

# Yetişkin Bireylerde Abdominal Adipozite ve Bellek Fonksiyonları Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between Abdominal Adiposity and Memory Functions in Adults*

Müberra YILDIZ<sup>1</sup>, Gamze AKBULUT<sup>2</sup>

### ÖZ

Önlenbilir ölümlerin ikinci en sık nedeni olan obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur ve mental hastalıklar ile de yakından ilişkilidir. Obezitenin ilişkili olduğu en önemli mental sağlık sorunlarından biri de öğrenme ve bellek fonksiyon bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarda obezitenin epizodik, sözel ve mekansal belleği, işitsel/sözel öğrenmeyi etkilediği ve bu etkilere insülin, leptin, adiponektin, ghrelin gibi hormonların; peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör alfa (peroxisome proliferator activated receptor alpha-PPARα) gibi transkripsiyonel faktörlerin ve sitokinlerin aracılık ettiği bildirilmektedir. Adipozite belirtileri olan bel çevresi, bel-kalça oranı ve beden kütle indeksi (BKİ) düzeyleri de bellek fonksiyonları üzerinde oldukça etkilidir. Merkezi adipozite ve bellek fonksiyonları arasındaki bu ilişkiye ise insülin direncinin aracılık ettiği ve bu yüzden merkezi adipozite ile beraber tip 2 diyabetin de nörodejeneratif bozukluklar açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda beslenme ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik yaklaşımlar bilişsel sağlık açısından büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bellek, Mental sağlık, Obezite.

### ABSTRACT

Obesity, the second most common cause of preventable death, is an important public health problem and is closely associated with mental illnesses. One of the most important mental health problems associated with obesity is learning and memory dysfunction. Studies have reported that obesity affects episodic, verbal and spatial memory, auditory/verbal learning, and these effects are mediated by hormones such as insulin, leptin, adiponectin, ghrelin; transcriptional factors such as Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (PPARα); and cytokines. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index (BMI) levels, which are adiposity markers, are also very effective on memory functions. It is thought that this relationship between central adiposity and memory functions is mediated by insulin resistance, and therefore, type 2 diabetes together with central adiposity may be a risk factor for neurodegenerative disorders. In this context, approaches to increase nutrition and physical activity are of great importance in terms of cognitive health.

**Keywords:** Memory, Mental health, Obesity.

### GİRİŞ

Obezite; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kronik hastalıklar ile yakından ilişkili olan vücutta aşırı veya anormal yağ dokusu birikimidir. Önlenbilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci en sık nedeni olan obezite özellikle son 50 yılda giderek kötüleşen önemli bir halk sağlığı salgınıdır (1). Obezite, genetik ve çevresel belirleyicileri olan multifaktöriyel kökenli kronik bir hastalıktır. Obez bireylerin büyük çoğunluğunda, pozitif

enerji dengesine ve bunun sonucunda kademeli olarak artan yağ dokusuna yol açan sedanter yaşam tarzı ve dengesiz beslenme alışkanlıkları görülmektedir. Etiyolojisinde genetik faktörlerde yer almakla birlikte bireylerin çoğu poligenik bir patolojiye sahiptir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obezitenin Dünya çapında 1975'ten günümüze neredeyse üç katına çıktığını ve 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkin bireylerin %13'ünün (650 milyon kişi) obez olduğunu bildirmektedir (3). Mevcut eğilimler devam ederse, 2025 yılına kadar 2,7 milyar yetişkinin fazla kilolu olacağı, 1 milyardan fazla yetişkinin ise obeziteden etkileneceği tahmin edilmektedir (4). Türkiye'de ise "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017" verilerine göre obezite görülme sıklığı %34,1 (erkeklerde %26,3; kadınlarda %42,6) olarak gösterilmektedir (5).

1-Nutrition and Dietetics, Süleyman Demirel University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, E-posta: muberraoszturk@sdu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8517-9481\*Corresponding Author

2-Nutrition and Dietetics, Gazi University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, E-posta: dytgamzea@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0197-1573

Gönderim Tarihi: 18.04.2022 - Kabul Tarihi: 04.04.2024

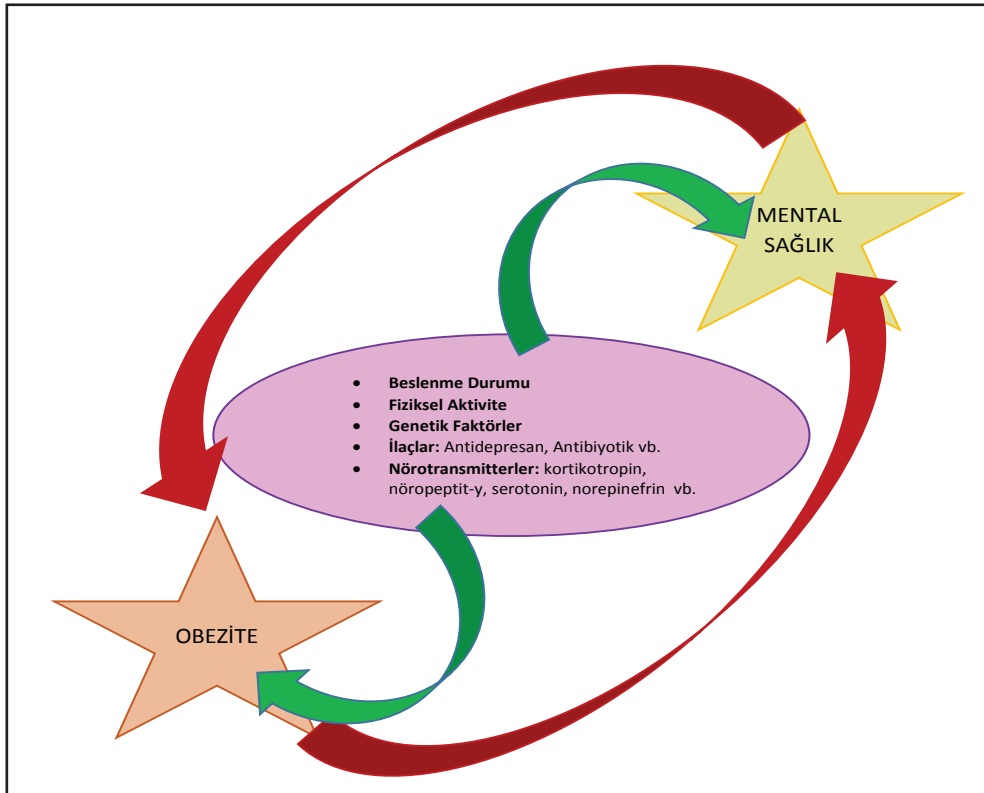
Diyabet ve insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve böbrek hastalıkları, hipotiroidizm, Cushing sendromu, büyüme hormonu ve testosteron yetersizliği, polikistik over sendromu, insülinoma, hipotalamik lezyon ve genetik sendromlar gibi bazı endokrin hastalıklar obezite ile beraber sıklıkla görülmektedir (6-9). Bunların yanı sıra obezite; demans ve Alzheimer hastalığı riskiyle ve fiziksel aktivite ve beslenme gibi obezite ile ilişkili yaşam tarzı faktörleri epizodik hafıza fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (10).

Bu derlemede obezite ve bellek fonksiyonları arasındaki çift yönlü ilişkinin aydınlatılması ve mental sağlığın geliştirilmesinde obezitenin yönetimine olan ilginin artırılması amaçlanmıştır.

### Obezite ve Mental Sağlık

Obezite ile ilişkili birçok kronik hastalığın içerisinde mental hastalıklar da yer almaktadır. Hem obezite hem de ağır mental hastalıklar yaşam

kalitesini düşürmekte ve sakatlık, morbidite ve mortalitede artışla ilişkili olmaktadır. Ayrıca birlikte ortaya çıktıklarında bu olumsuz sağlık sonuçları daha da büyümektedir. Beslenme durumu, fiziksel aktivite, genetik faktörler, antidepresan ve antibiyotik gibi ilaçlar ve kortikotropin, nöropeptit-Y, serotonin, norepinefrin gibi nörotransmitterler hem obezitenin hem de mental hastalıkların etiolojisinde yer almaktadır (Şekil 1) (11). Obezitenin depresyon, duyu durum bozuklukları, anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu ve mevsimsel duyu durum bozukluğu gibi çeşitli mental hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (12-14). Bununla ilgili yapılan bir araştırmada depresif semptomların duygusal yeme ile duygusal yemenin ise obezite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve böylece genç erişkinlere uygulanan obezite önleme ve tedavi stratejilerinde duyu yönetiminin dikkate alınması gerektiği gösterilmiştir (12).



Şekil 1. Obezite ve Mental Hastalıkların Ortak Etiyolojisi

Obezitenin ilişkili olduğu en önemli mental sağlık sorunlarından biri de bellek fonksiyon bozukluklarıdır. Tipik olarak, öznel zamanda zihinsel zaman yolculuğunu mümkün kılan bellek sistemi olarak düşünülen epizodik bellek obezite ile çift yönlü bir etkileşime sahiptir. Obezitesi olan ve olmayan kadınlarda epizodik bellek kalıplarının farklılık gösterdiği bildirilmektedir (15). Ayrıca başka bir çalışmada düşük, orta ve yüksek yoğunluklu egzersiz eğitiminin, obez hastalarda (%100) hafıza üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, egzersiz programlarının obez hastalarda ve hayvan obez modellerde bilişsel fonksiyon bozukluklarını ve hafıza kaybını önlemek ve engellemek için ideal bir müdahale olduğu bulunmuştur (16).

Yapılan bazı araştırmalara göre obezite ve bellek fonksiyonları arasındaki ilişki mikrobiyotaya dayanmaktadır. Obezitesi olan ve olmayan bireylerde kısa süreli hafıza, işleyen hafıza ve beyin hipokampus ve frontal bölgelerinin hacmi ile mikrobiyota profilleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada aromatik amino asitlerin, katabolitlerinin ve bitkisel kaynaklı bileşiklerin plazma ve fekal seviyeleri, kısa süreli ve işleyen hafıza ile boylamsal olarak ilişkili bulunmuş ve obez bireylerden mikrobiyota transplantasyonu, farelerde hafıza puanlarının azalmasına neden olmuştur (17). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde metforminin obez farelerin bilişsel gerilemesini önlediği ve bu terapötik etkinin farelerin beyinde mikrogliya aktivasyonunu ve nöroinflamasyonu engelleyen bağırsak mikrobiyotasının bileşimini düzenlediği gösterilmiştir (18).

### **Obezitenin Bellek Fonksiyonları Üzerine Etkileri**

Obezite, öğrenme ve bellek yetersizliği ile yakından ilişkilidir. Epizodik bellek testi zayıf bireylerde özellikle hipokampus gibi epizodik anıları hatırlamak için önemli olan beyin bölgelerinde önemli bir aktivite ortaya çıkartırken, obez bireylerde bellek ağında azalmış fonksiyonel aktivite görülmektedir (19). Yetişkinlerde obeziteye maruz kalma süresi arttıkça sözel bellek performansı dereceli olarak azalmaktadır.

Ayrıca bel çevresinin yüksek olması da bellek performansında yetersizliklere neden olmaktadır (20). Bellek performansını etkileyen diğer bir faktör Beden Kütle İndeksidir (BKİ) (21). BKİ ve bellek arasındaki bu ilişkiye insülin direncinin aracılık ettiği öne sürülmektedir (22). İnsülin direnci gri cevher atrofisi ve Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinde düşük performans ile ilişkili bulunmuştur (23). İnsülinin bellek performansını Glucose transporter type 4 (GLUT4) aracılığı ile hipokampal glukoz kullanımını artırarak, hipokampustaki glutamaterjik sinapslara yerleştiği için N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerinin ekspresyonunu düzenleyerek, bilişsel işlevlerde kritik bir nörotransmitter olan asetilkolinin sentezinden sorumlu olan asetilkolin transferaz enzimini düzenleyerek ve nöronların içerisine norepinefrin alımını inhibe ederek etkilemektedir (24-27).

Artmış adipozite bölgesel olarak orta derecede beyin atrofisi ile ilişkilidir. Adipozitenin artmasıyla beraber gençlerde ve yaşlılarda frontal lob atrofisi görülürken, parietal hacimde düşüş sadece yaşlılarda görülmektedir (28). Yapılan bazı çalışmalarda bel çevresi, bel-kalça oranı, BKİ, gibi obezite belirteçleri arttıkça ve tip 2 diyabet varlığında hipokampal hacimde düşüş saptanırken; bazı çalışmalarda bel-kalça oranı ve BKİ arttıkça hipokampal hacmin de arttığı saptanmıştır (29-35).

Visseral adipozite motor, bilişsel ve duygusal süreçlerin yürütüldüğü beyin bölgelerinde yapı ve fonksiyon değişimlerini etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, genç yetişkinlerde visseral adipoz dokunun artması ile beraber serebral yapıda özellikle de motor bölgesinde kayıp gözlenmiştir. Fonksiyonel beyin yapısı araştırılırken de visseral adipoz doku ve beyincik arasındaki negatif ilişki görülmüş ancak bu araştırma ile beraber özellikle bilişsel ve duygusal süreçleri içeren bölgeler önem kazanmıştır (36). Yaş aralığı 26-66 yıl olan mental hastalık tanısı olup remisyonda olan ve psikiyatrik tedavi alan 51 kadın ve 40 erkek ile yürütülen başka bir çalışma da ise bel kalça oranı ve bel çevresi ile direkt bellek ve gecikmeli bellek arasında negatif ilişki olduğu görülmüş ve obezitenin kognitif fonksiyonda azalmaya katkı

sağladığı öne sürülmüştür (37).

Bilişsel olarak normal, tip 2 diyabetli yaşlılar ile yapılan bir çalışmada, kadınlarda yüksek bel çevresi düşük semantik hafıza ile ilişkili bulunurken epizotik hafıza ve çalışma hafızası ile arasında böyle bir ilişki görülmemiştir (38). Bunun yanı sıra yüksek bel kalça oranının kişilerin anılarından sorumlu olan epizodik bellekte bir eksiklikle ilişkili olduğu saptanmıştır (39). Bellek ve bel-kalça oranı arasındaki bu negatif ilişkinin apolipoprotein epsilon 4 aleli (apoe4) pozitif olan katılımcılarda daha güçlü olması apoE4'ün varlığının beyin fonksiyonu ve yapısı üzerinde önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir. Apoe4 negatif olan katılımcılarda bel kalça çevresi ve frontal beyin hacmi arasında negatif bir ilişki görülürken, apoe4 pozitif katılımcılarda bel kalça çevresi ve beyaz cevher hiperintensitesi hacmi arasında pozitif ilişki görülmüştür (40).

Orta yaş obezitesi artmış demans riski ile ilişkilidir. Orta yaşlarda merkezi obeziteyi ifade eden bel-kalça oranı görsel hafızayı değerlendiren nörobilişsel testlerde düşük performans ile ilişkili bulunurken sözel hafıza ile ilişkili bulunmamıştır (41). Aynı şekilde BKİ arttıkça mini mental durum test skorlarının da düştüğü gözlenmiştir. Bel kalça oranı düşük olan kadınlar arasında yüksek BKİ kötü bilişsel fonksiyon ile ilişkilidir (42). Yüksek BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, subkutan adipoz doku ve visseral adipoz dokunun daha düşük total beyin hacmi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (43). Bu durum ile çelişkili olarak bazı çalışmalarda öğrenme ve hafızada önemli rol oynayan leptinin bellek fonksiyonlarında artışa sebep olması nedeniyle leptinin beyin atrofisine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (44-46). Leptinin visseral dokuya kıyasla subkutan dokudan daha fazla salgılanması nedeni ile nörodejeneratif süreçler için subkutan dokunun visseral dokuya göre daha az zararlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca adipoz doku ve beyin atrofisi arasındaki bu ilişkide adipoz dokudan salınan adiponektin ve ghrelin gibi hormonların da önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (43).

Bu hormonların yanı sıra bellek ve merkezi obezite arasındaki ilişkiden sorumlu tutulan

başka bir faktör PPAR $\alpha$ 'dır. Karaciğerde yağ metabolizmasını kontrol eden bazı proteinler krepsin transkripsiyonel kontrolü yoluyla bellek ve öğrenmeyi düzenlemek için hipokampusta da bulunmaktadır. Mekansal bellek üzerine doğrudan ve majör etkisi hipokampal PPAR $\alpha$ 'dan gelmekte ve hipokampusta transkripsiyonel faktörün yokluğu önce krebs transkripsiyonunu inhibe ederek ve sonra farklı plastisite ilişkili molekülleri baskılayarak öğrenme ve bellek edinme sürecini tamamen iptal etmektedir. PPAR $\alpha$  doğrudan lipit metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu kontrol ettiği için fazla kilolu bireylerin karaciğerinde anormal lipit metabolizması ve tükenmiş PPAR $\alpha$  durumu görülmektedir. Bununla birlikte, tüm fazla kilolu bireyler bu durum söz konusu olmamaktadır. Lipit, hafıza kaybı için önemli bir risk faktörü olmasına rağmen çoğu fazla kilolu bireyin hipokampusta normal PPAR $\alpha$  düzeyleri nedeniyle normal hafızaya sahip olduğu gösterilmektedir. Öte yandan hafıza kaybı olan bireylerde PPAR $\alpha$ 'daki genetik polimorfizm ya da hormonal dengesizlikler veya epigenetik mekanizmalar nedeniyle değişmiş gen ekspresyonu yoluyla ekspresyonda eksiklik görülebilir (47). Sekiz hafta boyunca yüksek kolesterol (%2) ve doymuş yağ (%10 hidrojene hindistancevizi yağı) içeren diyet ile beslenmiş ratlarda daha fazla çalışma belleği hatası görülmüş ve doymuş yağ, hidrojenize yağ ve kolesterolün bellek bozuklukları ve hipokampal morfolojiye neden olduğu ileri sürülmüştür (48). On iki hafta boyunca batı tipi (%21 yağ, %0,15 kolesterol) veya yüksek yağlı (%60 yağ) diyet ile beslenen ratlarda ise batı tipi ve yüksek yağlı diyetin mekansal bellekte bozukluklara neden olduğu; ancak beyinde asetilkolin belirteçleri üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (49). Yüksek yağlı diyet ile indüklenmiş bellek bozuklarının hipokampusta interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) seviyeleri ile ilişkili olduğu ve IL-1 $\beta$ 'nın bu olayda kritik bir role sahip olduğu görülmüştür (50,51).

Obezite yetişkinlerin yanı sıra çocuklarda da bellek fonksiyonları üzerine etkilidir. Çocuklarda vücut ağırlığı ve çalışma belleği skoru arasında negatif ilişki bulunmaktadır (52). İnsan vücudunda klinik olarak önemli bir yağ birikimi

olan merkezi adipozite çocuklarda hipokampus ve ilişkisel hafıza ile bağlantılıdır. Okul çağında meydana gelebilen obeziteye bağlı bozukluğun pediatrik bilişsel sağlık üzerine önemli etkileri vardır. Adipozite ve hipokampal bağımlı ve bağımsız hafıza arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 7-9 yaş grubu 126 çocuk ile yapılan başka bir çalışmada, fazla kilolu ve obez çocuklar arasında total abdominal adipoz doku ile ilişkisel hafıza ölçüsü arasında negatif ilişki görülmüştür. Çocukluk döneminde artan obezitesi prevalansı, adipozitenin yaşamın erken dönemlerinde bile olumsuz etkiler oluşturması sebebiyle büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (53).

### **Bel Çevresi, BKİ, Bel Kalça Oranı ve Bellek Fonksiyonları Arasındaki İlişki**

Bel çevresinin bilişsel fonksiyonlar ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip 2 diyabetli 845 yaşlı bireyde 5 farklı bilişsel çıktı (yürütme işlevi, dil/anlamsal sınıflandırma, dikkat/çalışma belleği, epizodik bellek ve genel biliş ölçüsü) ile bel çevresi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; Sadece kadınlarda bel çevresinin daha düşük dil/anlamsal sınıflandırma performansı, yürütme işlevi ve genel biliş ölçüsü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak dikkat/çalışma belleği ve epizodik bellek ile bel çevresi ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak, tip 2 diyabetli yaşlı kadınlarda merkezi adipozitenin demans riskini artırabileceği öne sürülmüştür (38). Mental hastalığı bulunan 51 kadın, 40 erkek katılımcı ile yürütülen ve obezitenin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada bel çevresi ile soyut akıl yürütme, doğrudan bellek ve gecikmiş bellek arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca BKİ ve vücut ağırlığı ile gecikmiş hafıza arasında da negatif ilişki olduğu bulunmuştur. Bilişsel fonksiyonlar ve abdominal adipozite arasındaki bu negatif yönlü ilişki sadece kadınlarda görülmüş ve erkeklerde böyle bir ilişki bulunmamıştır (37).

Hartanto ve Yong'un 3,712 orta yaşlı yetişkin katılımcı ile obezite ve epizodik bellek arasındaki ilişkiyi incelediği bir çalışmada yüksek bel kalça oranının hem yürütücü fonksiyonlar hem de epizodik hafızada eksiklik ile ilişkili olduğu

bulunmuştur. Bu durum obezite ve epizodik bellek arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (39). Şizofreni hastalığı bulunan 79 hasta ile yürütülen başka bir çalışmada, katılımcıların %44,3'ünde metabolik sendrom olduğu ve metabolik sendromlu bireylerde sözel bellek performansının metabolik sendromu olmayan bireylere nazaran daha kötü olduğu bulunmuştur. Ayrıca yüksek BKİ'nin daha kötü görsel bellek, sözel bellek ve yürütücü fonksiyonlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak beklenmedik bir şekilde daha yüksek bel çevresinin daha iyi yürütücü fonksiyonlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54).

Cook ve ark. Tarafından 18-35 yaş arası obez ve obez olmayan kadınlarda obezite ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelendiği kesitsel bir çalışmada ise obez bireylerin daha düşük dikkat düzeyine ve daha yüksek dürtüsellik düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (55). Fiziksel aktivite ve beslenme durumu gibi obezite ile ilişkili yaşam tarzı faktörlerinin de epizodik hafıza fonksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obezite ve epizodik bellek arasındaki ilişkiyi inceleyen 14 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre; 10 çalışmada vücut ağırlığının bellek fonksiyonları ile negatif ilişkili olduğu gösterilirken; diğer 4 çalışmada böyle bir ilişki görülmemiştir. Ayrıca BKİ'nin epizodik bellek üzerine dolaylı etkileri olduğu bildirilmiştir (56). Yaş aralığı 21-25 yıl olan 231 yetişkin katılımcı ile yürütülen ve çalışma belleği ile obezite arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada, normal BKİ değerine sahip bireyler ile kıyaslandığında, obezlerde daha düşük sözel çalışma belleği skorunun olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde bel-kalça oranı değeri daha yüksek olan bireylerde sözel çalışma belleği skorunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu ilişki hem erkek hem de kadın bireylerde anlamlı bulunmuştur (57). Sargénus ve arkadaşlarının 96 morbid obez hasta ile yürüttüğü çalışmada, obez bireylerin normal verilere kıyasla görsel bellek, bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonlar bakımından daha düşük performans sergilediği bulunmuştur (58).

Vücut ağırlığı kaybı için en sık hedeflenen davranış değişiklikleri diyetle enerji alımını

azaltmak ve fiziksel aktiviteyi artırmaktır. Bu davranış değişikliklerinin aynı zamanda nörobilişsel sağlık üzerinde bağımsız ve sinerjistik etkileri olabilmektedir. Günümüze kadar, obezite sıklıkla nörokognitif sonuçlara ilişkin davranışsal müdahalelerden bağımsız olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu yapılar arasında kavramsal ve mekanik bir çakışma vardır. Vücut kompozisyonu ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki etkileşime dair karmaşık görüşler bulunmaktadır. Nörobilişsel kayıp gibi halk sağlığı problemleri göz önüne alındığında, fiziksel sağlığın beyin sağlığını nasıl etkilediğinin aydınlatılması önem taşımaktadır. Nörobilişsel mekanizmalar obezite durumundan etkilendiği gibi bazı davranışsal müdahaleler (diyet ve fiziksel aktivite) de nörobilişsel mekanizmaları etkilemektedir. Bu durum nörokognitif sonuçlarının bu müdahaleler ile iyileştirilebileceğini göstermektedir (59).

Bilişsel fonksiyonlarda azalma ve nörodejeneratif bozuklukların bireysel ve toplumsal ciddi mali yük oluşturduğu ve küresel yaşlanan nüfusun artışı göz önüne alındığında, obezite ve bilişsel bozukluk arasındaki ilişki oldukça büyük önem taşımaktadır. Orta yaşta, obezite ile bozulmuş bilişsel işlev arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Antropometrik obezite ölçümleri aynı zamanda azalmış sinirsel bütünlükle de ilişkilidir (örneğin gri ve beyaz cevher atrofisi). Obezitenin olumsuz metabolik sonuçlarıyla birlikte artan yaşın, bilişsel düşüşe ve demans insidansına önemli ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Stres, abdominal obeziteyi destekleyen ve bozulmuş bilişsel işleve katkıda bulunan potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, obezitenin ileri yaşlarda bilişsel gerilemeye karşı potansiyel olarak koruyucu etkileri daha fazla inceleme gerektirmektedir. Obeziteyi ele alan cerrahi ve tüm diyet müdahaleleri bilişsel kapasiteyi geliştirebilmekte ve daha sonraki bilişsel gerilemeye karşı koruma sağlayabilmektedir. Sonuç olarak, obezite ve komorbiditeleri bozulmuş bilişsel performans, hızlandırılmış bilişsel düşüş ve daha sonraki yaşamda demans gibi nörodejeneratif patolojiler ile ilişkilidir. Orta yaş obezitesini hedef alan müdahalelerin, obezite

ile ilişkili bilişsel risklerin azaltılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir (60).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite ile ilişkili birçok kronik hastalığın içerisinde mental hastalıklar da yer almaktadır. Obezitenin ilişkili olduğu en önemli mental sağlık sorunlarından biri de bellek fonksiyon bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarda obezite varlığının epizodik, sözel ve mekansal belleği, işitsel/sözel öğrenmeyi etkilediği ve bu etkilerine insülin, leptin, adiponektin, ghrelin gibi hormonların, PPAR $\alpha$  gibi transkripsiyonel faktörlerin ve özellikle IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin aracılık ettiği bildirilmektedir. Özellikle merkezi adipozite belirteçleri olan bel çevresi, bel-kalça oranı ve BKİ düzeyleri de bellek fonksiyonları üzerinde oldukça etkilidir. Merkezi adipozite ve bellek fonksiyonları arasındaki bu ilişkiye ise insülin direncinin aracılık ettiği ve bu yüzden merkezi adipozite ile beraber tip 2 diyabetin de nörodejeneratif bozukluklar açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Obezite ve komorbiditeleri bozulmuş bilişsel performans, hızlandırılmış bilişsel düşüş ve daha sonraki yaşamda demans gibi nörodejeneratif patolojiler ile ilişkili olması nedeni ile orta yaş obezitesini hedef alan müdahalelerin, obezite ile ilişkili bilişsel risklerin azaltılmasında faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu bağlamda yapılacak beslenme ve egzersiz tedavileri bilişsel sağlık açısından büyük önem taşımaktadır. Obezite ve bellek fonksiyonları arasındaki karmaşık ilişkinin ve etki mekanizmalarının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Panuganti, K.K, Nguyen, M. and Kshirsagar, R.K. (2021). "Obesity". Island: StatPearls Publishing.
2. Serra-Majem, L. and Bautista-Castaño I. (2013). "Etiology of obesity: Two "key issues" and other emerging factors". *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, 28 (5), 32-43. Doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6916.
3. World Health Organization (WHO). (2021). "Obesity and overweight". Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Erişim

Tarihi: 25.03.2022).

4. World Obesity. (2021). "Prevalence of Obesity". Erişim Adresi: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>. (Erişim Tarihi: 25.03.2022).
5. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No: 1132, Ankara.
6. Al-Goblan, A.S, Al-Alfi, M.A. and Khan, M.Z. (2014). "Mechanism linking diabetes mellitus and obesity". *Diabetes Metab Syndr Obes*, 7, 587-591. Doi: 10.2147/DMSO.S67400. eCollection 2014.
7. Akil, L. and Ahmad, H.A. (2011). "Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four Southern states and Colorado". *J Health Care Poor Underserved*, 22 (4), 61-72. Doi: 10.1353/hpu.2011.0166.
8. Jiang, S-Z, Lu, W, Zong, X-F, Ruan, H-Y. and Liu, Y. (2016). Obesity and hypertension. *Exp Ther Med*, 12 (4), 2395-2399. Doi: 10.3892/etm.2016.3667.
9. Kokkoris, P. and Pi-Sunyer F.X. (2003). "Obesity and endocrine disease". *Endocrinol Metab Clin North Am*, 32 (4), 895-914. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00078-1.
10. Anjum, I, Fayyaz, M, Wajid, A, Sohail, W. and Ali, A. (2018). "Does obesity increase the risk of dementia: A literature review". *Cureus*, 10 (5), e2660. Doi:10.7759/cureus.2660.
11. Avila, C, Holloway, A.C, Hahn, M.K, Morrison, K.M, Restivo, M, Anglin, R. and Taylor, V.H. (2015). "An overview of links between obesity and mental health". *Curr Obes Rep*, 4 (3), 303-310. Doi: 10.1007/s13679-015-0164-9.
12. Lazarevich, I, Camacho, M.E.I, Velázquez-Alva, M.D.C. and Zepeda, M.Z. (2016). "Relationship among obesity, depression, and emotional eating in young adults". *Appetite*, 1, 639-644. Doi: 10.1016/j.appet.2016.09.011.
13. Levitan, R.D, Masellis, M, Lam, R.W, Kaplan, A.S, Davis, C, Tharmalingam, S, Mackenzie, B, Basile, V.S. and Kennedy, J.L. (2006). "A birth-season/DRD4 gene interaction predicts weight gain and obesity in women with seasonal affective disorder: A seasonal thrifty phenotype hypothesis". *Neuropsychopharmacology*, 31 (11), 2498-2503. Doi: 10.1038/sj.npp.1301121.
14. Dąbrowska, J, Wójcik, M, Samek, I, Jańczyk, M, Bator, D. and Milanowska, J. (2020). "Obesity and mental health". *Journal of Education, Health and Sport*, 10 (6), 199. Doi:10.12775/JEHS.2020.10.06.022.
15. Leng, X, Xiao, M, Bian, Z, Zhang, Y, Shi, P. and Chen, H. (2021). "Episodic memory for food and non-food cues in females with obesity". *Eat Behav*, 40, 101472. Doi: 10.1016/j.eatbeh.2020.
16. De Sousa, R.A.L, Santos, L.G, Lopes, P.M, Cavalcante, B.R.R, Improta-Caria, A.C. and Cassilhas, R.C. (2021). "Physical exercise consequences on memory in obesity: A systematic review". *Obes Rev*, 22 (10), e13298. Doi: 10.1111/obr.13298.
17. Arnoriaga-Rodríguez, M, Mayneris-Perxachs, J, Burokas, A, Contreras-Rodríguez, O, Blasco, G, Coll, C, Biarnés, C, Miranda-Olivos, R. et al. (2020). "Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids". *Cell Metab*, 32 (4), 548-560. Doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.002.
18. Ma, X, Xiao, W, Li, H, Pang, P, Xue, F, Wan, L, Pei, L. and Yan, H. (2021). "Metformin restores hippocampal neurogenesis and learning and memory via regulating gut microbiota in the obese mouse model". *Brain Behav Immun*, 95, 68-83. Doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.011.
19. Cheke, L.G, Bonnici, H.M, Clayton, N.S. and Simons, J.S. (2017). "Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain". *Neuropsychologia*, 96, 137-149. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.013.
20. Masi, S, Georgiopoulos, G, Khan, T, Johnson, W, Wong, A, Charakida, M, Whincup, P, Hughes, A.D, Richards, M, Hardy, R. and Deanfield, J. (2018). "Patterns of adiposity, vascular phenotypes and cognitive function in the 1946 British Birth Cohort". *BMC Medicine*, 16 (1), 75. Doi:10.1186/s12916-018-1059-x.
21. Cheke, L.G, Simons, J.S. and Clayton, N.S. (2016). Higher body mass index is associated with episodic memory deficits in young adults. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 69 (11), 2305-2316. Doi: 10.1080/17470218.2015.1099163.
22. Gonzales, M.M, Tarumi, T, Miles, S.C, Tanaka, H, Shah, F, and Haley, A.P. (2010). "Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation". *Obesity (Silver Spring)*, 18 (11), 2131-2137. Doi: 10.1038/oby.2010.183.
23. Willette, A.A, Xu, G, Johnson, S.C, Birdsill, A.C, Jonaitis, E.M, Sager, M.A, Hermann, B.P, Rue, A.L, Asthana, S. and Bendlin, B.B. (2013). "Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults". *Diabetes Care*, 36 (2), 443-449. Doi: 10.2337/dc12-0922.
24. Grillo, C.A, Piroli, G.G, Hendry, R.M. and Reagan, L.P. (2009). "Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent". *Brain Res*, 1296, 35-45. Doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.005.
25. Skeberdis, V.A, Lan, J, Zheng, X, Zukin, R.S. and Bennett, M.V. (2001). "Insulin promotes rapid delivery

- of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (6), 3561-3566. Doi: 10.1073/pnas.051634698.
26. Umegaki, H. (2013). "Insulin resistance in the brain: A new therapeutic target for Alzheimer's disease". *Journal of Diabetes Investigation*, 4 (2), 150-151. <https://doi.org/10.1111/jdi.12027>.
27. Boyd, F.T, Clarke, D.W, Muther, T.F. and Raizada, M.K. (1985). "Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain". *J Biol Chem*, 15 260 (29), 15880-15884. PMID: 3905797.
28. Willette, A.A. and Kapogiannis, D. (2015). "Does the brain shrink as the waist expands?". *Ageing Res Rev*, 20, 86-97. Doi: 10.1016/j.arr.2014.03.007.
29. Kurth, F, Levitt, J.G, Phillips, O.R, Luders, E, Woods, R.P, Mazziotta, J.C, Toga, A.W. and Narr, K.L. (2013). "Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults". *Hum Brain Mapp*, 34 (7), 1737-1746. Doi: 10.1002/hbm.22021.
30. Jagust, W, Harvey, D, Mungas, D. and Haan, M. (2005). "Central obesity and the aging brain". *Arch Neurol*, 62 (10), 1545-1548. Doi: 10.1001/archneur.62.10.1545.
31. Taki, Y, Kinomura, S, Sato, K, Inoue, K, Goto, R, Okada, K, Uchida, S, Kawashima, R. and Fukuda, H. (2008). "Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals". *Obesity (Silver Spring)*, 16 (1), 119-124. Doi: 10.1038/oby.2007.4.
32. Raji, C.A, Ho, A.J, Parikhshak, N.N, Becker, J.T, Lopez, O.L, Kuller, L.H, Hua, X, Leow, A.D, Toga, A.W. and Thompson, P.M. (2010). "Brain structure and obesity". 31 (3), 353-364. Doi: 10.1002/hbm.20870.
33. Bruehl, H, Wolf, O.T, Sweat, V, Tirsi, A, Richardson, S. and Convit, A. (2009). "Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus". *Brain Res*, 1280, 186-194. Doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.032.
34. Anan, F, Masaki, T, Shimomura, T, Fujiki, M, Umeno, Y, Eshima, N, Saikawa, T. and Yoshimatsu, H. (2010). "Abdominal visceral fat accumulation is associated with hippocampus volume in non-dementia patients with type 2 diabetes mellitus". *Neuroimage*, 49 (1), 57-62. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.021.
35. Widya, R.L, de Roos, A, Trompet, S, de Craen, A.J, Westendorp, R.G, Smit, J.W, van Buchem, M.A, van der Grond, J. and PROSPER Study Group. (2011). "Increased amygdalar and hippocampal volumes in elderly obese individuals with or at risk of cardiovascular disease". *Am J Clin Nutr*, 93 (6), 1190-1195. Doi: 10.3945/ajcn.110.006304.
36. Raschpichler, M, Straatman, K, Schroeter, M.L, Arelin, K, Schlägl, H, Fritsch, D, Mende, M, Pampel, A, Böttcher, Y, Stumvoll, M, Vilringer, A. and Mueller, K. (2013). "Abdominal fat distribution and its relationship to brain changes: the differential effects of age on cerebellar structure and function: a cross-sectional, exploratory study". *BMJ Open*, 3 (1), e001915. Doi: 10.1136/bmjopen-2012-001915.
37. Lopuszańska, U, Skórzyńska-Dziduszko, K, Prendecka, M, Makara-Studzinska, M. (2016). "Overweight, obesity and cognitive functions disorders in group of people suffering from mental illness". *Psychiatr Pol*, 50 (2), 393-406. Doi: 10.12740/PP/59031.
38. West, R.K, Ravona-Springer, R, Heymann, A, Schmeidler, J, Leroith, D, Koifman, K, D'Arcy, R.C.N, Song, X, Guerrero-Berroa, E, Preiss, R, Hoffman, H, Sano, M, Silverman, J.M. and Schnaider-Beeri, M. (2016). "Waist circumference is correlated with poorer cognition in elderly type 2 diabetes women". *Alzheimers Dement*, 12 (8), 925-929. Doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.017.
39. Hartanto, A. and Yong, J.C. (2018). "Measurement matters: higher waist-to-hip ratio but not body mass index is associated with deficits in executive functions and episodic memory". *PeerJ*, 6, e5624. Doi: 10.7717/peerj.5624.
40. Zade, D, Beiser, A, McGlinchey, R, Au, R, Seshadri, S, Palumbo, C, Wolf, P.A, DeCarli, C. and Milberg, W. (2011). "Apolipoprotein epsilon 4 allele modifies waist-to-hip ratio effects on cognition and brain structure". 22 (2), 119-125. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.06.020.
41. Wolf, P.A, Beiser, A, Elias, M.F, Au, R, Vasan, R.S. and Seshadri, S. (2007). "Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study". *Curr Alzheimer Res*, 4 (2), 111-116. Doi: 10.2174/156720507780362263.
42. Kerwin, D.R, Zhang, Y, Kotchen, J.M, Espeland, M.A, Horn, L.V, McTigue, K.M, Robinson, J.G, Powell, L, Kooperberg, C, Coker, L.H. and Hoffmann, R. (2010). "The cross-sectional relationship between body mass index, waist-hip ratio and cognitive performance in postmenopausal women enrolled in the Women's Health Initiative (WHI)". *J Am Geriatr Soc*, 58 (8), 1427-1432.
43. Dobbie, S, Beiser, A, Hoffmann, U, Decarli, C, O'Donnell, C.J, Massaro, J.M, Au, R, Himali, J.J, Wolf, P.A, Fox, C.S. and Seshadri, S. (2010). "Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults". *Ann Neurol*, 68 (2), 136-144. Doi: 10.1002/ana.22062.
44. Farr, S.A, Banks, W.A. and Morley, J.E. (2006). "Effects of leptin on memory processing". *Peptides*, 27 (6), 1420-



1425. Doi: 10.1016/j.peptides.2005.10.006.

45. Karakaş, A, Coşkun, H. and Kızılkaya, F. (2013). "Memory-enhancing effects of the leptin hormone in Wistar albino rats: sex and generation differences". *Turkish Journal of Biology*, 37 (2), 222-229. <https://doi.org/10.3906/biy-1204-68>.
46. Yook, J.S, Rakwal, R, Shibato, J, Takahashi, K, Koizumi, H, Shima, T, Ikemoto, M.J, Oharomari, L.K, McEwen, B.S. and Soya, H. (2019). "Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116 (22), 10988-10993. Doi: 10.1073/pnas.1815197116.
47. Roy, A. and Pahan, K. (2015). "PPAR $\alpha$  signaling in the hippocampus: crosstalk between fat and memory". *J Neuroimmune Pharmacol*, 10 (1), 30-34. Doi: 10.1007/s11481-014-9582-9.
48. Granholm, A-C, Bimonte-Nelson, H.A, Moore, A.B, Nelson, M.E, Freeman, L.R. and Sambamurti, K. (2008). "Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat". *J Alzheimers Dis*, 14 (2), 133-145. Doi: 10.3233/jad-2008-14202.
49. Kosari, S, Badoer, E, Nguyen, J.C.D, Killcross, A.S. and Jenkins, T.A. (2012). "Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat". *Behav Brain Res*, 235 (1), 98-103. Doi: 10.1016/j.bbr.2012.07.017.
50. Sobesky, J.L, Barrientos, R.M, De May, H.S, Thompson, B.M, Weber, M, Watkins, L.R. and Maier, S.F. (2014). "High-fat diet consumption disrupts memory and primes elevations in hippocampal IL-1 $\beta$ , an effect that can be prevented with dietary reversal or IL-1 receptor antagonism". *Brain Behav Immun*, 42, 22-32. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.017.
51. Boitard, C, Cavaroc, A, Sauvart, J, Aubert, A, Castanon, N, Layé, S. and Ferreira, G. (2014). "Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats". *Brain Behav Immun*, 40, 9-17. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.005.
52. Li, N, Yolton, K, Lanphear, B.P, Chen, A, Kalkwarf, H.J. and Braun, J.M. (2018). "Impact of early-life weight status on cognitive abilities in children". *Obesity (Silver Spring)*, 26 (6), 1088-1095. Doi: 10.1002/oby.22192.
53. Khan, N.A, Baym, C.L, Monti, J.M, Raine, L.B, Drollette, E.S, Scudder, M.R, Moore, R.D, Kramer, A.F, Hillman, C.H. and Cohen, N.J. (2015). "Central adiposity is negatively associated with hippocampal-dependent relational memory among overweight and obese children". *J Pediatr*, 166 (2), 302-308. Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.008.
54. Çelikbaş, Z, Yıldız, M, Batmaz, S, Yalçınkaya Alkar, Ö. and Kocakaya, H. (2018). "Effect of comorbid metabolic syndrome and related components on cognition in patients with schizophrenia". *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 8 (4), 147-157. <https://doi.org/10.5455/PBS.20180530034643>.
55. Cook, R.L, O'Dwyer, N.J, Donges, C.E, Parker, H.M, Cheng, H.L, Steinbeck, K.S, Cox, E.P, Franklin, J.L, Garg, M.L, Rooney, K.B. and O'Connor, H.T. (2017). "Relationship between obesity and cognitive function in young women: The food, mood and mind study". *J Obes*, 2017, 5923862. Doi: 10.1155/2017/5923862.
56. Loprinzi, P.D. and Frith, E. (2018). "Obesity and episodic memory function". *J Physiol Sci*, 68 (4), 321-331. Doi: 10.1007/s12576-018-0612-x.
57. Karunathilaka, N, Hewage, C, Wimalasekera, S. and Amarasekara, T. (2018). "Is obesity associated with poor performances in working memory amongst young adults". *International Journal of Science and Research*, 7 (11), 434-436.
58. Sargénus, H.L, Lydersen, S. and Hestad, K. (2017). "Neuropsychological function in individuals with morbid obesity: a cross-sectional study". *BMC Obes*, 4, 6. Doi: 10.1186/s40608-017-0143-7.
59. Stillman, C.M, Weinstein, A.M, Marsland, A.L, Gianaros, P.J. and Erickson, K.I. (2017). "Body-brain connections: The effects of obesity and behavioral interventions on neurocognitive aging". *Front Aging Neurosci*, 9, 115. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00115.
60. Dye, L, Boyle, N.B, Champ, C. and Lawton, C. (2017). "The relationship between obesity and cognitive health and decline". *Proc Nutr Soc*, 76 (4), 443-454. Doi: 10.1017/S0029665117002014.