını baskılaması beklenir. Ayrıca hipotalamik ANGPTL 4'ün insülin, leptin ve glukozun gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkilerine aracılık ettiği belirtilmektedir (Oike ve ark., 2005).

Bu doğrultuda, ANGPTL 4'ün ana işlevinin hücreyi aşırı yağdan korumak, lipotoksisiteyi ve endoplazmatik retikulum stresini önlemek olduğu öne sürülmüştür (Georgiadi ve ark., 2010). Dahası, aşırı lipitlere yanıt olarak makrofaj aktivasyonundan koruduğu için ANGPTL 4'e anti-inflamatuar özellikler de atfedilmiştir (Lichtenstein ve ark., 2010).

Dolaşımdaki TG'lerin yükselmesi obezite, tip 2 diyabet ve KVH gibi kardiyometabolik hastalık riskinin artmasına neden olur ve bu hastalıklar artmış adipozite, yağlı karaciğer ve HOMA-IR ile ilişkilidir (Oike ve ark., 2005; Gusarova ve ark., 2018). Bu gözlemler, ANGPTL 4'ü dislipidemi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde bir aracı ve potansiyel terapötik hedef olarak göstermektedir (Mooradian, 2009; Do ve ark., 2013). Şaşırtıcı bir şekilde, enerji homeostazındaki rolüne ve beslenmeye bağlı düzenlenmesine rağmen, ANGPTL 4'ün insan obezitesi ve tip 2 diyabetteki rolü neredeyse hiç çalışılmamıştır (Kersten ve ark., 2009; Jonker ve ark., 2013; Dijk ve Kersten, 2014).

İnsanlarda ANGPTL 4 düzeyleri ile, obezite ile ilişkili parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıdaki çalışma genellikle ANGPTL 4 ile BMI arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir (Staiger ve ark., 2009; Smart-Halajko ve ark., 2010; Abu-Farha ve ark., 2016b). Sadece bir grup obezite ile ters bir korelasyon bulmuştur (Robciuc ve ark., 2010). Buna ek olarak, ANGPTL 4 genindeki polimorfizmler daha yüksek vücut yağ yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir, bu da ANGPTL 4'ün insan obezitesindeki rolünü desteklemektedir (Legry ve ark., 2009).

Barja-Fernandez ve ark. (2018) yaptığı bir çalışmada ANGPTL 4 seviyeleri obez hastalarda zayıf bireylere kıyasla artmıştır ve bu yükselme değiştirilmiş glukoz toleransı

(AGT) olan obez bireylerde daha da belirgin bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca obez T2DM bireylerde dolaşımdaki ANGPTL 4'ün BMI, bel çevresi ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyon görülmüş; bu da plazma ANGPTL 4'ün beyaz yağ dokusundaki ANGPTL 4 üretiminden etkilendiğini düşündürmüştür. ANGPTL 4 ile plazma trigliserit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Obezitede yüksek ANGPTL 4 seviyeleri ve dolayısıyla LPL'nin inhibisyonu, bu proteinin hücreleri aşırı yağın zararlı etkilerinden koruduğu hipoteziyle uyumludur. Ancak bu veriler, daha önce leptin gibi diğer adipokinler için tanımlandığı gibi, insan obezitesinin ANGPTL 4'e dirençli bir durumu temsil ettiğini de gösterebilir (Zhang ve Scarpace, 2006). Buna göre, hayvan modellerinde yapılan önceki çalışmalar ANGPTL 4 uygulamasının gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir, ancak insan obezitesinde ele alınan ANGPTL 4 seviyeleri, endojen ANGPTL 4'ün vücut ağırlığını veya adipoziteyi azaltmada etkili olmadığını düşündürmektedir (Kim ve ark., 2010).

1770 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında ANGPTL 4 ile plazma trigliserit düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. ANGPTL 4 enjeksiyonunun veya aşırı ekspresyonunun dolaşımdaki trigliserit seviyelerini artırdığı hayvan modellerinde yayınlanan birkaç çalışma ile uyumludur (Mehta ve ark., 2014). Benzer şekilde, ANGPTL 4 için null fareler veya ANGPTL 4 antikoru enjekte edilen fareler dolaşımdaki TG seviyelerinde azalma göstermiştir (Desai ve ark., 2007; Lee ve ark., 2009).

ANGPTL 4, farklı metabolik etkilerinin yanı sıra glukoz homeostazının düzenlenmesinde de rol oynar (Zhu ve ark., 2012). Yakın zamanda yayınlanan iki makale ANGPTL 4'ün plazma seviyelerinin diyabetik olmayan bireylere kıyasla tip 2 diyabet bireylerinde arttığını göstermiştir (Tjeerdema ve ark., 2014; Abu-Farha ve ark., 2016b). İnsanlardaki bu bulgularla uyumlu olarak, ANGPTL 4 transgenik fareler yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde glukoz metabolizmasında kötüleşme göstermiştir. Genel olarak, yüksek ANGPTL 4 seviyelerinin zayıf glukoz toleransı ile ilişkili olduğu görülmektedir (Mandard ve ark., 2006).

Jiang ve ark. (2022) yaptığı bir çalışmada normal kilolu ve aşırı kilolu hastalar arasında ANGPTL 4 ekspresyonu hem PKOS grubunda hem de kontrol grubunda farklılık göstermemiştir. Güneş ve Bukan'ın (2015) yaptığı bir çalışmada serum ANGPTL 4

seviyesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış olduğunu ve HOMA-IR'nin hastalarda ANGPTL 4 konsantrasyonları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda ise Jiang ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak ANGPTL 4 seviyeleri normal kilolu, hafif kilolu, obez PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat Obez PKOS ve Obez olmayan PKOS grubu karşılaştırıldığında ise; Obez PKOS grubunun ANGPTL 4 ($p<0,01$) seviyeleri Obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Lipasin, betatrofin olarak da bilinen ANGPTL 8, birincil olarak karaciğer ve yağ dokusundan salınır (Quagliarini ve ark., 2012). Hayvan çalışmaları ANGPTL 8'in pankreatik beta hücre proliferasyonunu ve beta hücre kütlesini artırdığını ve ayrıca insülin direnci olan hayvan modellerinde glukoz toleransını iyileştirdiğini göstermiştir. ANGPTL 8'in insülin sekresyonu ve glukoz homeostazı üzerindeki etkilerinin patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalar obez tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda ANGPTL 8 düzeylerinin arttığını, azaldığını veya değişmediğini göstermiştir (Fenzl ve ark., 2014; Fu ve ark., 2014; Gómez-Ambrosi ve ark., 2014; Yamada ve ark., 2015).

Varikasuvu ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada dolaşımdaki ANGPTL 8 seviyesinin PKOS hastalarının kilo ayrımı yapılmaksızın kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ANGPTL 8 konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur. İnsülin direnci daha yüksek olan PKOS hastalarında ise dolaşımdaki ANGPTL 8 konsantrasyonları önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

ANGPTL 8 son zamanlarda insülin dirençli fare modellerinde beta hücre bölünmesi ve glukoz toleransının yeni bir uyarıcısı olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, son çalışmalar önceki raporla çelişmekte ve ANGPTL 8 beta hücre replikasyonunu etkilemediğini doğrulamaktadır (Gusarova ve ark., 2014; Jiao ve ark., 2014). Bu nedenle, artmış ANGPTL 8 PKOS'da kompansatuar bir yanıta mı yoksa insülin direncinin bir belirtecine mi işaret ettiği belirsizdir. Betatrofin ve HOMA-IR arasındaki korelasyon konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar pozitif korelasyon bildirmiştir (Jiao ve ark., 2014; Calan ve ark., 2016; Ersahin ve ark., 2017; Wang ve ark.,

2017). Çok azı PKOS'da ANGPTL 8 ve HOMA-IR arasında ters korelasyon bildirmiştir (Li ve ark., 2016; Research ve ark., 2016).

Fare modellerinde yapılan önceki çalışmalar, ANGPTL 8'in farelerde lipid metabolizması ve enerji dengesi gibi bir dizi metabolik ilişkili yolakta önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Abu-Farha ve ark., 2016c). Bu 9 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, obezitesi olan bireylerin daha yüksek ANGPTL 8 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Dolaşımdaki ANGPTL 8 ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğunu destekleyen yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır (Ye ve ark., 2019).

Ayrıca, ANGPTL 8 ekspresyonu ob/ob farelerin (bir obezite fare modeli) beyaz yağ dokusunda (WAT) vahşi tip farelere kıyasla yaklaşık 8 kat artmıştır (Abu-Farha ve ark., 2017). Bu çarpıcı çalışmalarla birlikte, birçok bilim insanı insan deneklerde dolaşımdaki ANGPTL 8 seviyelerini tespit ederek ANGPTL 8 ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar yürütmüştür (Ye ve ark., 2019).

Artan kanıtlar, dolaşımdaki yüksek ANGPTL 8 seviyelerinin obezite gelişimi için yatkınlık yaratan bir durumu temsil ettiğini göstermiştir. Gözlenen pozitif ilişkiye 3 olası biyolojik mekanizmanın aracılık etmesi muhtemeldir. İlk olarak, ANGPTL 8 seviyeleri, obezite gelişiminin merkezinde yer alan hs-CRP seviyeleri dahil olmak üzere inflamatuar belirteçlerle yakın bir ilişkiye sahiptir (Abu-Farha ve ark., 2016a; Vohra ve ark., 2018).

İkinci olarak, ANGPTL 8 aşırı ekspresyonunun hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu gösterilirken, ANGPTL 8 yokluğunun glukoz seviyelerini etkilemeden trigliserit seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Quagliarini ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013). Üçüncü olarak, insülin direnci ve artmış insülin ANGPTL 8 seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunur (Lu ve ark., 2017; Wang ve ark., 2017).

Erbag ve ark. 2016 yılında yaptığı bir çalışmada PKOS hastalarında ANGPTL 8 düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, ayrıca ANGPTL 8 düzeyi ile insülin, BMI ve HOMA-IR düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (Research ve ark., 2016).

Abu-Farha ve ark. (2015) geniş örneklemli bir çalışmada (1.047 tip 2 diyabetli ve 556 diyabeti olmayan) tip 2 diyabetli hastalarda önemli ölçüde yüksek ANGPTL 8 seviyesi

bulmuşlardır. Aynı çalışmada, ANGPTL 8 seviyeleri her iki grupta da yaş ile güçlü bir korelasyon göstermiş, ancak BMI, TG ve HOMA-IR ile korelasyon sadece diyabetik olmayan grupta bulunmuştur. Ayrıca, tip 2 diyabetli hastaların ANGPTL 8 seviyesi ile LDL düşük yoğunluklu lipoprotein ve total kolesterol arasında negatif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

Tokumoto ve ark. (2015) insülin konsantrasyonu ile ANGPTL 8 konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon varken, tip 2 diyabet süresi ile pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. ANGPTL 8 konsantrasyonu ile BMI, HbA1C veya TG'ler ve HDL-kolesterol gibi lipidler arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

ANGPTL 8 karaciğer ve yağ dokusu tarafından yüksek seviyelerde salgılanır ve beslenme ile seviyesi önemli ölçüde artarken, açlık ile baskılanır (Ren ve ark., 2012; Zhang, 2012). Wang ve ark. (2013), ANGPTL 8 eksikliği olan farelerde, vahşi tip yavrulara kıyasla kilo alımının daha yavaş olduğunu, açlık sırasında daha düşük ANGPTL 8 seviyelerinin beslenmeden sonra arttığını göstermiştir. Farelerde gıda alımına yanıt olarak ANGPTL 8, TG'lerin periferik dokulara geçişinde önemli bir rol oynamaktadır. Wang ve ark. (2013), TG'lerin yağ dokusunda depolanamaması nedeniyle ANGPTL 8 eksikliği olan farelerde ANGPTL 8 inhibisyonunun dislipidemi tedavisinde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Calan ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada ANGPTL 8 düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Benzer şekilde, bu çalışmada BMI'nın betatrofini etkilememesinin yanı sıra, HOMA-IR'nin ANGPTL 8 düzeyi üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya çıkmıştır.

Sendromun etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir ve tanı kriterleri konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Benzer şekilde, standart bir tedavi rejimi yoktur ve sendromun tedavisi hastaya göre planlanmaktadır. İnsülin etkisinde azalmaya neden olan postreseptörün sinyal yollarındaki değişikliklerin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, şüphesiz PKOS'un patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır (Research ve ark., 2016).

Bizim çalışmamız ise Erbag ve ark. 2016 yılında yaptığı bir çalışma ile uyumlu olarak normal kilolu PKOS grubunun ANGPTL 8 ($p<0,01$) seviyesi normal kilolu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Normal kilolu PKOS grubunda HOMA-IR ($p<0,05$), CRP ($p<0,001$), açlık insülin ($p<0,01$) ve TG ($p<0,05$) seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hafif kilolu PKOS grubunun ANGPTL 8, bel/kalça,ve CRP ($p<0,001$) seviyesi hafif kilolu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat HDL ($p<0,05$) düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obez PKOS grubu Ye ve ark. (2019) çalışmasıyla uyumlu olarak ANGPTL 8 düzeyi obez kontrol grubuna göre yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı-değildi (758.01 ± 257.75; 563.02 ± 201.47 sırasıyla). Obez PKOS grubunun ANGPTL 8 ($p<0,001$) düzeyi Obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obez PKOS grubunun HOMA-IR ($p<0,05$), açlık insülin ($p<0,05$), HbA1C% ($p<0,01$), total kolesterol ($p<0,01$) ve LDL ($p<0,01$) seviyeleride obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizde Ye ve ark. (2019) çalışmasında olduğu gibi ANGPTL 8 ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gözlemledik.

Omentin-1, esas olarak yağ dokusunun stromal-vasküler hücreleri tarafından salınan bir adipokindir (Schäffler ve ark., 2005; Fain ve ark., 2008). En yüksek omentin mRNA ekspresyonu visseral ve perikardiyal yağ dokularında gösterilirken, subkutanözde yirmi kat daha düşüktür (Fain ve ark., 2008). Deneysel bir modelde omentin-1'in Akt fosforilasyonunu uyardığı ve insülinle uyarılan glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (Yang ve ark., 2006). Ayrıca, omentin-1 anti-inflamatuar özellikler gösterir ve kardiyovasküler riskin azalması ile de ilişkilidir (Yamawaki ve ark., 2011). Özellikle, dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Obez bireylerde omentin-1'in salgılanması ve dolaşımdaki seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, omentin-1 konsantrasyonları ile BMI, bel çevresi, dolaşımdaki leptin ve insülin seviyeleri arasında negatif korelasyonlar gözlenmiştir (De Souza Batista ve ark., 2007). Ayrıca, yüksek CRP düzeylerinin omentin-1 konsantrasyonları üzerinde inhibe edici bir etkisi bulunmuştur (Tan ve ark., 2010). Kilo kaybını, insülin seviyelerindeki düşüşün eşlik ettiği insülin duyarlılığındaki iyileşmeyle orantılı olarak omentin-1 seviyesindeki artışın takip ettiği de gösterilmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2010). Ayrıca, 12 haftalık aerobik egzersizi vücut kütlesinde değişiklik olmaksızın yağ depolarında azalmaya neden olmuş ve bunu dolaşımdaki omentin-1 seviyelerinde artış izlemiştir (Saremi ve ark., 2010).

PKOS'da omentin-1 düzeylerini değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Dolaşımdaki düşük seviyelerinin beslenme durumundan bağımsız olduğu ve androjenler ve CRP seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Choi ve ark., 2011). PKOS grubunda daha yüksek insülin seviyeleri ve belirgin insülin direncine rağmen normal kilolu PKOS ve PKOS olmayan kadınlar arasında fark gösterilmemiştir (Akbarzadeh ve ark., 2012). Aksine, Tan ve arkadaşları (2010) metformin tedavisinin PKOS'lu kadınlarda omentin-1 düzeylerini artırdığını gözlemlemişlerdir.

Obezite, özellikle de viseral obezite, genetik olarak yatkın kadınlarda PKOS gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür (De Melo ve ark., 2015; Talmor ve Dunphy, 2015). Visseral yağ dokusundaki inflamasyon, adipokinlerin salınımını etkileyen önemli bir faktördür (Olszanecka-Glinianowicz, 2008). Dolaşımdaki adipokinlerin profilindeki değişikliklerin insülin direnci gelişimi ve hem hipofiz hem de yumurtalık hormonal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Spritzer ve ark., 2015). Daha önce yayınlanan çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda beslenme durumundan bağımsız olarak daha düşük plazma omentin-1 seviyeleri göstermiştir (Choi ve ark., 2011; Orlik ve ark., 2014).

Bir çalışmada açlık serum omentininin başlangıç seviyeleri BMI, CRP, insülin, LDL-kolesterol, trigliseritler ve leptin ile negatif korelasyon gösterirken, HDL-kolesterol ile pozitif korelasyon göstermektedir. Dolaşımdaki omentin seviyesinin azalması obezite ve tip 2 diyabet etiyopatogenezinde rol oynayabilir (Urbanová ve ark., 2014).

Ayrıca, Cai ve arkadaşları (2009) yağ dokusunun stromal hücrelerinin bozulmuş işlevinin insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Yağ dokusundaki omentin-1 sentezi bozuklukları viseral yağ birikiminin birincil etkisi değil, daha ziyade insülin direnci ve hormonal bozuklukların gelişimine ikincil etkidir. Bununla birlikte, viseral yağ dokusundaki enflamasyon, omentin-1 sentezinin azalması için önemli bir neden olabilir (Orlik ve ark., 2014).

Asyalı bir PKOS grubunda yapılan tek bir çalışma, omentin-1 ile IL-6 ve TNF-α seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Mahde ve ark., 2009). Franik ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada plazma omentin-1 düzeyleri ile antropometrik parametreler arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmada normal kilolu PKOS grubunun TNF-α düzeyleri hem obez PKOS hem de PKOS olmayan alt gruplarına göre

anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, normal kilolu PKOS ve PKOS olmayan alt gruplarda TNF-α düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar, PKOS'un kendi başına kronik enflamasyonla ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Bu nedenle, bu sitokin ve omentin-1 seviyeleri arasındaki ilişki, bu sitokinin omentin-1 ekspresyonu üzerindeki etkisini değerlendiren hücre kültürleri üzerinde deneysel çalışmalar gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak PKOS grubunun omentin-1 ($p<0,05$) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca PKOS grubunun bel/kalça ($p<0,05$) ve CRP ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Normal kilolu PKOS grubunun literatüre uyumlu olarak omentin-1 seviyesi normal kilolu kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (191.96 ± 48.29; 236.06 ± 89.15, sırasıyla).

Hafif kilolu PKOS grubunun omentin-1 ($p<0,001$) düzeyi de hafif kilolu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hafif kilolu PKOS grubunun bel/kalça ($p<0,05$), CRP ($p<0,001$) ve TG ($p<0,05$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat bu alt grup karşılaştırmasında literatürden farklı olarak leptin ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), TNF-α ($p<0,05$) ve HDL ($p<0,05$) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu farklılığın sebebinin hafif kilolu kontrol grubumun IL-6 ve TNF-α düzeylerindeki yüksekliğe yani oksidatif strese bağlı inflamasyonun yükselmesinden kaynaklı diğer parametrelerin seviyelerinin arttığını düşünmekteyiz.

Obez PKOS grubunun omentin-1 ($p<0,001$) seviyeleri Obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu alt grup karşılaştırmasında leptin ($p<0,01$), IL- 6 ($p<0,001$) ve TNF-α ($p<0,01$) düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Leptin, adipositler tarafından salgılanan ve plazmada serbest veya proteine bağlı adipokin olarak dolaşan anoreksijenik bir peptid hormondur (Yannakoulia ve ark., 2003). Leptin iştahı azaltır, enerji harcamasını artırır ve hipotalamustan nöropeptid Y üretimini azaltır. Nöropeptid Y gıda alımını artırır ve uzun süreli uygulamadan sonra obeziteye yol açar (Messinis ve Milingos, 1999). Leptin ayrıca hipotalamik-hipofiz-yumurtalık ekseninin birçok seviyesinde hareket ederek üreme fonksiyonunda bir role sahip olabilir (Messinis ve ark., 2015). Dolaşımdaki leptin seviyeleri, bazı çalışmalara göre PKOS'tan bağımsız olarak vücut yağıyla pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Plati ve ark., 2010; Tan ve ark.,

2013). Bununla birlikte, bazı çalışmalar PKOS'lu kadınlarda serum leptin düzeylerinde yaş ve BMI eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar göstermemiştir (Svendsen ve ark., 2012; Barber ve Franks, 2013).

Jalilian ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve bu çalışmada leptin düzeyi ile insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Mohiti-Ardekani ve Taarof (2010) PKOS'lu 27 İranlı kadında serum leptin düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonucu PKOS'lu kadınlarda serum leptin düzeyinin yüksek olduğunu gösteren diğer çalışmaların bulgularını da desteklemektedir (Gorry ve ark., 2006; Atamer ve ark., 2008; Pehlivanov ve Mitkov, 2009).

Olszanecka-Glinianowicz ve ark. (2013) PKOS hastalarında serum leptin düzeyinin yaş ve BMI eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca, obez PKOS hastalarında serum leptin seviyesinin zayıf PKOS ve obez PKOS olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar PKOS kadınlarının serum leptin seviyelerinde yaş ve BMI eşleştirilmiş kontrollerle anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Bideci ve ark., 2008).

Zheng ve ark. (2017) yaptığı bir çalışmada leptini PKOS'lu kadınlarda PKOS'lu olmayan kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Hem kontrollerde hem de PKOS vakalarında, leptin seviyeleri obez bireylerde obez olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Obez olmayan PKOS vakalarında leptin seviyeleri BMI ile eşleştirilmiş kontrollere kıyasla orta derecede daha yüksek, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PKOS'lu kadınlarda insüline direnç arttıkça serum leptin düzeylerinin de arttığı gözlemişlerdir.

Baig ve ark. (2014) çalışmalarında, kontrollere kıyasla PKOS kadınlarının serum leptin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ancak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuşlardır. Telli ve ark. (2002) 50 PKOS'lu kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ise, PKOS hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olmayan yüksek leptin seviyeleri bildirmişlerdir.

Daha önce Chakrabarti (2013) PKOS'daki hiperleptineminin hiperinsülinemi üzerinde maskeleyici bir etkisi olabileceğini öne sürmüştür. İnsülin, adipositlerde leptin mRNA'sını artırabilir ve leptin salgılanmasının uyarılmasında olası bir role sahiptir (Vidal ve ark., 1996). Bu nedenle, PKOS'lu kadınlarda leptin yüksekliği, insülinle uyarılan leptin sentezinin ikincil bir sonucu olabilir. Öte yandan leptin, hipotalamustaki reseptörleri aracılığıyla glukoz aracılı insülin salgılanmasını azaltır ve ayrıca hücresel düzeyde etkisini azaltır (Dagogo-Jack ve ark., 1996).

Sir-Petermann ve ark. (2001) leptin ile LH arasında bir korelasyon bulamamışlardır ve leptin seviyesi gece boyunca artmamaktadır. Bunun nedeni, amenore sırasında leptinin LH salgılama alınmasında birincil sinyal olarak olası bir rol oynaması olabilir. Orta luteal ve erken foliküler fazlarda LH ile leptin arasındaki bir ilişki, leptin dalgalanmalarının her dakika LH plazma yoğunluğunu düzenlediği spekülasyonuna yol açmıştır. Öte yandan, leptinin yumurtalık folikülogenezinde doğrudan düzenleyici bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Sir-Petermann ve ark., 1999). Ayrıca, leptinin yumurtalıkta LH ile uyarılan östradiol üretimini modüle ettiği gösterilmiştir. Leptin üreme dokularında yaygın olarak bulunmasına rağmen, üreme hormonları ile korelasyonu hala belirsizdir (Karlsson ve ark., 1997).

Bizim çalışmamızda ise normal kilolu PKOS'lu kadınların serum leptin düzeyleri normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş fakat Svendsen ve ark. ve Barber ve Franks'in yaptıkları çalışmayla uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (168.52 ± 96.47, 102.25 ± 26.12, sırasıyla). Fakat literatürden farklı olarak hafif kilolu PKOS'lu kadınların Leptin düzeylerinin hafif kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Obez PKOS grubunun Leptin seviyeleri obez kontrol ve Obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$; $p<0,01$, sırasıyla). Bizde literatürle uyumlu olarak obezite ve PKOS'un aynı anda bulunduğu durumlarda daha yüksek leptin seviyeleri gözlemledik.

PKOS'lu kadınlarda CRP değerleri ile insülin direnci, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır. CRP, IL-6, IL-18 ve TNF-α, insülin direnci ve vücut yağ miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (Repaci ve ark., 2011).

Escobar-Morreale ve ark. (2011) CRP'nin PKOS hastalarında önemli ölçüde yüksek olduğunu açıklamıştır. En karşılaştırılabilir çalışmaların analizi, PKOS'da dolaşımdaki CRP'nin yükseldiğini göstermektedir ki bu da düzensiz kronik düşük dereceli enflamasyona işaret etmektedir. Ayrıca, gruplar arasında obezite veya BMI sıklığında uyumsuzluk olan tüm çalışmalar analizden çıkarıldıktan sonra bu bulgu devam ettiğinden, PKOS'da dolaşımdaki yüksek CRP'nin obeziteden bağımsız olduğunu bulmuşlardır.

Sitokinler arasında IL-6, çeşitli sitokinlerin salgılanmasını modüle eden ve T-hücresi aktivasyonunu ve β-hücresi farklılaşmasını teşvik eden bir inflamasyon ve bağışıklık düzenleyicisidir (Daraï ve ark., 2003). PKOS'lu hastalarda, dolaşımdaki TNF-α, IL-6 ve CRP seviyelerinin yanı sıra beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve nötrofil sayısı, yaş ve/veya BMI eşleştirilmiş kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur (Tarkun ve ark., 2004). IL-6, yumurtalık olgunlaşması ve implantasyon sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. TNF-α ovulasyon ve gebeliği etkileyen önemli belirteçtir (Xu ve ark., 2014).

TNF-α, foliküler teka hücrelerini uyaran ve çoğaltan inflamatuar bir sitokindir; ayrıca foliküler ve lutein gelişim aşamasında yumurtalıkların normal aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. TNF-α makrofajlarda, oositlerde, granüloza hücrelerinde, atrezide ve teka hücrelerinde tespit edilir. Bu sitokinin insan ve kemirgen adipoz dokusunda aşırı ekspresyonunun insülin direncine ve glukoz seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Mcgrath ve ark., 2008).

Genel olarak, visseral yağ miktarının artması serumdaki TNFα miktarında artışa yol açmıştır. Batetta ve ark. (2011), TNF-α'nın serum seviyesinin PKOS'lu hastalarda arttığını ve mikrobiyal inflamatuar uyarıyı takiben IL-6 monositlerinin aşırı üretimini ortaya çıkaran düşük dereceli bir enflamasyon durumunu belirleyebileceğini bildirmiştir. Bir yandan IL-6, hiperandrojenemi ve antropometrik veya metabolik değişiklikler arasındaki olası ilişkiyi araştırmak, diğer yandan da PKOS ile ilişkili endokrin ve metabolik anormalliklerin önemi hakkında daha fazla fikir edinmek amacıyla, PKOS sıçanlarında kronik inflamasyon parametreleri olarak hem IL-6 hem de CRP ölçülmüştür.

Velija-Asimi (2007) tarafından yapılan araştırmada, CRP'deki azalmanın metformin ile tedavi edilen PKOS deneklerinin metabolik semptomlarındaki azalma ile tutarlı olduğunu belirtmiştir. PKOS'lu kadınlarda proinflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve IL-18) seviyelerinin

önemli ölçüde arttığını ve insülin duyarlılığı parametreleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini; metformin tedavisinin metabolik ve endokrin profilin yanı sıra menstrüel fonksiyonu da olumlu etkilediğini ve spontan gebeliklere yol açtığını göstermişlerdir.

Yağ dokusu kaynaklı sitokin ekspresyonu (TNF-α, IL-6) düşük dereceli kronik inflamasyona önemli bir katkıda bulunuyor olabilir. Başka bir deyişle, visseral yağ dokusu birikimi, metabolik sendromun ve düşük dereceli kronik inflamasyonun özelliklerinin altında yatan kilit bir faktör olabilir (Festa ve ark., 2000).

Kronik enflamasyon metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayabilir. İnsülin direnci ile kronik inflamasyonun serum belirteçleri, kardiyovasküler risk faktörleri olarak giderek daha fazla dikkate alınmaktadır. Aterogenez kronik lokal enflamasyonla ilişkilidir ve inflamatuar süreç TNF-α veya IL6 gibi sitokinlerin dolaşıma salınmasıyla sonuçlanabilir (Yudkin ve ark., 2000). Ayrıca, aterogenez ile ilişkili düşük dereceli kronik inflamatuar süreç, CRP'de yalnızca yüksek hassasiyetli yöntemler kullanılarak ölçülebilen nispeten küçük artışlarla ilişkili olabilir. Artmış hs-CRP konsantrasyonları obezitenin karakteristik özelliğidir ve bu durumda düşük dereceli kronik enflamasyonun varlığını düşündürmektedir (Yudkin ve ark., 1999; Van Lente, 2000).

Samy ve ark. (2009) yaptığı bir çalışmada inflamatuar belirteçler hr-CRP, IL-6 ve TNF-α sadece obez hasta grubunda (BMI>27kg/m2) BMI eşleştirilmiş kontroller ve obez olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. Tüm hasta grubunda bu inflamatuar belirteçler ile BMI, HOMA indeksi ve birbirleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Çoklu regresyon analizi, BMI ve HOMA'nın IL-6 düzeylerinin belirleyicileri olduğunu, BMI'nın ise hs-CRP ve TNF-α düzeylerinin tek belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur.

Yağ dokularında birçok pro-inflamatuar belirteç (IL-1, IL-6 ve TNF-α) ve antiinflamatuar belirteç (IL-1Ra) salgılanır. CRP, öncelikle pro-inflamatuar ve proaterojenik aktiviteye sahip en çok çalışılan sitokinlerden biri olan IL-6 uyarımı üzerine karaciğerde üretilir (Baumann ve Gauldie, 1994). TNFα, IL-6 ve hs-CRP gibi inflamatuar belirteçlerin serum düzeyleri, PKOS'lu hastalarda yaş ve BMI eşleştirilmiş kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Ayrıca, PKOS'lu genç kadınlarda, IL-6'nın serum konsantrasyonlarındaki

değişiklikler hem toplam hem de abdominal yağ kütlesindeki değişikliklere paraleldir (Orio ve ark., 2005).

Buna göre, TNF-α, çözünür tip 2 TNF reseptörü, IL-6 ve IL-6 sinyal molekülü gp130'u kodlayan genlerdeki ortak polimorfizmler PKOS ile ilişkilendirilmiştir (Escobar-Morreale ve ark., 2005). TNF-α ve diğerleri (IL-6, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 ve adiponektin) dahil olmak üzere genel yağ artışı ile ilişkili bazı adipokinler, PKOS'da vasküler endoteli yüksek CRP ve inflamatuar değişikliklerden bağımsız bir şekilde etkileyebilir (Lyon ve ark., 2003).

Buna karşılık, iki çalışma PKOS'da TNF-α, IL-6 ve hs-CRP inflamatuar belirteçlerindeki artışın yalnızca obeziteden kaynaklandığını, yani PKOS durumunun bu hastalarda tek başına bir etkisi olmadığını ve düşük dereceli kronik inflamasyonun artmış merkezi yağ fazlalığı ile ilişkili olabileceğini bulmuştur (Escobar-Morreale ve ark., 2003; Möhlig ve ark., 2004).

Önceki çalışma, yaş uyumlu zayıf veya obez kontrollerle karşılaştırıldığında zayıf veya obez PKOS'da ne hs-CRP ne de IL-6'nın önemli ölçüde yükselmediğini belirtmiş, ancak hs-CRP ve IL-6'nın BMI ve insülin direnci ile korele olduğunu, ancak hiperandrojenizm parametreleri ile korele olmadığını bulmuşlardır (Möhlig ve ark., 2004).

Başka bir çalışmada, PKOS durumunda serum inflamasyon belirteçlerinin BMI ve insülin direnci ile korele olduğunu bulmuşlar, azalmış insülin duyarlılığının, insülinin hepatik akut faz protein sentezi üzerindeki fizyolojik etkisine karşı koyduğunun bilindiğini belirtmişlerdir (Escobar-Morreale ve ark., 2003). Bu nedenle, hepatik IR, CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezinde artışa yol açabilir. Bir diğer olası mekanizma ise, başta IL-1, IL-6 ve TNFα olmak üzere sitokinlerin akut faz proteinlerinin hepatik sentezi üzerinde uyarıcı etki gösterebilmesidir (Tarkun ve ark., 2004).

Bizim çalışmamızda CRP düzeyleri BMI'ya bakılmaksızın PKOS ($p<0,001$) grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda normal kilolu ($p<0,001$) ve hafif kilolu ($p<0,001$) PKOS grubu anlamlı olarak daha yüksek CRP seviyesine sahipti. Obez PKOS grubu obez kontrole göre daha yüksek CRP seviyesine sahipti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (5.96 ± 5.44, 3.95 ± 2.19, sırasıyla). Obez PKOS grubunun obez olmayan PKOS grubuna göre yine daha yüksek CRP seviyesine sahipti fakat bu

yükseklikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (5.96 ± 5.44, 3.33 ± 1.81 sırasıyla). Obez PKOS grubunun IL-6 ve TNF-α düzeyi obez kontrole göre yüksek bulunmuştur. IL-6 ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, TNF-α düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (303.3 ± 85.17, 259.22 ± 112.28 sırasıyla). Obez PKOS ve Obez olmayan PKOS grubu karşılaştırıldığında ise; IL-6 ($p<0,001$) ve TNF-α ($p<0,01$) düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Son zamanlarda bel çevresi ölçümünün daha düşük BMI kategorileri için de uygun olduğu gösterilmiştir, çünkü düşük BMI'ye sahip ancak yüksek bel çevresi olan bireylerde morbidite ve mortalite riski önemli ölçüde artmaktadır (Pischon ve ark., 2008; Feller ve ark., 2010). Bel-kalça oranı, vücut yağ dağılımını değerlendirmek için basit ölçümler teşkil eder ve viseral yağ dokusu ile BMI'dan daha güçlü bir korelasyona sahiptir (Ping ve ark., 2018).

Bu yüzden bizde çalışmamızda bel/kalça oranını inceledik. Farklı BMI değerlerine sahip PKOS grubu aynı BMI'ya sahip kontrollerle karşılaştırıldığında normal kilolu ($p<0,01$) ve hafif kilolu ($p<0,05$) PKOS grubu anlamlı olarak daha yüksek bel/kalça oranına sahipti. Obez PKOS ve obez kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise yine obez PKOS grubunun bel/kalça oranı daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (0.92 ± 0.05; 0.88 ± 0.07, sırasıyla).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda PKOS hastalarının farklı BMI eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ve aynı zamanda Obez PKOS grubunun obez olmayan PKOS hastalarıyla karşılaştırıldığında; literatürle uyumlu olarak daha yüksek ANGPTL 3, 4, 8, Leptin, IL-6, TNF α, bel/kalça ve CRP düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Yine literatürle uyumlu olarak daha düşük Omentin-1 seviyesi gözlenmiştir.

Sonuç olarak, obezite PKOS seyrini kötüleştirip, CRP ve serum lipit profillerini yükselterek bu hastalarda metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalığa yatkınlığını artırmaktadır.

Patogenezi hakkında çeşitli nedenler öne sürülen PKOS‘ u aydınlatmak için daha fazla örnekle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Abraham Gnanadass, S., Divakar Prabhu, Y., Valsala Gopalakrishnan, A. (2021) 'Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): An update'. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(3), pp.631–643.

Abramov, Y., Schenker, J.G., Lewin, A., Friedler, S., Nisman, B., Barak, V. (1996) 'Endocrinology: Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome'. *Human Reproduction,* 11(7), pp.1381–1386.

Abu-Farha, M., Abubaker, J., Tuomilehto, J. (2017) 'ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases'. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(8), e2919.

Abu-Farha, M., Abubaker, J., Al-Khairi, I., Cherian, P., Noronha, F., Hu, F.B., et al. (2015) 'Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance'. *Scientific Report*, 5(1), pp.1–8.

Abu-Farha, M., Abubaker, J., Al-Khairi, I., Cherian, P., Noronha, F., Kavalakatt, S., et al. (2016a) 'Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome'. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), pp.1–8.

Abu-Farha, M., Al-Khairi, I., Cherian, P., Chandy, B., Sriraman, D., Alhubail, A., et al. (2016b) 'Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D'. *Lipids in Health and Disease,* 15(1), pp.1–9.

Abu-Farha, M., Sriraman, D., Cherian, P., AlKhairi, I., Elkum, N., Behbehani, K., et al. (2016c) 'Circulating ANGPTL8/Betatrophin is increased in obesity and reduced after exercise training'. *Plos One*, 11(1), e0147367.

Adams, J., Dwpolson, D., Franks, S. (1986) 'Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism'. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6543), pp.355–359.

Adashi, E.Y. (1990) 'The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: The emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series'. *Endocrine Reviews*, 11(3), pp.454–464.

Akbarzadeh, S., Ghasemi, S., Kalantarhormozi, M., Nabipour, I., Abbasi, F., Aminfar, A., et al. (2012) 'Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI'. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology,* 28(7), pp.521–524.

Al-Gubory, K.H., Fowler, P.A., Garrel, C. (2010) 'The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes'. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,* 42(10), pp.1634–1650.

Allen, R.G., Tresini, M. (2000) 'Oxidative stress and gene regulation'. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(3), pp.463–499.

Allen, S.E., Potter, H.D., Azziz, R. (1997) 'Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women'. *Fertility and Sterility,* 67(3), pp.569–572.

Álvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J.I., San Millán, J.L., Escobar-Morreale, H.F. (2006) 'Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women'. *Archives of Internal Medicine*, 166(19), pp.2081–2086.

Amato, G., Conte, M., Mazziotti, G., Lalli, E., Vitolo, G., Tucker, A.T., et al. (2003) 'Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles'. *Obstetrics & Gynecology*, 101(6), pp.1177–1182.

Andreani, C.L., Payne, D.W., Packman, J.N., Resnick, C.E., Hurwitz, A., Adashi, E.Y. (1991) 'Cytokine-mediated regulation of ovarian function. Tumor necrosis factor alpha inhibits gonadotropin-supported ovarian androgen biosynthesis'. *Journal of Biological Chemistry*, 266(11), pp.6761–6766.

Anifandis, G., Koutselini, E., Stefanidis, I., Liakopoulos, V., Leivaditis, C., Mantzavinos, T., (2005) 'Serum and follicular fluid leptin levels are correlated with human embryo quality'. *Reproduction (Cambridge, England)*, 130(6), pp.917–921.

Apridonidze, T., Essah, P.A., Iuorno, M.J., Nestler, J.E. (2005) 'Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), pp.1929–1935.

Arroyo, A., Laughlin, G.A., Morales, A.J., Yen, S.S.C. (1997) 'Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(11), pp.3728–3733.

Asuncio´n, M., Asuncio´n, A., Calvo, R.M., San Milla´n, J.L., Milla´n, M., Sancho, J., et al. (2000) 'A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), pp.2434–2438.

Atamer, A., Demir, B., Bayhan, G., Atamer, Y., Ilhan, N., Akkus¸ Z., (2008) 'Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters*'. *The Journal of International Medical Research*, 36, pp.96–105.

Augustus, A., Yagyu, H., Haemmerle, G., Bensadoun, A., Vikramadithyan, R.K., Park, S.Y., et al. (2004) 'Cardiac-specific knock-out of lipoprotein lipase alters plasma lipoprotein triglyceride metabolism and cardiac gene expression*'. *Journal of Biological Chemistry*, 279(24), pp.25050–25057.

Axelrod, L.R., Goldzieher, J.W. (1962) 'The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue 1'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(4), pp.431-440.

Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Futterweit, W., et al. (2006) 'Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), pp.4237–4245.

Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Futterweit, W., et al. (2009) 'The androgen excess and pcos society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report'. *Fertility and Sterility*, 91(2), pp.456–488.

Azziz, R., Sanchez, L.A., Knochenhauer, E.S., Moran, C., Lazenby, J., Stephens, K.C., et al. (2004a) 'Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), pp.453–462.

Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S., Yildiz, B.O. (2004b) 'The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), pp.2745–2749.

Baig, M., Rehman, R., Tariq, S., Fatima, S.S. (2014) 'Serum leptin levels in polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and hormonal profile in pakistani females'. *International Journal of Endocrinology*, pp.1-5.

Balen, A.H., Conway, G.S., Kaltsas, G., Techatraisak, K., Manning, P.J., West, C., et al. (1995) 'Andrology: Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients'. *Human Reproduction*, 10(8), pp.2107–2111.

Balkwill, F. (2006) 'TNF-α in promotion and progression of cancer'. *Cancer and Metastasis Reviews*, 25(3), pp.409–416.

Balkwill, F. (2009) 'Tumour necrosis factor and cancer'. *Nature Reviews Cancer*, 9(5), pp.361–371.

Balkwill, F., Mantovani, A. (2001) 'Inflammation and cancer: Back to virchow?'. *The Lancet*, 357(9255), pp.539–545.

Barber, T.M., Franks, S. (2013) 'Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome'. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 373(1–2), pp.68–76.

Barbierit, R.L., Makris, A., Randall, R.W., Daniels, G., Kistner, R.W., Ryan, K.J. (1986) 'Insulin stimulates androgen accumulation in ıncubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(5), pp.904–910.

Barbosa-Desongles, A., Hernández, C., Simó, R., Selva, D.M. (2013) 'Testosterone induces cell proliferation and cell cycle gene overexpression in human visceral preadipocytes'. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 305(3), pp.355–359.

Barja-Fernandez, S., Moreno-Navarrete, J.M., Folgueira, C., Xifra, G., Sabater, M., Castelao, C., (2018) 'Plasma ANGPTL-4 is associated with obesity and glucose tolerance: Cross-sectional and longitudinal findings'. *Molecular nutrition & food research*, 62(10), e1800060.

Barr, V.A., Malide, D., Zarnowski, M.J., Taylor, S.I., Cushman, S.W. (1997) 'Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue'. *Endocrinology*, 138(10), pp.4463–4472.

Barth, S., Klein, P., Horbach, T., Dötsch, J., Rauh, M., Rascher, W. et al. (2010) 'Expression of neuropeptide y, omentin and visfatin in visceral and subcutaneous adipose tissues in humans: Relation to endocrine and clinical parameters'. *Obesity Facts*, 3(4), pp.245–251.

Batetta, B., Fulghesu, A.M., Sanna, F., Uda, S., Magnini, R., Portoghese, E. (2011) 'Il-6 serum levels and production is related to an altered immune response in polycystic ovary syndrome girls with insulin resistance'. *Mediators of Inflammation*, pp.1-8

Baumann, H., Gauldie, J. (1994) 'The acute phase response'. *Immunology Today*, 15(2), pp.74–80.

Beigneux, A.P., Davies, B.S.J., Gin, P., Weinstein, M.M., Farber, E., Qiao, X. et al. (2007) 'Glycosylphosphatidylinositol-Anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons'. *Cell Metabolism*, 5(4), pp.279–291.

Beigneux, A.P., Franssen, R., Bensadoun, A., Gin, P., Melford, K., Peter, J. et al. (2009) 'Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6), pp.956–962.

Ben-Zeev, O., Lusis, A.J., LeBoeuf, R.C., Nikazy, J., Schotz, M.C. (1983) 'Evidence for independent genetic regulation of heart and adipose lipoprotein lipase activity'. *Journal of Biological Chemistry*, 258(22), pp.13632–13636.

Bergmann, K., Sypniewska, G. (2013) 'Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers?'. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(1), pp.177–185.

Bergö, M., Wu, G., Ruge, T., Olivecrona, T. (2002) 'Down-regulation of adipose tissue lipoprotein lipase during fasting requires that a gene, separate from the lipase gene, is switched on'. *Journal of Biological Chemistry*, 277(14), pp.11927–11932.

Bersinger, N.A., Kollmann, Z., Von Wolff, M. (2014) 'Serum but not follicular fluid cytokine levels are increased in stimulated versus natural cycle IVF: a multiplexed assay study'. *Journal of Reproductive Immunology*, 106, pp.27–33.

Bideci, A., Çamurdan, M.O., Yeşilkaya, E., Demirel, F., Cinaz, P. (2008) 'Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome'. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 34(4), pp.578–584.

Bijvoet, S.M., Bruin, T., Kastelein, J.J.P. (1991) 'The familial hyperchylomicronemia syndrome: New ınsights ınto underlying genetic defects'. *JAMA*, 265(7), pp.904–908.

Bjørbaek, C., Kahn, B.B. (2004) 'Leptin signaling in the central nervous system and the periphery'. *Recent Progress in Hormone Research*, 59, pp.305-332.

Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., Yildiz, B.O. (2016) 'The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis'. *Human Reproduction*, 31(12), pp.2841–2855.

Bradley, J.R. (2008) 'TNF-mediated inflammatory disease'. *The Journal of Pathology*, 214(2), pp.149–160.

Breda, E., Cavaghan, M.K., Toffolo, G., Polonsky, K.S., Cobelli, C. (2001) 'Oral glucose tolerance test minimal model ındexes of β-cell function and ınsulin sensitivity'. *Diabetes*, 50(1), pp.150–158.

Brunetti, L., Di Nisio, C., Recinella, L., Chiavaroli, A., Leone, S., Ferrante, C., et al. (2011) 'Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat'. *Peptides*, 32(9), pp.1866–1871.

Buckett, W.M., Bouzayen, R., Watkin, K.L., Tulandi, T., Tan, S.L. (1999) 'Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries'. *Human Reproduction*, 14(3), pp.618–621.

Bulun, S.E., Noble, L.S., Takayama, K., Michael, M.D., Agarwal, V., Fisher, C. et al. (1997) 'Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression'. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 61(3–6), pp.133–139.

Cai, R.C., Wei, L., Di, J.Z., Yu, H.Y., Bao, Y.Q., Jia, W.P. (2009) 'Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients'. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 89(6), pp.381–384.

Cakal, E., Ustun, Y., Engin-Ustun, Y., Ozkaya, M., Kilinç, M. (2011) 'Serum vaspin and c-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome'. *Gynecological Endocrinology*, 27(7), pp.491-495.

Calan, M., Yilmaz, O., Kume, T., Unal Kocabas, G., Yesil Senses, P., Senses, Y.M. et al. (2016) 'Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome'. *Endocrine*, 53(1), pp.271–279.

Carmina, E. (2012) 'Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Polycystic Ovary Syndrome*, 40, pp.40–50.

Carmina, E., Chu, M.C., Longo, R.A., Rini, G.B., Lobo, R.A. (2005a) 'Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), pp.2545–2549.

Carmina, E., Koyama, T., Chang, L., Stanczyk, F.Z., Lobo, R.A. (1992) 'Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 167(6), pp.1807–1812.

Carmina, E., Legro, R.S., Stamets, K., Lowell, J., Lobo, R.A. (2003) 'Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: İnfluence of the diet'. *Human Reproduction*, 18(11), pp.2289–2293.

Carmina, E., Orio, F., Palomba, S., Longo, R.A., Lombardi, G., Lobo, R.A. (2005b) 'Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters'. *Fertility and Sterility*, 84(2), pp.413–419.

Chakrabarti, J. (2013) 'Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: Correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone'. *Annals of Medical and Health Sciences Research, 3*(2), pp.1-6.

Chaudhari, N., Dawalbhakta, M., Nampoothiri, L. (2018) 'GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile'. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), pp.1–13.

Chi, X., Britt, E.C., Shows, H.W., Hjelmaas, A.J., Shetty, S.K., Cushing, E.M. et al. (2017) 'ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase'. *Molecular Metabolism*, 6(10), pp.1137–1149.

Chi, X., Shetty, S.K., Shows, H.W., Hjelmaas, A.J., Malcolm, E.K., Davies, B.S.J. (2015) 'Angiopoietin-like 4 modifies the interactions between lipoprotein lipase and its endothelial cell transporter GPIHBP1'. *Journal of Biological Chemistry*, 290(19), pp.11865–11877.

Choi, J.H., Rhee, E.J., Kim, K.H., Woo, H.Y., Lee, W.Y., Sung, K.C. (2011) 'Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome'. *European Journal of Endocrinology*, 165(5), pp.789–796.

Choo, V. (2002) 'WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations'. *The Lancet*, 360(9328), 235.

Christopoulou, E., Elisaf, M., Filippatos, T. (2019) 'Effects of angiopoietin-like 3 on triglyceride regulation, glucose homeostasis, and diabetes2'. *Disease Markers*, pp.1-8.

Ciaraldi, T.P., Aroda, V., Mudaliar, S., Chang, R.J., Henry, R.R. (2009) 'Polycystic ovary syndrome ıs associated with tissue-specific differences in ınsulin resistance'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), pp.157–163.

Cinkajzlová, A., Mráz, M., Lacinová, Z., Kloučková, J., Kaválková, P., Kratochvílová, H. et al. (2018) 'Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: The effect of weight reduction and realimentation'. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), pp.1–11.

Clement, L.C., Avila-Casado, C., MacÉ, C., Soria, E., Bakker, W.W., Kersten, S. et al. (2010) 'Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome'. *Nature Medicine*, 17(1), pp.117–122.

Clement, L.C., Macé, C., Avila-Casado, C., Joles, J.A., Kersten, S., Chugh, S.S. (2013) 'Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome'. *Nature Medicin*, 20(1), pp.37–46.

Coleman, T., Seip, R.L., Gimble, J.M., Lee, D., Maeda, N., Semenkovich, C.F. (1995) 'COOH-terminal disruption of lipoprotein lipase in mice is lethal in homozygotes, but heterozygotes have elevated triglycerides and impaired enzyme activity'. *Journal of Biological Chemistry*, 270(21), pp.12518–12525.

Colilla, S., Cox, N.J., Ehrmann, D.A. (2001) 'Heritability of ınsulin secretion and ınsulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), pp.2027–2031.

Considine, R. V., Considine, E.L., Williams, C.J., Nyce, M.R., Magosin, S.A., Bauer, T.L., et al. (1995) 'Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity'. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(6), pp.2986–2988.

Conway, G.S., Honour, J.W., Jacobs, H.S. (1989) 'Heterogeneıty of the polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine and ultrasound features ın 556 patients'. *Clinical Endocrinology*, 30(4), pp.459–470.

Coussens, L.M., Werb, Z. (2002) 'Inflammation and cancer'. *Nature*, 420(6917), pp.860–867.

Crunkhorn, S. (2013) 'Betatrophin boosts β-cells'. *Nature Reviews Drug Discovery*, *12*(7), pp.504–505.

Cryer, A. (1981) 'Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism'. *International Journal of Biochemistry*, 13(5), pp.525–541.

Ctor, H.É., Escobar-Morreale, F., Rolda´n, B.N., Rolda´n, R., Barrio, R., Alonso, M., et al. (2000) 'High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), pp.4182–4187.

Culiner, A., Shippel, S. (1949) Virilism and theca-cell hyperplasıa of the ovary: A syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 56(3), pp.439-445.

Cunliffe, W.J., Gould, D.J. (1979) ‘Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults’. *Br Med J*, 1(6171), pp.1109–1110.

Dagogo-Jack, S., Fanelli, C., Paramore, D., Brothers, J., Landt, M. (1996) ‘Plasma leptin and ınsulin relationships in obese and nonobese humans’. *Diabetes*, 45(5), pp.695–698.

Dalgard, F., Svensson, Å., Holm, J., Sundby, J. (2004) 'Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study’. *British Journal of Dermatology*, 151(2), pp.452–457.

Dandona, P., Mohanty, P., Ghanim, H., Aljada, A., Browne, R., Hamouda, W. et al. (2001) ‘The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), pp.355–362.

Daraï, E., Detchev, R., Hugol, D., Quang, N.T. (2003) ‘Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours’. *Human Reproduction*, 18(8), pp.1681–1685.

Davies, B.S.J., Beigneux, A.P., Barnes, R.H., Tu, Y., Gin, P., Weinstein, M.M., et al. (2010) Article GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. *Cell metabolism*, 12(1), pp.42-52

Davies, B.S.J., Beigneux, A.P., Fong, L.G., Young, S.G. (2012) ‘New wrinkles in lipoprotein lipase biology’. *Current Opinion in Lipidology*, 23(1), pp.1-13.

De Melo, A.S., Dias, S.V., De Carvalho Cavalli, R., Cardoso, V.C., Bettiol, H., Barbieri, M.A., et al. (2015) ‘Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: Multifactorial assessment from the foetal stage to menopause’. *Reproduction*, 150(1), pp.11-24.

De Souza Batista, C.M., Yang, R.Z., Lee, M.J., Glynn, N.M., Yu, D.Z., Pray, J. et al.(2007) ‘Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity’. *Diabetes*, 56(6), pp.1655–1661.

Deplewski, D., Rosenfield, R.L. (2000) ‘Role of hormones in pilosebaceous unit development’. *Endocrine Reviews*, 21(4), pp.363–392.

Desai, U., Lee, E.-C., Chung, K., Gao, C., Gay, J., Key, B. et al. (2007) ‘Lipid-lowering effects of anti-angiopoietin-like 4 antibody recapitulate the lipid phenotype found in angiopoietin-like 4 knockout mice’. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(28), pp.11766-11771.

Deugarte, C.M., Bartolucci, A.A., Azziz, R. (2005) ‘Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment’. *Fertility and Sterility*, 83(5), pp.1454–1460.

Deugarte, C.M., Woods, K.S., Bartolucci, A.A., Azziz, R. (2006) ‘Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: Toward a populational definition of hirsutism’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), pp.1345–1350.

Dewailly, D. (1997) ‘Definition and significance of polycystic ovaries’. *Baillière’s Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 11(2), pp.349–368.

Dewailly, D., Robert, Y., Helin, I., Ardaens, Y., Thomas-Desrousseaux, P., Lemaitre, L. et al. (1994) 'Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women'. *Clinical Endocrinology*, 41(5), pp.557–562.

Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G.A., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y. et al. (2016) 'Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants'. *The Lancet*, 387(10026), pp.1377–1396.

Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C.R., Bergiele, A.T., Filandra, F.A., Tsianateli, T.C., Spina, G.G. et al. (1999) 'A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile'. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(11), pp.4006–4011.

Díaz, P.U., Stangaferro, M.L., Gareis, N.C., Silvia, W.J., Matiller, V., Salvetti, N.R. et al. (2015) 'Characterization of persistent follicles induced by prolonged treatment with progesterone in dairy cows: An experimental model for the study of ovarian follicular cysts'. *Theriogenology*, 84(7), pp.1149–1160.

Dignam, W.J., Pion, R.J., Lamb, E.J., Simmer, H.H. (1964) 'Plasma androgens in women: II. Patients with polycystic ovaries and hirsutism'. *European Journal of Endocrinology*, 45(2), pp.254-271.

Dijk, W., Kersten, S. (2014) 'Regulation of lipoprotein lipase by Angptl4'. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(3), pp.146–155.

Do, R., Willer, C.J., Schmidt, E.M., Sengupta, S., Gao, C., Peloso, G.M. et al. (2013) 'Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease'. *Nature Genetics*, 45(11), pp.1345–1352.

Dobrzycka, B., Mackowiak-Matejczyk, B., Terlikowska, K.M., Kulesza-Bronczyk, B., Kinalski, M., Terlikowski, S.J. (2013) 'Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer'. *European Cytokine Network*, 24(3), pp.106–113.

Dobrzycka, B., Terlikowski, S.J., Garbowicz, M., Nikliñska, W., Bernaczyk, P.S., Nikliński, J. et al. (2009) 'Tumor necrosis factor-alpha and its receptors in epithelial ovarian cancer'. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 47(4), pp.609–613.

Dröge, W. (2002) 'Free radicals in the physiological control of cell function'. *Physiological Reviews*, 82(1), pp.47-95.

Duleba, A.J., Dokras, A. (2012) 'Is PCOS an inflammatory process?'. *Fertility and Sterility*, 97(1), pp.7-12

Dunaif, A., Finegood, D.T. (1996) 'Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), pp.942–947.

Dunaif, A., Segal, K.R., Futterweit, W., Dobrjansky, A. (1989) 'Profound peripheral ınsulin resistance, ındependent of obesity, in polycystic ovary syndrome'. *Diabetes*, 38(9), pp.1165–1174.

Dunaif, A., Sorbara, L., Delson, R., Green, G. (1993) 'Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with ındependent and additive decreases in insulin action in caribbean-hispanic women'. *Diabetes*, 42(10), pp1462–1468.

Eagle, G.R., Robinson, D.S. (1964) 'The ability of actinomycin d to ıncrease the clearing-factor lipase activity of rat adipose tissue'. *Biochemical Journal*, 93(1), pp.10-11.

Ehrmann, D.A., Breda, E., Corcoran, M.C., Cavaghan, M.K., Imperial, J., Toffolo, G. et al. (2004) 'Impaired β-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome'. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 287(2), pp.241–246.

Ehrmann, D.A., Cavaghan, M.K., Barnes, R.B., Imperial, J., Rosenfield, R.L. (1999) 'Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome'. *Diabetes Care*, 22(1), pp.141–146.

Ehrmann, D.A., Kasza, K., Azziz, R., Legro, R.S., Ghazzi, M.N. (2005) 'Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), pp.66–71.

Ehrmann, D.A., Sturis, J., Byrne, M.M., Karrison, T., Rosenfield, R.L., Polonsky, K.S. (1995) 'Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus'. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(1), pp.520–527.

Elci, E., Kaya, C., Cim, N., Yildizhan, R., Elci, G.G. (2016) 'Evaluation of cardiac risk marker levels in obese and non-obese patients with polycystic ovaries'. *Gynecological Endocrinology*, 33(1), pp.43-47.

Emoto, N., Baird, A. (1988) 'The effect of tumor necrosis factor/cachectin on follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in cultured rat granulosa cells'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 153(2), pp.792–798.

Engeli, S., Feldpausch, M., Gorzelniak, K., Hartwig, F., Heintze, U., Janke, J. et al. (2003) 'Association between adiponectin and mediators of ınflammation in obese women'. *Diabetes*, 52(4), pp.942–947.

Engin-Üstün, Y., Üstün, Y., Meydanli, M.M., Kafkasli, A., Yetkin, G. (2009) 'Are polycystic ovaries associated with cardiovascular disease risk as polycystic ovary syndrome?'. *Gynecological Endocrinology*, 22(6), pp.324-328.

Erlinger, T.P., Platz, E.A., Rifai, N., Helzlsouer, K.J. (2004) 'C-Reactive protein and the risk of incident colorectal cancer'. *JAMA*, 291(5), pp.585–590.

Ersahin, A.A., Acet, M., Ersahin, S.S., Acet, T., Yardim, M., Kenanoglu, O. et al. (2017) 'Follicular fluid cerebellin and betatrophin regulate the metabolic functions of growing follicles in polycystic ovary syndrome'. *Clin Exp Reprod Med*, 44(1), pp.33–39.

Escobar-Morreale, H.F., Luque-Ramírez, M., González, F. (2011) 'Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis'. *Fertility and Sterility*, 95(3), pp.1048-1058.

Escobar-Morreale, H.F., Luque-Ramírez, M., San Millán, J.L. (2005) 'The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome'. *Endocrine Reviews*, 26(2), pp.251–282.

Escobar-Morreale, H.F., Millán, J.L.S. (2007) 'Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome'. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(7), pp.266–272.

Escobar-Morreale, H.F., Villuendas, G., Botella-Carretero, J.I., Sancho, J., San Millán, J.L. (2003) 'Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum

inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women'. *Diabetologia*, 46(5), pp.625–633.

Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M. (2003) 'Are oxidative stress−activated signaling pathways mediators of ınsulin resistance and β-cell dysfunction?'. *Diabetes*, 52(1), pp.1–8.

Fain, J.N., Sacks, H.S., Buehrer, B., Bahouth, S.W., Garrett, E., Wolf, R.Y. et al. (2008) 'Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: Comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots'. *International Journal of Obesity*, 32(5), pp.810–815.

Farquhar, C.M., Birdsall, M., Manning, P., Mitchell, J.M. (1994) 'Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women'. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 4(1), pp.54–59.

Fathi, F. H. (2018) 'C-reactive protein and adiposity in women with polycystic ovary syndrome'. *Tikrit Journal of Pure Science*, 23(7), pp.47-51.

Fatsetti, L., Gambera, A., Andrico, S., Sartori, E. (2009) 'Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine–metabolic and ultrasonographic differences'. *Gynecological Endocrinology*, 16(4), pp.275-284.

Fauser, B., Tarlatzis, R., Chang, J., Aziz, R., Legro, R., Dewailly, D. et.al (2004) 'Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)'. *Human Reproduction*, 19(1), pp.41–47.

Feller, S., Boeing, H., Pischon, T. (2010) 'Body mass ındex, waist circumference, and the risk of type 2 diabetes mellitus: Implications for routine clinical practice'. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(26), pp.470-6.

Fenzl, A., Itariu, B.K., Kosi, L., Fritzer-Szekeres, M., Kautzky-Willer, A., Stulnig, T.M. et al. (2014) 'Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals'. *Diabetologia*, 57(6), pp.1204–1208.

Ferrıman, D., Gallwey, J.D. (1961) 'Clinical assessment of body hair growth in women'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(11), pp.1440–1447.

Festa, A., D'Agostino, R., Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R.P., Haffner, S.M. (2000) 'Chronic subclinical ınflammation as part of the ınsulin resistance syndrome'. *Circulation*, 102(1), pp.42–47.

Figueroa, F., Davicino, R., Micalizzi, B., Oliveros, L., Forneris, M. (2012) 'Macrophage secretions modulate the steroidogenesis of polycystic ovary in rats: Effect of testosterone on macrophage pro-inflammatory cytokines'. *Life Sciences*, 90(19–20), pp.733–739.

Flier, J.S., Underhill, L.H., Eckel, R.H. (1989) 'Lipoprotein Lipase'. *New England Journal of Medicine*, 320(16), pp.1060-1068.

Franik, G., Sadlocha, M., Madej, P., Owczarek, A., Skrzypulec-Plinta, V., Olszanecka-Glinianowicz, et al. (2020) 'Circulating omentin-1 levels and inflammation in polycystic ovary syndrome'. *Journals.Viamedica.Pl*, 91(6), 308–312.

Franks, S. (2006) 'Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: In defense of the rotterdam criteria'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), pp.786–789.

Franssen, R., Young, S.G., Peelman, F., Hertecant, J., Sierts, J.A., Schimmel, A.W.M., et al. (2010) 'Chylomicronemia with low postheparin lipoprotein lipase levels in the setting of GPIHBP1 Defects'. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 3(2), pp.169–178.

Fu, Z., Abou-Samra, A.B., Zhang, R. (2015) 'A lipasin/Angptl8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase'. *Scientific Report*, 5(1), pp.1–9.

Fu, Z., Berhane, F., Fite, A., Seyoum, B., Abou-Samra, A.B., Zhang, R. (2014) 'Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity'. *Scientific Report*, 4(1), pp.1–5.

Fu, Z., Yao, F., Abou-Samra, A.B., Zhang, R. (2013) 'Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 430(3), pp.1126–1131.

Fugier, C., Tousaint, J.J., Prieur, X., Plateroti, M., Samarut, J., Delerive, P. (2006) 'The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone'. *Journal of Biological Chemistry*, 281(17), pp.11553–11559.

Futterweit, W., Dunaif, A., Yeh, H.C., Kingsley, P. (1988) 'The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia'. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(5), pp.831–836.

Galaup, A., Cazes, A., le Jan, S., Philippe, J., Connault, E., le Coz, E., et al. (2006) 'Angiopoietin-like 4 prevents metastasis through inhibition of vascular permeability and tumor cell motility and invasiveness'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(49), pp.18721–18726.

Galic, S., Oakhill, J.S., Steinberg, G.R. (2010) 'Adipose tissue as an endocrine organ'. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), pp.129–139.

Galobardes, B., Smith, G.D., Jeffreys, M., McCarron, P. (2005) 'Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study'. *British Journal of Dermatology*, 152(4), pp.824–825.

Gao, D., Nong, S., Huang, X., Lu, Y., Zhao, H., Lin, Y., et al. (2010) 'The effects of palmitate on hepatic insulin resistance are mediated by NADPH oxidase 3-derived reactive oxygen species through JNK and p38 MAPK pathways'. *Journal of Biological Chemistry*, 285(39), pp.29965–29973.

Gao, L., Gu, Y., Yin, X. (2016) 'High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis'. *Plos One*, 11(10), e0164021.

Gao, X., Suo, Y., Zhang, M., Wang, Y., Gao, X., Bing, Q. et al. (2019) 'Angiopoietin-like protein 3 markedly enhanced in the hyperlipidemia related proteinuria'. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), pp.1–8.

Garn, S.M. (1951) 'Types and distribution of the hair in man'. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 53(3), pp.498–507.

Ge, H., Cha, J.Y., Gopal, H., Harp, C., Yu, X., Repa, J.J. et al. (2005) 'Differential regulation and properties of angiopoietin-like proteins 3 and 4'. *Journal of Lipid Research*, 46(7), pp.1484–1490.

Geist, S.H., Gaines, J.A. (1942) ‘Diffuse luteinization of the ovaries associated with the masculinization syndrome’. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 43(6), pp.975–983.

Gennarelli, G., Holte, J., Berglund, L., Berne, C., Massobrio, M., Lithell, H. (2000) ‘Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome’. *Human Reproduction*, 15(10), pp.2098–2102.

Georgiadi, A., Lichtenstein, L., Degenhardt, T., Boekschoten, M. V., Van Bilsen, M., Desvergne, B. et al. (2010) Induction of cardiac ANGPTL4 by dietary fatty acids ıs mediated by peroxisome proliferator-activated receptor β/δ and protects against fatty acid–induced oxidative stress’. *Circulation Research*, 106(11), pp.1712–1721.

Georgiadi, A., Wang, Y., Stienstra, R., Tjeerdema, N., Janssen, A., Stalenhoef, A. et al. (2013) ‘Overexpression of angiopoietin-like protein 4 protects against atherosclerosis development’. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(7), pp.1529–1537.

Goldberg, I.J. (1996) ‘Lipoprotein lipase and lipolysis: Central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis’. *Journal of Lipid Research*, 37(4), pp.693–707.

Goldberg, I.J., Eckel, R.H., Abumrad, N.A. (2009) ‘Regulation of fatty acid uptake into tissues: Lipoprotein lipase-and CD36-mediated pathways’. *Journal of Lipid Research*, 50, pp.86-90.

Gómez-Ambrosi, J., Pascual, E., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Silva, C. et al. (2014) ‘Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), pp.2004–2009.

González, F. (2012) ‘Inflammation in polycystic ovary syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction’. *Steroids*, 77(4), pp.300–305.

González, F., Sia, C.L., Stanczyk, F.Z., Blair, H.E., Krupa, M.E. (2012) ‘Hyperandrogenism exerts an anti-inflammatory effect in obese women with polycystic ovary syndrome’. *Endocrine*, 42(3), PP.726–735.

Goodarzi, M.O., Azziz, R. (2006) ‘Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome’. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20(2), pp.193–205.

Goodarzi, M.O., Dumesic, D.A., Chazenbalk, G., Azziz, R. (2011) ‘Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis’. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(4), pp.219–231.

Gorry, A., White, D.M., Franks, S. (2006) ‘Infertility in polycystic ovary syndrome: Focus on low-dose gonadotropin treatment’. *Endocrine*, 30(1), pp.27–33.

Goulbourne, C.N., Gin, P., Tatar, A., Nobumori, C., Hoenger, A., Jiang, H. et al. (2014) ‘The GPIHBP1–LPL complex ıs responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries’. *Cell Metabolism*, 19(5), pp.849–860.

Graf, M.J., Rıchards, C.J., Brown, V., Meıssner, L., Dunaıf, A. (1990) ‘The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoproteın profiles in women*’. *Clinical Endocrinology*, 33(1), pp.119–131.

Graff, S.K., Mário, F.M., Alves, B.C., Spritzer, P.M. (2013) 'Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes'. *Fertility and Sterility*, 100(4), pp.1081–1088.

Greenblatt, R.B. (1961) 'Chemical ınduction of ovulation'. *Fertility and Sterility*, 12(5), pp.402–404.

Gusarova, V., Alexa, C.A., Na, E., Stevis, P.E., Xin, Y., Bonner-Weir, S., et al. (2014) 'ANGPTL8/Betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion'. *Cell*, 159(3), pp.691–696

Gusarova, V., Alexa, C.A., Wang, Y., Rafique, A., Kim, J.H., Buckler, D. et al. (2015) 'ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys'. *Journal of Lipid Research*, 56(7), pp.1308–1317.

Gusarova, V., O'Dushlaine, C., Teslovich, T. M., Benotti, P. N., Mirshahi, T., Gottesman, O. et al. (2018). 'Genetic inactivation of ANGPTL4 improves glucose homeostasis and is associated with reduced risk of diabetes'. *Nature communications*, 9(1), pp.2252.

Guzel, E.C., Celik, C., Abali, R., Kucukyalcin, V., Celik, E., Guzel, M. et al. (2014) 'Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome'. *Gynecological endocrinology*, 30(6), pp.419-422.

Gülcan, E., Özkan, A. (2006). 'Obezite'. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (010), pp.185-194.

Güneş, M., Bukan, N. (2015) 'Examination of angiopoietin-like protein 4, neuropeptide Y, omentin-1 levels of obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome'. *Gynecological Endocrinology*, 31(11), pp.903–906.

Hahn, P.F. (1943) 'Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin'. *Science*, 98(2531), pp.19–20.

Hahn, S., Tan, S., Elsenbruch, S., Quadbeck, B., Herrmann, B.L., Mann, K. et al. (2005) 'Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia'. *Hormone and Metabolic Research*, 37(7), pp.438–444.

Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D. et al. (1995) 'Weight-Reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene'. *Science*, 269(5223), pp.543–546.

Haridas, P.A.N., Soronen, J., Sädevirta, S., Mysore, R., Quagliarini, F., Pasternack, A. et al. (2015) 'Regulation of angiopoietin-like proteins (ANGPTLs) 3 and 8 by ınsulin'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(10), pp.1299–1307.

Haslam, D.W., James, W.P.T. (2005) 'Obesity'. *The Lancet*, 366(9492), pp.1197–1209.

Hatch, R., Rosenfield, R.L., Kim, M.H., Tredway, D. (1981) 'Hirsutism: Implications, etiology, and management'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(7), pp.815–830.

Hatsuda, S., Shoji, T., Shinohara, K., Kimoto, E., Mori, K., Fukumoto, S. et al. (2007) 'Association between plasma angiopoietin-like protein 3 and arterial wall thickness in healthy subjects'. *Journal of Vascular Research*, 44(1), pp.61–66.

Hayashi, Y., Jinnin, M., Makino, T., Kajihara, I., Makino, K., Honda, N. et al. (2012) 'Serum angiopoietin-like protein 3 concentrations in rheumatic diseases'. *European Journal of Dermatology*, 22(4), pp.500–504.

Hefler, L.A., Concin, N., Hofstetter, G., Marth, C., Mustea, A., Sehouli, J. et al. (2008) 'Serum c-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer'. *Clinical Cancer Research*, 14(3), pp.710–714.

Hill, R. T. (1937) 'Ovaries secrete male hormone I. Restoration of the castrate type of seminal vesicle and prostate glands to normal by grafts of ovaries in mice'. *Endocrinology*, 21(4), pp.495-502.

Homburg, R. (2002) 'What is polycystic ovarian syndrome?A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome'. *Human Reproduction*, 17*(10)*, pp.2495–2499.

Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S.I., Tsukamoto, H., Shimoda, T. (2010) 'Transmembrane TNF-α: Structure, function and interaction with anti-TNF agents'. *Rheumatology*, 49(7), pp.1215–1228.

Hotamisligil, G.S., Budavari, A., Murray, D., Spiegelman, B.M. (1994) 'Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha'. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(4), pp.1543–1549.

http://www.alirustuergur.com.tr/polikistik-over-sendromu-nedir/ Erişim Tarihi: 29.05.2023.

https://mehtaperturk.com/obezite-nedir/ Erişim tarihi: 01.06.2023.

https://tr.wikipedia.org/wiki/Kolesterol Erişim tarihi: 30 Mayıs 2023.

https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-lipoprotein-metabolism-ATP-adenosine-triphosphate-BAT-brown-adipose_fig1_329184057 Erişim tarihi: 30 Mayıs 2023.

https://www.tupbebek-genetik.com/tr/polikistik-over-sendromu-tani-kriterleri-ve-fenotipler_a.html Erişim tarihi: 29 Mayıs 2023.

Hull, M.G.R. (1981) 'Ovulation failure and ınduction'. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology*, 8(3), pp.753–785.

Iikuni, N., Kwan Lam, Q.L., Lu, L., Matarese, G., Cava, A. L. (2008) 'Leptin and Inflammation. *Current Immunology Reviews*, 4(2), pp.70–79.

Inukai, K., Nakashima, Y., Watanabe, M., Kurihara, S., Awata, T., Katagiri, H. et al. (2004) 'ANGPTL3 is increased in both insulin-deficient and-resistant diabetic states'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317(4), pp.1075–1079.

Jalilian, N., Haghnazari, L., Rasolinia, S. (2016) 'Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome'. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(3), pp.324.

Jang, D.I., Lee, A.H., Shin, H.Y., Song, H.R., Park, J.H., Kang, T.B. et al. (2021) 'The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current tnf-α ınhibitors in therapeutics'. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), pp.1–16.

Jiang, Q., Pan, Y., Li, P., Zheng, Y., Bian, Y., Wang, W. et al. (2022) 'ANGPTL4 expression in ovarian granulosa cells ıs associated with polycystic ovary syndrome'. *Frontiers in Endocrinology*, 12, pp.1902.

Jiao, Y., Le Lay, J., Yu, M., Naji, A., Kaestner, K.H. (2014) 'Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not ıncrease human β-cell replication in the transplant setting'. *Diabetes*, 63(4), pp.1283–1288.

Jin, W., Wang, X., Millar, J.S., Quertermous, T., Rothblat, G.H., Glick, J.M. et al. (2007) 'Hepatic proprotein convertases modulate HDL metabolism'. *Cell Metabolism*, 6(2), pp.129–136.

Johnson, L.J., Meacham, S.L., Kruskall, L.J. (2008) 'The antioxidants-vitamin c, vitamin e, selenium, and carotenoids'. *Journal Of Agromedicine*, 9(1), pp.65-82.

Jonard, S., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Pigny, P., Decanter, C., Dewailly, D. (2003) 'Ultrasound examination of polycystic ovaries: İs it worth counting the follicles?'. *Human Reproduction*, 18(3), pp.598–603.

Jones, G.E.S., Howard, J.E., Langford, H. (1953) 'The use of cortisone in follicular phase disturbances'. *Fertility and Sterility*, 4(1), pp.49–62.

Jonjić, N., Peri, G., Bernasconi, S., Sciacca, F.L., Colotta, F., Piergiuseppe, P. et al. (1992) 'Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells'. *Journal of Experimental Medicine*, 176(4), pp.1165–1174.

Jonker, J.T., Smit, J.W.A., Hammer, S., Snel, M., van der Meer, R.W., Lamb, H.J. et al. (2013) 'Dietary modulation of plasma angiopoietin-like protein 4 concentrations in healthy volunteers and in patients with type 2 diabetes'. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(2), pp.255–260.

Kahsar-Miller, M.D., Nixon, C., Boots, L.R., Go, R.C., Azziz, R. (2001) 'Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS'. *Fertility and Sterility*, 75(1), pp.53–58.

Kaipia, A., Chun, S.Y., Eisenhauer, K., Hsueh, A.J.W. (1996) 'Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles'. *Endocrinology*, 137(11), pp.4864–4870.

Karlsson, C., Lindell, K., Svensson, E., Bergh, C., Lind, P., Billig, H. et al. (1997) 'Expression of functional leptin receptors in the human ovary'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), pp.4144–4148.

Katano, H., Yamada, K. (2014)' Upregulation of angptl4 messenger rna and protein in severely calcified carotid plaques'. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(5), pp.933–947.

Kaushal, R., Parchure, N., Bano, G., Kaski, J.-C., Nussey, S.S. (2004) 'Insulin resistance and endothelial dysfunction in the brothers of Indian subcontinent Asian women with polycystic ovaries'. *Clinical Endocrinology*, 60, pp.322–328.

Kelly, C.C.J., Lyall, H., Petrie, J.R., Gould, G.W., Connell, J.M.C., Sattar, N. (2001) 'Low grade chronic ınflammation in women with polycystic ovarian syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), pp.2453–2455.

Kersten, S. (2005) 'Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins'. *Biochemical Society Transactions*, 33(5), pp.1059–1062.

Kersten, S. (2014) ‘Physiological regulation of lipoprotein lipase’. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(7), pp.919–933.

Kersten, S., Lichtenstein, L., Steenbergen, E., Mudde, K., Hendriks, H.F.J., Hesselink, M.K. et al. (2009) ‘Caloric restriction and exercise ıncrease plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids’. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6), pp.969–974.

Kersten, S., Mandard, S., Tan, N.S., Escher, P., Metzger, D., Chambon, P. et al. (2000) ‘Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene’. *Journal of Biological Chemistry*, 275(37), pp.28488–28493.

Kieffer, T.J., Habener, J.F. (2000) ‘The adipoinsular axis: Effects of leptin on pancreatic β-cells’. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 278(1), pp1-14.

Kim, H.K., Shin, M.S., Youn, B.S., Kang, G.M., Gil, S.Y., Lee, C.H. et al. (2015) ‘Regulation of energy balance by the hypothalamic lipoprotein lipase regulator Angptl3’. *Diabetes*, 64(4), pp.1142–1153.

Kim, H.K., Youn, B.S., Shin, M.S., Namkoong, C., Park, K.H., Baik, J.H. et al. (2010) ‘Hypothalamic Angptl4/Fiaf ıs a novel regulator of food ıntake and body weight’. *Diabetes*, 59(11), pp.2772–2780.

Kim, I., Kwak, H.J., Ahn, J.E., So, J.N., Liu, M., Koh, K.N. et al. (1999) ‘Molecular cloning and characterization of a novel angiopoietin family protein, angiopoietin-3’. *FEBS Letters*, 443(3), pp.353–356.

King, R.A., Richard A., Rotter, J.I., Motulsky, A.G. (2002) ‘The genetic basis of common diseases’. Oxford University Press, 1076.

Knights, A.J., Funnell, A.P., Pearson, R.C., Crossley, M., Bell-Anderson, K.S. (2014) ‘Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*’. 3(2), pp.88–96.

Knochenhauer, E.S., Key, T.J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L.R., Azziz, R. (1998) ‘Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern united states: A prospective study’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), pp.3078–3082.

Koishi, R., Ando, Y., Ono, M., Shimamura, M., Yasumo, H., Fujiwara, T. et al. (2002) ‘Angptl3 regulates lipid metabolism in mice’. *Nature Genetics*, 30(2), pp.151–157.

Komiya, T., Tanigawa, Y., Hirohashi, S. (1998) ‘Cloning of the novel gene ıntelectin, which ıs expressed in ıntestinal paneth cells in mice’. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(3), pp.759–762.

Kong, F.J., Ma, L.L., Li, G., Chen, Y.X., Zhou, J.Q. (2017) ‘Circulating betatrophin levels and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis’. *Plos One*, 12(1), e0169941.

Korhonen, S., Hippeläinen, M., Niskanen, L., Vanhala, M., Saarikoski, S. (2001) ‘Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: A controlled, population-based study’. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184(3), pp.289–296.

Kugelberg, E. (2013) ‘Betatrophin-inducing β-cell expansion to treat diabetes mellitus?’. *Nature Reviews Endocrinolog*, 9(7), pp.379–379.

Kuo, T.C., Tan, C.T., Chang, Y.W., Hong, C.C., Lee, W.J., Chen, M.W. et al. (2013) ‘Angiopoietin-like protein 1 suppresses SLUG to inhibit cancer cell motility’. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(3), pp.1082–1095.

Lafferty, M.J., Bradford, K.C., Erie, D.A., Neher, S.B. (2013) ‘Angiopoietin-like Protein 4 ınhibition of lipoprotein lipase’. *Journal of Biological Chemistry*, 288(40), pp.28524–28534.

Laitinen, J., Taponen, S., Martikainen, H., Pouta, A., Millwood, I., Hartikainen, A.L. et al. (2003) ‘Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms’. *International Journal of Obesity*, 27(6), pp.710–715.

Lakhani, K., Prelevic, G.M., Seifalian, A.M., Atiomo, W.U., Hardiman, P. (2009) ‘Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: Risks and risk factors’. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(6), pp.613–621.

Landay, M., Huang, A., Azziz, R. (2009) ‘Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS’. *Fertility and Sterility*, 92(2), pp.643–647.

Le Jan, S., Amy, C., Cazes, A., Monnot, C., Lamandé, N., Favier, J., Philippe, J. et al. (2003) ‘Angiopoietin-Like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma’. *The American Journal of Pathology*, 162(5), pp.1521–1528.

Lecke, S.B., Mattei, F., Morsch, D.M., Spritzer, P.M. (2011) ‘Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome’. *Fertility and Sterility*, 95(6), pp.2044–2049.

Lecke, S.B., Morsch, D., Spritzer, P.M. (2013) ‘Circulating levels and subcutaneous adipose tissue gene expression of pigment epithelium-derived factor in polycystic ovary syndrome and normal women: A case control study’. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1), pp.1–7.

Lee, E.C., Desai, U., Gololobov, G., Hong, S., Feng, X., Yu, X.C. (2009) ‘Identification of a new functional domain in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) and angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) involved in binding and inhibition of lipoprotein lipase (LPL)’. *Journal of Biological Chemistry*, 284(20), pp.13735–13745.

Lee, J.K., Schnee, J., Pang, M., Wolfert, M., Baum, L.G., Moremen, K.W. et al. (2001) ‘Human homologs of the xenopus oocyte cortical granule lectin XL35’. *Glycobiology*, 11(1), pp.65–73.

Legro, R.S. (2000) ‘The Genetics of Obesity Lessons for Polycystic Ovary Syndrome’. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 900(1), pp.193–202.

Legro, R.S., Azziz, R., Ehrmann, D., Fereshetian, A.G., O’Keefe, M., Ghazzi, M.N. (2003) ‘Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to ımprovement in ınsulin sensitivity with troglitazone’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), pp.5137–5144.

Legro, R.S., Bentley-Lewis, R., Driscoll, D., Wang, S.C., Dunaif, A. (2002a) ‘Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with

hyperandrogenemia rather than menstrual ırregularity'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(5), pp.2128–2133.

Legro, R.S., Castracane, V.D., Kauffman, R.P. (2004) 'Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls'. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 59(2), pp.141–154.

Legro, R.S., Driscoll, D., Strauss, J.F., Fox, J., Dunaif, A. (1998a) 'Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), pp.14956–14960.

Legro, R.S., Finegood, D., Dunaif, A. (1998b) 'A fasting glucose to ınsulin ratio ıs a useful measure of ınsulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), pp.2694–2698.

Legro, R.S., Kunselman, A.R., Demers, L., Wang, S.C., Bentley-Lewis, R., Dunaif, A. (2002b) 'Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(5), pp.2134–2138.

Legro, R.S., Kunselman, A.R., Dodson, W.C., Dunaif, A., Du-Naif, A. (1999) 'Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and ımpaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), pp.165–169.

Legro, R.S., Kunselman, A.R., Dunaif, A. (2001) 'Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome'. *The American Journal of Medicine*, 111(8), pp.607–613.

Legro, R.S., Strauss, J.F. (2002) 'Molecular progress in infertility: Polycystic ovary syndrome'. *Fertility and Sterility*, 78(3), pp.569–576.

Legry, V., Bokor, S., Cottel, D., Beghin, L., Catasta, G., Nagy, E. et al. (2009) 'Associations between common genetic polymorphisms in angiopoietin-like proteins 3 and 4 and lipid metabolism and adiposity in European adolescents and adults'. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(12), pp.5070–5077.

Lennon, S.V., Martin, S.J., Cotter, T.G. (1991) 'Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli'. *Cell Proliferation*, 24(2), pp.203–214.

Li, C. (2006) 'Genetics and regulation of angiopoietin-like proteins 3 and 4'. *Current Opinion in Lipidology*, 17(2), pp.152–156.

Li, L., Zhang, F., Cui, J., Shi, Y., Xiang, J., Wang, X. et al. (2016) 'Association of betatrophin with metabolic characteristics in overweight/obese and lean women with PCOS'. *Gynecological Endocrinology*, 33(3), pp.238–243.

Lichtenstein, L., Mattijssen, F., De Wit, N.J., Georgiadi, A., Hooiveld, G.J., Van Der Meer, R. et al. (2010) 'Angptl4 protects against severe proinflammatory effects of saturated fat by inhibiting fatty acid uptake into mesenteric lymph node macrophages'. *Cell Metabolism*, 12(6), pp.580–592.

Lim, S.S., Davies, M.J., Norman, R.J., Moran, L.J. (2012) 'Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis'. *Human Reproduction Update*, 18(6), pp.618–637.

Lin, E.Y., Nguyen, A.V., Russell, R.G., Pollard, J.W. (2001) 'Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy'. *Journal of Experimental Medicine*, 193(6), pp.727–740.

Liu, J., Afroza, H., Rader, D.J., Jin, W. (2010) 'Angiopoietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases'. *Journal of Biological Chemistry*, 285(36), pp.27561–27570.

Liu, S., Navarro, G., Mauvais-Jarvis, F. (2010) 'Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to β-cell failure in female mice'. *Plos One*, 5(6), e11302.

Lorenzo, E.M. (1970) 'Familial study of hirsutism'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(5), pp.556–564.

Lu, P., Chen, X., Zhang, Z., Zhang, J., Yang, Y., Liu, Z. et al. (2017) 'Insulin upregulates betatrophin expression via PI3K/Akt pathway'. *Scientific Report*, 7(1), pp.1–9.

Lupo, M.G., Ferri, N. (2018) 'Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) and atherosclerosis: Lipid and non-lipid related effects'. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 5(3), pp.1-13.

Lyon, C.J., Law, R.E., Hsueh, W.A. (2003) 'Minireview: Adiposity, ınflammation, and atherogenesis'. *Endocrinology*, 144(6), pp.2195–2200.

MacMahon, S., Baigent, C., Duffy, S., Rodgers, A., Tominaga, S., Chambless, L. et al. (2009) 'Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies'. *The Lancet*, 373(9669), pp.1083–1096.

Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R.E., Lee, G.H., Zhang, Y. et al. (1995) 'Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects'. *Nature Medicine*, 1(11), pp.1155–1161.

Mahde, A., Shaker, M., Al-Mashhadani, Z. (2009) 'Study of omentin1 and other adipokines and hormones in pcos patients'. *Oman Medical Journal*, 24(2), pp.108-118.

Makoveichuk, E., Vorrsjö, E., Olivecrona, T., Olivecrona, G. (2013) 'Inactivation of lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes by angiopoietin-like protein 4 requires that both proteins have reached the cell surface.' *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 441(4), pp.941–946.

Mandard, S., Zandbergen, F., Van Straten, E., Wahli, W., Kuipers, F., Müller, M. et al. (2006) 'The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity'. *Journal of Biological Chemistry*, 281(2), pp.934–944.

Manieri, C., Pastorino, R., Marolda, A.R., Musso, M.C., Gellona, A., Barberis, A. et al. (2014) 'Gonadotropin evaluation in the diagnosis of polycystic ovary syndrome using either a monoclonal or a polyclonal antibody radioimmunoassay'. *Journal of Endocrinological Investigation*, 15(3), pp.219–222.

Masharani, U., Gjerde, C., Evans, J.L., Youngren, J.F., Goldfine, I.D. (2010) 'Effects of controlled-release alpha lipoic acid ın lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome'. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(2), pp.359–364.

Masjedi, F., Keshtgar, S., Agah, F., Karbalaei, N. (2019) 'Association between sex steroids and oxidative status with vitamin d levels in follicular fluid of non-obese pcos and healthy women'. *Journal of Reproduction & Infertility*, 20(3), pp.132-142.

Matsuda, M., Defronzo, R.A. (1999) 'Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp'. *Diabetes Care*, 22(9), pp.1462–1470.

Mcarthur, J. W., Ingersoll, F. M., Worcester, J. (1958) 'The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system'. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 18(11), pp.1202–1215.

Mcgrath, K.C., Mcrobb, L.S., Heather, A.K. (2008) 'Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease'. *Vascular Health And Risk Management*, 4(1), pp.11-21.

Mcsorley, M.A., Alberg, A.J., Allen, D.S., Allen, N.E., Brinton, L.A., Dorgan, J.F. et al. (2007) 'C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk'. *Obstetrics and Gynecology*, 109(4), pp.933–941.

Mehta, N., Qamar, A., Qu, L., Qasim, A.N., Mehta, N.N., Reilly, M.P. et al. (2014) 'Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits clinical and population studies'. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(5), pp.1057–1063.

Merkel, M., Eckel, R.H., Goldberg, I.J. (2002) 'Lipoprotein lipase: Genetics, lipid uptake, and regulation'. *Journal of Lipid Research*, 43(12), pp.1997–2006.

Messinis, I.E., Messini, C.I., Anifandis, G., Dafopoulos, K. (2015) 'Polycystic ovaries and obesity'. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(4), pp.479–488.

Messinis, I.E., Milingos, S.D. (1999) 'Leptin in human reproduction'. *Human Reproduction Update*, 5(1), pp.52–63.

Michelmore, K.F., Balen, A.H., Dunger, D.B., Vessey, M.P. (1999) 'Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women'. *Clinical Endocrinology*, 51(6), pp.779–786.

Mizutani, N., Ozaki, N., Seino, Y., Fukami, A., Sakamoto, E., Fukuyama, T. et al. (2012) 'Reduction of insulin signaling upregulates angiopoietin-like protein 4 through elevated free fatty acids in diabetic mice'. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 120(3), pp.139–144.

Mohiti-Ardekani, J., Taarof, N. (2010) 'Comparison of leptin blood levels and correlation of leptin with LH and FSH in PCOS patients and normal individuals'. *SSU Journals*, 17(5), pp.353-357.

Mooradian, A.D. (2009) 'Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus'. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(3), pp.150–159.

Morales, A.J., Laughlin, G.A., Bijtzow, T., Maheshwari, H., Baumann, G., Yens, S.S.C. (1996) 'Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(8), pp.2854–2864.

Moreno-Navarrete, J.M., Cataln, V., Ortega, F., Gámez-Ambrosi, J., Ricart, W., Frühbeck, G. et al. (2010) 'Circulating omentin concentration increases after weight loss'. *Nutrition & Metabolism*, 7, pp.1-6.

Morinaga, J., Zhao, J., Endo, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Sugizaki, T. et al. (2018) 'Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study'. *Plos One*, 13(3), e0193731.

Moschos, S., Chan, J.L., Mantzoros, C.S. (2002) 'Leptin and reproduction: A review'. *Fertility and Sterility*, 77(3), pp.433–444.

Möhlig, M., Spranger, J., Osterhoff, M., Ristow, M., Pfeiffer, A.F.H., Schill, T. et al. (2004) 'The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation'. *European Journal of Endocrinology*, 150(4), pp.525–532.

Murri, M., Luque-ramírez, M., Insenser, M., Ojeda-ojeda, M., Escobar-morreale, H.F. (2013) 'Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis'. *Human Reproduction Update*, 19(3), pp.268–288.

Musunuru, K., Pirruccello, J.P., Do, R., Peloso, G.M., Guiducci, C., Sougnez, C. et al. (2010) 'Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia'. *New England Journal of Medicine*, 363(23), pp.2220–2227.

Neelaveni, K., Menon, R., Sahay, R. K., Reddy, G. C. (2016). 'CRP levels and endothelial function in young women with PCOS'. *Journal Of Evolution Of Medical And Dental Sciences-Jemds*, 5(78), pp.5783-5786.

Nestler, J.E., Powers, L.P., Matt, D.W., Steingold, K.A., Plymate, S.R., Rittmaster, R.S. et al. (1991) 'A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(1), pp.83–89.

Nilsson, M.B., Langley, R.R., Fidler, I.J. (2005) 'Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine'. *Cancer Research*, 65(23), pp.10794–10800.

Nimptsch, K., Konigorski, S., Pischon, T. (2019) 'Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine'. *Metabolism*, 92, pp.61–70.

Niu, Z., Ye, Y., Xia, L., Feng, Y., Zhang, A. (2017) 'Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization'. *Cytokine*, 91, pp.180–186.

Norman, R.J., Masters, S., Hague, W. (1996) 'Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome'. *Fertility and Sterility*, 66(6), pp.942–947.

O'Byrne, K.J., Dalgleish, A.G. (2001) 'Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy'. *British Journal of Cancer*, 85(4), pp.473–483.

O'Driscoll, J.B., Mamtora, H., Higginson, J., Pollock, A., Kane, J., Anderson, D.C. (1994) 'A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia'. *Clinical Endocrinology*, 41(2), pp.231–236.

Oike, Y., Akao, M., Kubota, Y., Suda, T. (2005) 'Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy'. *Trends in Molecular Medicine*, 11(10), pp.473–479.

Oike, Y., Yasunaga, K., Suda, T. (2004) 'Angiopoietin-Related/Angiopoietin-Like Proteins Regulate Angiogenesis'. *International Journal of Hematology*, 80(1),pp.21–28.

Okorodudu, D.O., Jumean, M.F., Montori, V.M., Romero-Corral, A., Somers, V.K., Erwin, P.J et al. (2010) 'Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis'. *International Journal of Obesity*, 34(5), pp.791–799.

Olszanecka-Glinianowicz, M., Madej, P., Nylec, M., Owczarek, A., Szanecki, W., Skałba, P. et al. (2013) 'Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances'. *Clinical Endocrinology*, 79(2), pp.238–242.

Olszanecka-Glinianowicz, M., Zahorska-Markiewicz, B. (2008) 'Obesity as inflammatory disease'. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, 62.

Ono, M., Shimizugawa, T., Shimamura, M., Yoshida, K., Noji-Sakikawa, C., Ando, Y. et al. (2003) Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3). *Journal of Biological Chemistry*, 278(43), pp.41804–41809.

Organization, W.H. (2000) 'Obesity: preventing and managing the global epidemic'.

Orio, F., Palomba, S., Cascella, T., Di Biase, S., Manguso, F., Tauchmanovà, L. et al. (2005) 'The ıncrease of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic ınflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), pp.2–5.

Orlik, B., Madej, P., Owczarek, A., Skałba, P., Chudek, J., Olszanecka-Glinianowicz, M. (2014) 'Plasma omentin and adiponectin levels as markers of adipose tissue dysfunction in normal weight and obese women with polycystic ovary syndrome'. *Clinical Endocrinology*, 81(4), pp.529–535.

Osborn, O., Olefsky, J.M. (2012) 'The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease'. *Nature Medicin*, 18(3), pp.363–374.

Oswiecimska, J., Swietochowska, E., Gorczyca, P., Ziora-Jakutowicz, K., Machura, E., Szczepanska, M. et al. (2015) 'Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity'. *Physiological Research*, 64(5), pp.701–709.

Pache, T.D., Wladimiroff, J.W., Hop, W.C.J., Fauser, B.C. (1992) 'How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study'. *Radiology*, 183(2), pp.421-423.

Pan, W.H., Yeh, W.T. (2008) 'How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: An extension of Asian-Pacific recommendations'. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 17(3), 370.

Pasquali, R., Casimirri, F. (1993) 'The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women*'. *Clinical Endocrinology*, 39(1), pp.1–16.

Pehlivanov, B., Mitkov, M. (2009) 'Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome'. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 14(2), pp.153–159.

Perry, R.J., Petersen, K.F., Shulman, G.I. (2016) 'Pleotropic effects of leptin to reverse insulin resistance and diabetic ketoacidosis'. *Diabetologia*, 59(5), pp.933–937.

Philip, M., Rowley, D.A., Schreiber, H. (2004) 'Inflammation as a tumor promoter in cancer induction'. *Seminars in Cancer Biology*, 14(6), pp.433–439.

Ping, Z., Pei, X., Xia, P., Chen, Y., Guo, R., Hu, C. et al. (2018) 'Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants'. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 143, pp.310–319.

Pischon, T. (2009) 'Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Disease Markers*, 26(5–6), pp.247–263.

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K. et al. (2008) 'General and abdominal adiposity and risk of death in europe'. *New England Journal of Medicine*, 359(20), pp.2105–2120.

Pi-Sunyer, F.X., Becker, D.M., Bouchard, C., Carleton, R.A., Colditz, G.A., Dietz, W.H. et al. (1998) 'Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. Expert panel on the ıdentification, evaluation, and treatment of overweight in adults'. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), pp.899–917.

PLATE W.P. (1951) 'Hirsutism in ovarian hyperthecosis'. *Acta endocrinologica*, 8(1), pp.17–32.

Plati, E., Kouskouni, E., Malamitsi-Puchner, A., Boutsikou, M., Kaparos, G., Baka, S. (2010) 'Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation'. *Fertility and Sterility*, 94(4), pp.1451–1456.

Plymate, S.R., Matej, L.A., Jones, R.E., Friedl, K.E. (1988) 'Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (HEP G2) cell line by ınsulin and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(3), pp.460–464.

Qiao, J., Feng, H.L. (2011) 'Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: İmpact on oocyte maturation and embryo developmental competence'. *Human Reproduction Update*, 17(1), pp.17–33.

Quagliarini, F., Wang, Y., Kozlitina, J., Grishin, N.V., Hyde, R., Boerwinkle, E. et al. (2012) 'Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), pp.19751–19756.

Reaven, G.M. (1988) 'Role of insulin resistance in human disease'. *Diabetes*, 37(12), pp.1595–1607.

Rebar, R., Judd, H.L., Yen, S.S.C., Rakoff, J., Vandenberg, G., Naftolin, F. (1976) 'Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Investigation*, 57(5), pp.1320–1329.

Recabarren, S.E., Smith, R., Rios, R., Maliqueo, M., Echiburú, B., Codner, E. et al. (2008) 'Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), pp.1820–1826.

Ren, G., Kim, J.Y., Smas, C.M. (2012) 'Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism'. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 303(3), pp.334–351.

Repaci, A., Gambineri, A., Pasquali, R. (2011) 'The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome'. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1), pp.30–41.

Research, O., Erbag, G., Eroglu, M., Turkon, H., Sen, H., Binnetoglu, E. et al. (2016) 'Relationship between betatrophin levels and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome'. *Cellular and Molecular Biology*, 62(5), pp.20-24.

Richards, J.S., Pangas, S.A. (2010) 'The ovary: Basic biology and clinical implications'. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(4), pp.963–972.

Robciuc, M.R., Maranghi, M., Lahikainen, A., Rader, D., Bensadoun, A., Oorni, K. et al. (2013) 'Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(7), pp.1706–1713.

Robciuc, M.R., Naukkarinen, J., Ortega-Alonso, A., Tyynismaa, H., Raivio, T., Rissanen, A. et al. (2011) 'Serum angiopoietin-like 4 protein levels and expression in adipose tissue are inversely correlated with obesity in monozygotic twins'. *Journal of Lipid Research*, 52(8), pp.1575–1582.

Robciuc, M.R., Tahvanainen, E., Jauhiainen, M., Ehnholm, C. (2010) 'Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample'. *Journal of Lipid Research*, 51(4), pp.824–831.

Robinson, S., Henderson, A.D., Gelding, S.V., Kiddy, D., Niththyananthan, R., Bush, A. et al. (1996) 'Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries'. *Clinical Endocrinology*, 44(3), pp.277–284.

Robinson, S., Rodin, D.A., Deacon, A., Wheeler, M.J., Clayton, R.N. (1992) 'Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome?'. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 99(3), pp.232–238.

Roby, K.F., Terranova, P.F. (1990) 'Effects of tumor necrosis factor-α in vitro on steroidogenesis of healthy and atretic follicles of the rat: Theca as a target'. *Endocrinology*, 126(5), pp.2711–2718.

Rojas, J., Chávez, M., Olivar, L., Rojas, M., Morillo, J., Mejías, J. (2014) 'Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: Navigating the pathophysiologic labyrinth'. *International Journal of Reproductive Medicine*, pp.1–17.

Romeo, S., Yin, W., Kozlitina, J., Pennacchio, L.A., Boerwinkle, E., Hobbs, H.H. et al. (2009) 'Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans'. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(1), pp.70–79.

Rosen, E.D., Spiegelman, B.M. (2006) 'Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis'. *Nature*, 444(7121), pp.847–853.

Rosenfield, R.L. (2001) 'Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia'. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(3), pp.95-104.

Ruge, T., Sukonina, V., Kroupa, O., Makoveichuk, E., Lundgren, M., Svensson, M.K. et al. (2012) 'Effects of hyperinsulinemia on lipoprotein lipase, angiopoietin-like protein 4, and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in subjects with and without type 2 diabetes mellitus'. *Metabolism*, 61(5), pp.652–660.

Ruscica, M., Ferri, N., Santos, R.D., Sirtori, C.R., Corsini, A. (2021) 'Lipid lowering drugs: Present status and future developments'. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(5), pp.1–13.

Sam, S., Dunaif, A. (2003) 'Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX?'. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 14(8), pp.365–370.

Sam, S., Legro, R.S., Bentley-Lewis, R., Dunaif, A. (2005) 'Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), pp.4797–4802.

Sam, S., Legro, R.S., Essah, P.A., Apridonidze, T., Dunaif, A. (2006) 'Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(18), pp.7030–7035.

Samy, N., Hashim, M., Sayed, M., Said, M. (2009) 'Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: Their relationship to insulin resistance and body mass index'. *Disease Markers,* 26(4), pp.163–170.

Sánchez-Margalet, V., Fernández-Riejos, P., Najib, S., Santos-Alvarez, J., Martín-Romero, C., Pérez-Pérez, A. et al. (2010) 'Role of leptin in the activation of immune cells'. *Mediators of Inflammation,* pp.1-8.

Sanderson, L.M., Degenhardt, T., Koppen, A., Kalkhoven, E., Desvergne, B., Müller, M. et al. (2009) 'Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (pparβ/δ) but not pparα serves as a plasma free fatty acid sensor in liver'. *Molecular and Cellular Biology*, 29(23), pp.6257–6267.

Sanguinete, M.M.M., Oliveira, P.H., Martins-Filho, A., Micheli, D.C., Tavares-Murta, B.M., Murta, E.F.C. et al. (2017) 'Serum IL-6 and IL-8 Correlate with Prognostic Factors in Ovarian Cancer'. *Immunological investigations,* 46(7), pp.677–688.

Santulli, G. (2014) 'Angiopoietin-like proteins: A comprehensive look'. *Frontiers in Endocrinology, 5*, pp.1-6.

Saremi, A., Asghari, M., Ghorbani, A., Ghorbani, A. (2010) 'Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men'. *Journal of Sports Sciences,* 28(9), pp.993–998.

Schäffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Fürst, A., Schölmerich, J., Büchler, C. (2005). 'Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue'. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression,* 1732(1-3), pp.96-102.

Seth, M. K., Gulati, S., Gulati, S., Kumar, A., Rawat, D., Kumari, A. et al. (2021) 'Association of leptin with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis'. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India,* 71(6), pp.567–576.

Sethi, G., Sung, B., Aggarwal, B. B. (2008). 'TNF: A master switch for inflammation to cancer'. *Frontiers in Bioscience-Landmark,* 13(13), pp.5094-5107.

Seymour, P.A., Serup, P. (2013) 'Bulking up on beta cells'. *New England Journal of Medicine,* 369(8), pp.777–779.

Shaker, M., Al-Mashhadani, Z.I., Mehdi, A.A. (2010) 'Effect of treatment with metformin on omentin-1, ghrelin and other biochemical, clinical features in PCOS patients'. *Oman Medical Journal,* 25(4), pp.289–293.

Shan, L., Yu, X.C., Liu, Z., Hu, Y., Sturgis, L.T., Miranda, M.L. et al. (2009) 'The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 Inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms'. *Journal of Biological Chemistry,* 284(3), pp.1419–1424.

Shibata, R., Ouchi, N., Kikuchi, R., Takahashi, R., Takeshita, K., Kataoka, Y. et al. (2011) 'Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men'. *Atherosclerosis,* 219(2), pp.811–814.

Shimamura, M., Matsuda, M., Kobayashi, S., Ando, Y., Ono, M., Koishi, R. et al. (2003) 'Angiopoietin-like protein 3, a hepatic secretory factor, activates lipolysis in adipocytes'. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 301(2), pp.604–609.

Shimamura, M., Matsuda, M., Yasumo, H., Okazaki, M., Fujimoto, K., Kono, K. et al. (2007) 'Angiopoietin-Like protein3 regulates plasma hdl cholesterol through suppression of endothelial lipase'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 27(2), pp.366–372.

Shoupe, D., Kumar, D.D., Lobo, R.A. (1983) 'Insulin resistance in polycystic ovary syndrome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 147(5), pp.588–592.

Sirotkin, A. V. (2011) 'Cytokines: Signalling molecules controlling ovarian functions'. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43(6), pp.857–861.

Sir-Petermann, T., Maliqueo, M., Palomino, A., Vantman, D., Recabarren, S.E., Wildt, L. (1999) 'Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion'. *Human Reproduction,* 14(11), pp.2695–2699.

Sir-Petermann, T., Recabarren, S.E., Lobos, A., Maliqueo, M., Wildt, L. (2001) 'Secretory pattern of leptin and LH during lactational amenorrhoea in breastfeeding normal and polycystic ovarian syndrome women'. *Human Reproduction,* 16(2), pp.244–249.

Sitticharoon, C., Nway, N.C., Chatree, S., Churintaraphan, M., Boonpuan, P., Maikaew, P. (2014) 'Interactions between adiponectin, visfatin, and omentin in subcutaneous and visceral adipose tissues and serum, and correlations with clinical and peripheral metabolic factors'. *Peptides,* 62, pp.164–175.

Smart-Halajko, M.C., Robciuc, M.R., Cooper, J.A., Jauhiainen, M., Kumari, M., Kivimaki, M. et al. (2010) 'The relationship between plasma angiopoietin-like protein 4 levels, angiopoietin-like protein 4 genotype, and coronary heart disease risk'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(11), pp.2277–2282.

Soboloff, J., Sasaki, H., Tsang, B.K. (2001) 'Follicular stage-dependent tumor necrosis factor α-ınduced hen granulosa cell ıntegrin production and survival in the presence of transforming growth factor α in vitro'. *Biology of Reproduction,* 65(2), pp.477–487.

Sosnowska, B., Adach, W., Surma, S., Rosenson, R. S., Banach, M. (2023). 'Evinacumab, an ANGPTL3 ınhibitor, in the treatment of dyslipidemia'. *Journal of Clinical Medicine,* 12(1), pp.1-13.

Spritzer, P. M., Lecke, S. B., Satler, F., Morsch, D. M. (2015). 'Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome'. *Reproduction,* 149(5), pp.219-227.

Staiger, H., Haas, C., Machann, J., Werner, R., Weisser, M., Schick, F. et al. (2009) 'Muscle-derived angiopoietin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome

proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic relevance in humans'. *Diabetes,* 58(3), pp.579–589.

Stein, I.F. Leventhal, M.L. (1935) 'Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 29(2), pp.181–191.

Stein, I.F., Cohen, M.R. (1939) 'Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries-Amenorrhea and sterility'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 38(3), pp.465–480.

Stein, I.F., Cohen, M.R., Elson, R. (1949) 'Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. Twenty-year end results: 75 cases of bilateral polycystic ovaries'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 58(2), pp.267–274.

Stephens, J.M., Pekala, P.H. (1991) 'Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha'. *Journal of Biological Chemistry,* 266(32), pp.21839–21845.

Stocco, C. (2012) 'Tissue physiology and pathology of aromatase'. *Steroids,* 77(1–2), pp.27–35.

Su, X., Peng, D.Q. (2018) 'New insights into ANGPLT3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases'. *Lipids in Health and Disease,* 17(1), pp.1–9.

Sukonina, V., Lookene, A., Olivecrona, T., Olivecrona, G. (2006) 'Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 103(46), pp.17450–17455.

Suzuki, Y.A., Shin, K., Lönnerdal, B. (2001) 'Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor'. *Biochemistry,* 40(51), pp.15771–15779.

Svačina, Š. (2020) 'Obesity and cardiovascular disease'. *Vnitrni Lekarstvi,* 66(2), pp.89–91.

Svendsen, P.F., Christiansen, M., Hedley, P.L., Nilas, L., Pedersen, S.B., Madsbad, S. (2012) 'Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome'. *Fertility and Sterility,* 98(1), pp.235–241.

Swanson, M., Sauerbrei, E. E., Cooperberg, P. L. (1981). 'Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries'. *Journal of Clinical Ultrasound,* 9(5), pp.219-222.

Szlosarek, P.W., Grimshaw, M.J., Kulbe, H., Wilson, J.L., Wilbanks, G.D., Burke, F. et al. (2006) 'Expression and regulation of tumor necrosis factor α in normal and malignant ovarian epithelium'. *Molecular Cancer Therapeutics,* 5(2), pp.382–390.

Szlosarek, P.W., Grimshaw, M.J., Wilbanks, G.D., Hagemann, T., Wilson, J.L., Burke, F. et al. (2007) 'Aberrant regulation of argininosuccinate synthetase by TNF-α in human epithelial ovarian cancer'. *International Journal of Cancer,* 121(1), pp.6–11.

Szydlarska, D., Machaj, M., Jakimiuk, A. (2017) 'History of discovery of polycystic ovary syndrome'. *Advances in Clinical and Experimental Medicine,* 26(3), pp.555–558.

Tabata, M., Kadomatsu, T., Fukuhara, S., Miyata, K., Ito, Y., Endo, M. et al. (2009) ‘Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue ınflammation and obesity-related systemic ınsulin resistance’. *Cell Metabolism*, 10(3), pp.178–188.

Takeda, E., Arai, H., Yamamoto, H., Okumura, H., Taketani, Y. (2005) ‘Control of oxidative stress and metabolic homeostasis by the suppression of postprandial hyperglycemia’. *The Journal of Medical Investigation,* 52, pp.259–265.

Talbott, E., Clerici, A., Berga, S.L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K. et al. (1998) ‘Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: Results of a case-control study’. *Journal of Clinical Epidemiology,* 51(5), pp.415–422.

Talmor, A. Dunphy, B. (2015) ‘Female obesity and ınfertility’. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(4), pp.498–506.

Tan, B.K., Adya, R., Farhatullah, S., Chen, J., Lehnert, H. Randeva, H.S. (2010) ‘Metformin treatment may ıncrease omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome’. *Diabetes*, 59(12), pp.3023–3031.

Tan, B.K., Chen, J., Hu, J., Amar, O., Mattu, H.S., Adya, R. et al. (2013) ‘Metformin ıncreases the novel adipokine cartonectin/ctrp3 in women with polycystic ovary syndrome’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 98(12), pp.1891–1900.

Tan, Y.L., Zheng, X.L., Tang, C.K. (2015) ‘The protective functions of omentin in cardiovascular diseases’. *Clinica Chimica Acta*, 448, pp.98–106.

Tang, T., Li, L., Tang, J., Li, Y., Lin, W.Y., Martin, F. et al. (2010) ‘A mouse knockout library for secreted and transmembrane proteins’. *Nature Biotechnology*, 28(7), pp.749–755.

Taponen, S., Martikainen, H., Järvelin, M. R., Sovio, U., Laitinen, J., Pouta, A. et al. (2004). ‘Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), pp.2114-2118.

Tarkun, I., Arslan, B.C., Cantürk, Z., Türemen, E., Şahin, T., Duman, C. (2004) ‘Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with ınsulin resistance and low-grade chronic inflammation’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 89(11), pp.5592–5596.

Tarkun, I., Çetinarslan, B., Türemen, E., Cantürk, Z., Biyikli, M. (2006) ‘Association between circulating tumor necrosis factor-alpha, ınterleukin-6, and ınsulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome’. *Metabolic Syndrome And Related Disorders,* 4(2), pp.122–128.

Taylor, A.E., Mccourt, B., Martin, K.A., Anderson, E.J., Adams, J.M., Schoenfeld, D. et al. (1997) ‘Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome’. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 82(7), pp.2248–2256.

Telli, M.H., Yildirim, M., Noyan, V. (2002) ‘Serum leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome’. *Fertility and Sterility,* 77(5), pp.932–935.

Thathapudi, S., Kodati, V., Erukkambattu, J., Katragadda, A., Addepally, U., Hasan, Q. (2014) 'Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: A clinical, biochemical, and molecular genetic study'. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers,* 18(9), pp.605–609.

Tikka, A., Jauhiainen, M. (2016) 'The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism'. *Endocrine,* 52(2), pp.187–193.

Tjeerdema, N., Georgiadi, A., Jonker, J.T., van Glabbeek, M., Dehnavi, R.A., Tamsma, J.T. et al. (2014) 'Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes'. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2(1), e000034.

Tokumoto, S., Hamamoto, Y., Fujimoto, K., Yamaguchi, E., Okamura, E., Honjo, S. et al. (2015) 'Correlation of circulating betatrophin concentrations with insulin secretion capacity, evaluated by glucagon stimulation tests'. *Diabetic Medicine,* 32(5), pp.653–656.

Toscani, M., Migliavacca, R., Sisson de Castro, J.A., Spritzer, P.M. (2007) 'Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: A pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome'. *Metabolism,* 56(7), pp.992–997.

Tseng, Y.H., Ke, P.Y., Liao, C.J., Wu, S.M., Chi, H.C., Tsai, C.Y. et al. (2014) 'Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism'. *Autophagy,* 10(1), pp.20–31.

Tsubaki, N., Kameshima, S., Kuramoto, J., Takahashi, M. (2011) 'Vascular effects of novel adipocytokines: Focus on vascular contractility and ınflammatory responses'. *Biological and Pharmaceutical Bulletin,* 34(3), pp.307–310.

Urbanová, M., Dostálová, I., Trachta, P., Drápalová, J., Kaválková, P., Haluzíková, D. et al. (2014) 'Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mrna expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: The effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy'. *Physiol Res*, 63, pp.207–218.

Valkenburg, O., Steegers-Theunissen, R.P.M., Smedts, H.P.M., Dallinga-Thie, G.M., Fauser, B.C.J.M., Westerveld, E.H. et al. (2008) 'A more atherogenic serum lipoprotein profile ıs present in women with polycystic ovary syndrome: A case-control study'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(2), pp.470–476.

Van Lente, F. (2000) 'Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease'. *Clinica Chimica Acta,* 293(1–2), pp.31–52.

Van Raalte, D.H., Brands, M., Serlie, M.J., Mudde, K., Stienstra, R., Sauerwein, H.P. et al. (2012) 'Angiopoietin-like protein 4 is differentially regulated by glucocorticoids and insulin in vitro and in vivo in healthy humans'. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes,* 120(10), pp.598–603.

Van Santbrink, E.J.P., Hop, W.C., Fauser, B.C.J.M. (1997) 'Classification of normogonadotropic infertility: Polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome'. *Fertility and Sterility*, 67(3), pp.452–458.

Van Zuuren, E.J., Fedorowicz, Z., Carter, B., Pandis, N. (2015) 'Interventions for hirsutism'. *JAMA,* 314(17), pp.1863-1864.

Varikasuvu, S.R., Panga, J.R., Satyanarayana, M. V. (2019) 'Circulating Angiopoietin-like 8 protein (ANGPTL8/Betatrophin) in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and multi effect size meta-analysis'. *Gynecological Endocrinology*, 35(3), pp.190–197.

Vassalli, P. (1992) 'The pathophysiology of tumor necrosis factors'. *Annual Review of İmmunology'*, 10(1), 411-452.

Vatannejad, A., Salimi, F., Moradi, N., Fouani, F.Z., Zandieh, Z., Ansaripour, S. et al. (2020) 'Evaluation of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) levels in polycystic ovary syndrome'. *Life Sciences*, 263, 118595.

Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., Spasojevic-Kalimanovska, V. (2018) 'Obesity and dyslipidemia'. *Metabolism*, 92, pp.71-81.

Veldhuis, J.D., Garmey, J.C., Urban, R.J., Demers, L.M., Aggarwal, B.B. (1991) 'Ovarian actions of tumor necrosis factor-α (TNFα): Pleiotropic effects of TNFα on differentiated functions of untransformed swine granulosa cells'. *Endocrinology*, 129(2), pp.641–648.

Velija-Asimi Z. (2007) 'C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy'. *Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences*, 7(1), pp.90–93.

Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Chrousos, G.P. (2003) 'Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: The importance of visceral obesity and insulin resistance'. *Journal of Internal Medicine*, 254(1), pp.32–44.

Vidal, H., Auboeuf, D., De Vos, P., Staels, B., Riou, J.P., Auwerx, J. et al. (1996) 'The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue'. *The Journal of Clinical Investigation*, 98(2), pp.251–255.

Vincent, H.K., Taylor, A.G. (2005) 'Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans'. *International Journal of Obesity*, 30(3), pp.400–418.

Vohra, F., Alkhudhairy, F., Al-Kheraif, A.A., Akram, Z., Javed, F. (2018) 'Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels'. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(2), pp.130–136.

Vural, P., Değirmencioğlu, S., Saral, N.Y., Akgül, C. (2010) 'Tumor necrosis factor α (−308), interleukin-6 (−174) and interleukin-10 (−1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome'. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 150(1), pp.61–65.

Wallace, T.M., Levy, J.C., Matthews, D.R. (2004) 'Use and Abuse of HOMA Modeling'. *Diabetes Care*, 27(6), pp.1487–1495.

Wang, C.F., Gemzell, C. (1980) 'The Use of Human Gonadotropins for the Induction of Ovulation in Women with Polycystic Ovarian Disease'. *Fertility and Sterility*, 33(5), pp.479–486.

Wang, H., Eckel, R.H. (2009) 'Lipoprotein lipase: From gene to obesity'. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 297(2), pp.271–288.

Wang, H., Knaub, L.A., Jensen, D.R., Jung, D.Y., Hong, E.G., Ko, H.J. et al. (2009) 'Skeletal muscle–specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes ınsulin resistance in liver and other tissues'. *Diabetes*, 58(1), pp.116–124.

Wang, Han, Du, L., Wu, T., Yang, G., Hu, W., Wang, Hansheng, Yang, M. et al. (2017) 'Circulating betatrophin is associated with insulin resistance in humans: Cross-sectional and interventional studies in vivo and in vitro'. *Oncotarget*, 8(57), 96604.

Wang, L.J. Brännström, M., Robertson, S.A., Norman, R.J. (1992) 'Tumor necrosis factor α in the human ovary: Presence in follicular fluid and effects on cell proliferation and prostaglandin production'. *Fertility and Sterility*, 58(5), pp.934–940.

Wang, M.Y., Chen, L., Clark, G.O., Lee, Y., Stevens, R.D., Ilkayeva, O.R. et al. (2010) 'Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(11), pp.4813–4819.

Wang, Y., McNutt, M.C., Banfi, S., Levin, M.G., Holland, W.L., Gusarova, V. et al (2015) 'Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(37), pp.11630–11635.

Wang, Y., Quagliarini, F., Gusaroèa, È., Gromada, J., Èalenzuela, D.M., Cohen, J.C. et al. (2013) 'Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(40), pp.16109–16114.

Ward, N.L., Dumont, D.J. (2002) 'The angiopoietins and Tie2/Tek: Adding to the complexity of cardiovascular development'. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 13(1), pp.19–27.

Weinstock, P.H., Bisgaier, C.L., Aalto-Setala, K., Radner, H., Ramakrishnan, R., Levak-Franki, S. et al. (1995) 'Severe hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein, and neonatal death in lipoprotein lipase knockout mice. Mild hypertriglyceridemia with impaired very low density lipoprotein clearance in heterozygotes'. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(6), pp.2555–2568.

Wijeyaratne, C.N., Balen, A.H., Barth, J.H., Belchetz, P.E. (2002) 'Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: İs there a difference?' *Clinical Endocrinology*, 57(3), pp.343–350.

Wild, R.A., Painter, P.C., Coulson, P.B., Carruth, K.B., Ranney, G.B. (1985) 'Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(5), pp.946–951.

Williamson, K., Gunn, A.J., Johnson, N., Milsom, S.R. (2001) 'The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome'. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41(2), pp.202–206.

Wu, G., Zhang, L., Gupta, J., Olivecrona, G., Olivecrona, T. (2007) 'A transcription-dependent mechanism, akin to that in adipose tissue, modulates lipoprotein lipase activity in rat heart'. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 293(4), pp.908–915.

Xu, A., Lam, M.C., Chan, K.W., Wang, Y., Zhang, J., Boo, R.L.C. et al. (2005) 'Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(17), pp.6086–6091.

Xu, X., Du, C., Zheng, Q., Peng, L., Sun, Y. (2014) 'Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: A systematic review'. *BMC Women's Health*, 14(1), pp.1–7.

Xu, Y.X., Redon, V., Yu, H., Querbes, W., Pirruccello, J., Liebow, A. et al. (2018) 'Role of angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol'. *Atherosclerosis*, 268, pp.196–206.

Yamada, H., Saito, T., Aoki, A., Asano, T., Yoshida, M., Ikoma, A. et al. (2015) 'Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes'. *Endocrine Journal*, 62(5), pp.417–421.

Yamawaki, H., Kuramoto, J., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., Hara, Y. (2011) 'Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells'. *Biochemical and biophysical research communications*, 408(2), pp.339-343.

Yang, R.Z., Lee, M.J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. Bin, Hansen, B.C., Shuldiner, A.R., et al. (2006) 'Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action'. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 290(6), pp.1253–1261.

Yannakoulia, M., Yiannakouris, N., Blüher, S., Matalas, A.L., Klimis-Zacas, D., Mantzoros, C.S. (2003) 'Body fat mass and macronutrient ıntake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin ındex, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), pp.1730–1736.

Ye, J., Qin, Y., Wang, D., Yang, L., Yuan, G. (2019) 'The relationship between circulating ANGPTL8/Betatrophin concentrations and adult obesity: A meta-analysis'. *Disease Markers*, pp.1-7.

Yen, S.S.C., Vela, P., Rankin, J. (1970) 'Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(4), pp.435-442.

Yıldız, B.O., Knochenhauer, E.S.,Azziz, R. (2008) 'Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1), pp.162–168.

Yıldız, B.O., Yaralı, H., Oğuz, H., Bayraktar, M. (2003) 'Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome'. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), pp.2031–2036.

Yoshida, K., Shimizugawa, T., Ono, M., Furukawa, H. (2002) 'Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase'. *Journal of Lipid Research*, 43(11), pp.1770–1772.

Young, S.G., Davies, B.S.J., Fong, L.G., Gin, P., Weinstein, M.M., Bensadoun, A., Beigneux, A.P. (2007) 'GPIHBP1-an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons'. *Current Opinion İn Lipidology*, 18(4), pp.389.

Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., Mohamed-Ali, V. (2000) 'Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: İs interleukin-6 the link?'. *Atherosclerosis*, 148(2), pp.209–214.

Yudkin, J.S., Stehouwer, C.D.A., Emeis, J.J., Coppack, S.W. (1999) 'C-Reactive protein in healthy Subjects: Associations with obesity, ınsulin resistance, and endothelial dysfunction'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 19(4), pp.972–978.

Zhang, C. M., Zhao, Y., Li, R., Yu, Y., Yan, L. Y., Li, L. et al. (2014). 'Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome'. *BMC Pregnancy And Childbirth*, 14(1), pp.1-7.

Zhang, C.C., Kaba, M., Ge, G., Xie, K., Tong, W., Hug, C. et al. (2006) 'Angiopoietin-like proteins stimulate ex vivo expansion of hematopoietic stem cells'. *Nature Medicine,* 12(2), pp.240–245.

Zhang, R. (2012) 'Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 424(4), pp.786–792.

Zhang, R. (2016) 'The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking'. *Open Biology*, 6(4), 150272.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. Friedman, J.M. (1994) 'Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue'. *Nature*, 372(6505), pp.425–432.

Zhang, Y., Scarpace, P. J. (2006) 'The role of leptin in leptin resistance and obesity'. *Physiology & Behavior*, 88(3), pp.249-256.

Zheng, S. H., Du, D. F., Li, X. L. (2017) 'Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and a meta-analysis'. *Reproductive Sciences*, 24(5), pp.656-670.

Zhu, P., Goh, Y.Y., Chin, H.F.A., Kersten, S. Tan, N.S. (2012) 'Angiopoietin-like 4: A decade of research'. *Bioscience Reports*, 32(3), pp.211–219.

Zolti, M., Meirom, R., Shemesh, M., Wollach, D., Mashiach, S., Shore, L. Ben Rafael, Z. (1990) 'Granulosa cells as a source and target organ for tumor necrosis factor-α'. *FEBS Letters*, 261(2), pp.253–255.