

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM 25 –HİDROKSİVİTAMİN D<sub>3</sub>  
SEVİYELERİNİN METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Meryem KÜÇÜKAŞCI ÇAĞDAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2012

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM 25 –HİDROKSİVİTAMİN D<sub>3</sub>  
SEVİYELERİNİN METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Meryem KÜÇÜKAŞCI ÇAĞDAŞ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BERNA HALİLOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2012

## ÖNSÖZ

Eğitime, bilimselliğe ve etiğe verdiği önemle kısa sürede bizlere büyük katkı sağlayan ve tezimin hazırlanmasında önemli desteği olan tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Berna Haliloğlu'na teşekkür ederim.

Mesleki bilgi ve deneyimleriyle her biri ayrı ayrı ve çok kıymetli katkılar sunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ümit Özekici'ye , Prof. Dr. Serpil Bozkurt'a, Yrd. Doç. Dr. Aygen Çelik'e, Yrd. Doç. Dr. Erdin İlter'e ve kliniğimizden ayrılmış olan tüm uzmanlarıma ve eğitimime katkısı olan herkese teşekkür ederim.

Literatür tarama ve istatistik çalışmalarına hastanemiz içinde ulaşımımızı sağlayan başhekimimiz Dr. Alpay Orki'ye ; tez çalışmamın her aşamasında yardım eden klinik biyokimya uzmanımız Dr. Fehime Benli Aksungar'a ; tüm biyokimya ve hormon laboratuvarı çalışanlarına ; istatistik çalışmalarımızı hazırlayan Ömer Uysal'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, hemsire arkadaşlarıma ve isimizi kolaylaştıran diğer bütün çalışanlara,

Her zaman arkamda olan ,desteklerini esirgemeyen sevgili aileme;

TEŞEKKÜR EDERİM...

# İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
Polikistik Over Sendromu	2
D vitamini	35
3-GEREÇ VE YÖNDEM	38
4-BULGULAR	40
5-TARTIŞMA	48
6-İNGİLİZCE ÖZET	54
7-KAYNAKLAR	55

# GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) dünya çapında yaklaşık %6,4-6,8 prevalans oranı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur [1]. PKOS artmış overyan ve adrenal androjen salgısı, hirsutizm, akne ve/veya alopesi gibi hiperandrojenik semptomlar ve menstrüasyon düzensizlikleri ve polikistik overler ile karakterizedir [2]. Fakat son yıllarda etyopatogenezinde insülin direncinin rolünün ortaya konması ve obesite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisi gösterilmiştir.

25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25 OH D<sub>3</sub>) reseptörleri over ve testiste eksprese edilirler. Bu durum 25 OH D<sub>3</sub> nin bu organlarda aktif olduğunu düşündürmektedir [3]. Kalsiyumun oosit aktivasyonu ve maturasyonu üzerinde önemi olması nedeni ile, polikistik over hastalığının patogenezinde de bir rolü olabileceği düşünülmektedir [4]. 25 OH D<sub>3</sub> eksikliğinin de bozulmuş glikoz klirensi ve insülin salgısı ile ilişkili olduğu hem insanlarda hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir [5,6]. 25 OH D<sub>3</sub> reseptör geninin, glikoz ve lipid metabolizması ve kan basıncı regülasyonu dahil insan genomunun yaklaşık %3'ünü düzenlediği bilinmektedir [7-9]. Ayrıca, bazı çalışmalar, D vitamini eksikliğinin dislipideminin yanı sıra arteriyel hipertansiyonla da ilişkili olduğunu bildirmektedir; hipertansiyonla bu ilişkisi D vitamininin renin gen ekspresyonunun inhibe etmesi ile açıklanabilir [9].

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında biz çalışmamızda polikistik over sendromlu hastalarda 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> seviyelerinin metabolik parametreler ile arasındaki ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER:

### POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Multikistik veya sklerokistik overler 18. yüzyılın ortalarında fark edilmiş, ama temelde pelvik ağrı ve menoraji ile ilişkilendirilmişti. 20.yüzyılın başlarında hakim görüş bunların enfeksiyona bağlı inflamasyon, overlerin normal kan akımını bozan basınç veya kısmi torsiyona bağlı konjesyon veya overyan beslenmedeki anormalliklere bağlı distrofiden kaynaklandığı yönündeydi.

İlk olarak 1935 yılında Irving F.Stein ve Michael L. Leventhal anovulasyonla ilişkili semptom kompleksini tanımlamıştır [10]. Stein ve Leventhal dördü obez olmak üzere amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overleri olan 7 hasta tarif etmiş olup over biyopsisi sonrası menstrüasyonların tekrar başladığını gözledikten sonra wedge rezeksiyonu geliştirmişti. Kalınlaşmış over kapsülünün foliküllerin over yüzeyine ulaşmasını ve overden çıkmasını engellediğini öne sürmüşlerdir.

PKOS için açık ve spesifik bir tanımının olmasının önemi etkilenen kadınların çeşitli sorunlar (infertilite, disfonksiyonel kanama, endometriyal kanser, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar) açısından risk altında olmalarıdır [11,28].

PKOS tanısının temelleri zaman içinde ve tıpta ve ilişkili teknolojilerdeki gelişmeler ile değişmiştir. En erken tanımlar genişlemiş overler, hirsutizm ve menstrüel disfonksiyon bulgularına dayanmaktaydı [10]. Hormon testlerinin keşfi odağın serum gonadotropin ve androjen konsantrasyonlarına kaymasına neden olmuştur [13]. Sonografideki en son gelişmeler

ve insülin direncinin patofizyolojideki öneminin fark edilmesi dikkatleri over morfolojisine ve hastalığın metabolik sonuçlarına kaydırmıştır [14].

PKOS tanı kriterlerini ortaya koymayı veya geliştirmeyi amaçlayan üç farklı çaba desteği ile gerçekleştirilen konferans olup PKOS tanısında temel kriterlerin (önem sırasına göre);

i) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi;

ii) menstrüel disfonksiyon;

iii) ve benzer klinik tablolara sahip diğer bilinen bozuklukların dışlanması olduğu sonucuna varmıştır [11].

İkinci girişim European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından Rotterdam'da ortaklaşa düzenlenen konferanstır. 2003 yılındaki bu konferansta PKOS tanısının aşağıda gösterilen 3 majör tanı kriterinden ikisinin varlığına ve androjen fazlalığı bulunan diğer sendromların dışlanmasına dayandırılması gerektiği sonucuna varılmıştır:

i) oligo/anovulasyon;

ii) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin bulguları

iii) polikistik overler (sonografi ile ortaya konan) [15,16].

3. girişim Androjen Excess Society PCOS Phenotype Task Force AE-PCOS tarafından 2006 yılında bulunmuş ve PKOS tanısının;

i) hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi) ;

ii) ovulatuvar disfonksiyon (oligo/(anovulasyon ve/veya polikistik overler)

iii)ve androjen fazlalığı bulunan diğer durumların veya ilişkili hastalıkların dışlanmasını gerektirdiği sonucuna varmıştır.

1990 yılındaki orijinal NICHD tanı kriterleri geleneksel PKOS kavramına dayanır ve hem hiperandrojenizm (hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm) hem de menstrüel disfonksiyon (oligo/amenore) kanıtlarına gereksinim duyar. 2003 ESHRE/ASRM kriterleri hastalığın daha geniş bir yelpazesini tanımayı ve benimsemeyi amaçlar ve hiperandrojenemi veya hirsutizm bulunmayan kadınlar dahil olmak üzere polikistik overleri over disfonksiyonunun kanıtı olarak kabul eder. 2006 AE-PCOS kriterleri polikistik overlerin over disfonksiyonunun bir belirtisi olarak değerlendirilmesini mümkün kılmıştır, ama PKOS nun temelde ve en önemlisi olmak üzere, hiperandrojenizm ile karakterize olduğunu vurgulamış; oligomenore/amenore veya polikistik overlerin bulunduğu kadınları dahil etmiş ve hiperandrojenemi veya hirsutizm bulunmayan kadınları dışarıda bırakmıştır.

Tablo 1. PKOS tanı kriterleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) Kriterleri [11]
Aşağıdaki kriterlerden hepsinini içerir ;
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Kronik anovulasyon
-Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
2003 ASRM/ESHRE Kriterleri [17,18] ;
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2' sinin olması
- Oligo-veya anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler
2006 Androgen Excess Society Kriterleri (AES) [19]
Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir;
-Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
-Overyan disfonksiyon (Oligo anovulasyon ve/veya polikistik overler)
-Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
ASRM/ESHRE: The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology



## Patofizyoloji

Polikistik over gelişiminden sorumlu patofizyoloji jinekologlar ve endokrinologları uzun yıllar uğraştırmış ve tanımlanmasının çok zor olduğu ortaya çıkmıştır. Karakteristik polikistik over kronik anovulatuvar durum yeterince uzun süre devam ederse ortaya çıkmaktadır. Anovulatuvar bir kadının herhangi bir zaman noktasındaki kesiti yaklaşık %75’inde multikistik veya polikistik overleri ortaya koyacaktır [21,22].

Polikistik overlerin morfolojik özellikleri ilk başta overlerin kendisinde ovulasyonu önleyen patolojik değişikliklere atfedilmiş olsa da [23], günümüzde kronik anovulasyon ile sonuçlanan bozuk endokrin ortamı yansıttıkları fark edilmiştir. Hormon konsantrasyonlarında normal siklus sırasında oluşan siklik kalıbın aksine kronik anovulasyon bulunan kadınlardaki endokrin ortam gonadotropin ve seks steroidlerinin görece olarak çok az değişiklik gösterdiği “kararlı durum” ile karakterizedir.

Mid-foliküler fazda, aktivin ve insülin benzeri büyüme faktörlerini içeren otokrin ve parakrin overyen mekanizmalar foliküler büyüme ve gelişmenin devamı için gerekli östrojenik mikro-çevreyi yaratma ve sürdürmeye yardımcı olmak için granüloza hücrelerinde FSH ile uyarılan aromataz aktiviteyi güçlendirir. Östrojenik foliküler ortam daha fazla büyümeyi teşvik ederken, androjenik ortam atreziyi destekler. Serum inhibin B konsantrasyonu pik yapınca büyümekte olan folikül grubundaki granüloza hücrelerinden köken alan östradiol ve inhibin A seviyeleri sabit bir şekilde artmaya başlar. İkisinin oluşturduğu kombine inhibitör etkiye yanıt olarak, LH pulslarının amplitüdü düşer ve puls frekansı artar (muhtemelen hipotalamik GnRH salgı kalıbını yansıtacak şekilde) ve hem FSH hem de LH serum konsantrasyonları kademeli olarak düşer. Azalan FSH seviyeleri daha fazla granüloza hücresi ve FSH içeren baskın folikülün büyümesini devam ettirmesine yetecek düzeydedir ama gruptaki daha küçük foliküllerin daha ileri gelişimini desteklemekte yetersizdir.

Geç foliküler faz sırasında, inhibin A ve insülin-benzeri büyüme faktörlerinin kombine etkisi teka hücrelerinde LH ile uyarılan androjen üretimini teşvik ederek preovulatuvar folikül içinde çoğalmakta olan granüloza hücrelerinden oluşan kitledeki östrojenin aromatzasyonu için substrat sağlar. Daha sonra FSH ve östradiol granüloza hücreleri üzerinde folikül olgunlaştığında lüteinizasyon ve ovulasyona aracılık edecek olan LH reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemek üzere kombine etki gösterir. LH dalgalanması folikül olgunlaşmasını tamamlar ve oositin çıkışı ve korpus luteum oluşumu ile sonuçlanan bir olaylar dizisini tetikler. Oosit ilk mayotik bölünmesini tamamlar ve plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinlerin lokal sekresyonu folikül duvarının erozyonuna aracılık ederek oositin çevreleyen hücre kümesi ile birlikte ortaya çıkışını sağlar. Mural granüloza hücreleri luteinize olmaya başlar ve progesteron üretir.

Gösterilmesi zor olsa da, hipotalamik disfonksiyon ovulasyonun başarısızlığı için hem mantıklı hem de olası bir açıklama sağlar. Folikülden gelen geri bildirim uyarılarına hipofiz normal yanıtı için kritik bir aralık içinde pulsatil GnRH salgısı gereklidir. Menarş sonrasında, adolesan kızlarda siklusun uzunluğu ve menstrüasyonun özellikleri hipotalamo-hipofizer-overyan aksın olgunlaşmasına dek değişkenlik gösterir ve östradiol ve gonadotropin salgısı arasındaki pozitif geri bildirim ilişkisi ve ovulasyon ortaya çıkar. Emosyonel, nutrisyonel (kilo kaybı, yeme bozukluğu) ve fiziksel stres (aşırı egzersiz) gibi santral inhibitör mekanizmayı yeniden aktif hale getiren faktörler GnRH nöronal aktivitesini baskılayarak anovulasyon ile sonuçlanacak şekilde folikül gelişiminin ilerlemesini teşvik etmekte yetersiz olan disfonksiyonel gonadotropin salgı kalıplarının oluşmasına neden olabilir. Bu tür hastalar daha sık amenore ile kendini gösterse de, GnRH nöronal baskılanmanın daha düşük seviyelerde olması hipofizer-overyan fonksiyonun homeostatik düzeyleri ve östrojenik kronik anovulatuvar durum ile sonuçlanabilir.

Testosteron, androstenedion, DHEA, DHEA-S, 17-OH P ve östronun artan serum konsantrasyonlarının da gösterdiği üzere androjenler ve östrojenlerin ortalama günlük üretimi PKOS bulunan kadınlarda artmıştır. Uzun etkili GnRH agonisti (gonadotropin bağımlı overyan steroid üretimini baskılamayı amaçlar) ile tedavinin sonuçları serum testosteron, androstenedion ve 17-OH P artışlarının overden kaynaklandığını ve LH bağımlı olduğunu gösterirken, DHEA ve DHEA-S artışlarının adrenal kaynaklı olduğunu gösterir [24-25]. Androstenedionun artan

miktarlarının periferik dönüşümüne bağlı olarak serum östron konsantrasyonlarında ılımlı bir artış meydana gelir. Aksine PKOS bulunan kadınlarda serum östradiol seviyeleri dalgalanma gösterir ama genellikle erken foliküler fazda gözlenen aralığın içinde kalması sınırlı foliküler gelişimden kaynaklanan sürekli düşük düzey üretimi yansıtır [26,27].

PKOS bulunan kadınlardaki endokrin ortam çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilen kronik anovulatuvar durumu yansıtır. Güncel perspektif PKOS nu kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabete benzer şekilde sayısız genetik varyantın ve çevresel faktörün etkileştiği, bir arada bulunduğu ve patofizyolojiye katkıda bulunduğu kompleks bir bozukluk olarak görmektedir [28]. İlgi gonadotropin salgısının ve etkisinin düzenlenmesinde rol oynayan genetik faktörlere, insülin salgısı ve etkisine, kilo ve enerji regülasyonuna ve androjen sentezi ve etkisi üzerinde odaklanmıştır.

### **Gonadotropinlerin Salgılanması ve Etkisi**

Stein ve Leventhal ön hipofiz hormonların üriner ekstraktlarına maruz kalınmasının polikistik overlerdeki benzer değişiklikler indükleyebildiğine ilişkin ilk gözlemlere dayanarak polikistik overlerin ön hipofizin hormonal uyarısındaki bir anormallikten kaynaklanmasının muhtemel olduğunu öne sürmüşlerdir [29].

Normal siklusa sahip kadınlara kıyasla PKOS bulunan kadınlar genellikle yüksek serum LH konsantrasyonları, düşük-normal FSH düzeyleri ve yüksek LH:FSH oranları sergilerler [30-32]. Serum LH düzeylerindeki artış LH puls frekansında ve daha düşük düzeyde olmak üzere puls amplitüdündeki artış ile karakterize LH salgı dinamiklerindeki anormallikten kaynaklanır [33-35]. FSH düzeylerinin düşüklüğü GnRH puls frekansında artış, kronik olarak yüksek giden östron konsantrasyonlarının (artan androstenedionun negatif geri bildirim etkisi ve normal veya hafifçe yükselmiş inhibin B düzeylerinden kaynaklanır [36,37].

PKOS bulunan kadınlarda akut, ekzojen GnRH uyarısına LH yanıtı da abartılıdır, ama zayıf kadınlarda obez kadınlara kıyasla daha düşük orandadır; buna göre, PKOS bulunan kadınlara

kıyasla obez kadınlarda LH puls amplitüdü ve serum LH seviyeleri genellikle bir miktar daha düşüktür [30,38].

Dopamin ve opiyatlar normalde hipotalamik nöronal aktiviteyi inhibe ettiği için, PKOS bulunan kadınlarda gözlenen daha yüksek GnRH puls sıklığı dopaminerjik ve opiyaterjik nöronal stimuasyonda bir azalmadan kaynaklanmış olabilir. Bir dopamin agonisti ile tedavi PKOS bulunan kadınlarda gonadotropin salgılanma kalıbı üzerinde fark edilir bir etkiye sahip değildir [39,40].

Ekzojen insülin infüzyonu [41,42] ve insülin seviyelerini düşüren tedaviler (metformin, tiazoladinedionlar) PKOS lu kadınlarda LH salgılanma kalıbı üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir [42,43]. LH düzeyleri, PKOS bulunan obez kadınlarda insülin düzeyleri daha yüksek olmasına karşın, zayıf kadınlardakinden daha düşüktür [30,38]. Bu gözlemler hiperinsülineminin LH salgısı üzerinde anlamlı bir direkt etkiye sahip olmadığını düşündürür.

Ekzojen östron ile tedavi PKOS kadınlarda bazal veya GnRH-ile uyarılan LH konsantrasyonları artmaz [44] ve aromataz inhibitörü ile tedavi LH puls frekansını azaltmaz [45]; bu durum östronun dolaşımında artan seviyelerinin FSH üzerinde negatif geri bildirim etkileri ortaya koyabileceğini ama muhtemelen PKOS bulunan kadınlarda LH salgısı üzerinde önemli bir direkt etkisi olmadığına işaret eder.

Östroprogestin kontraseptifle veya fizyolojik dozlarda ekzojen östrojen ve progesteronla tedavi PKOS bulunan kadınlarda LH puls frekansını yavaşlatır, ama normal kadınlardakinden daha az bir azalma sağlar [46,47].

Sıçanlar, koyunlar, maymunlar ve kadınlarda yapılan çalışmalardan gelen kanıtlar artan androjen konsantrasyonlarına prenatal maruziyetin GnRH puls jeneratörün programlanmasını etkileyebileceğine, artmış puls frekansı ve LH salgısında yatkınlık oluşturabileceğine işaret eder

[48-51]. Fetal (maternal hiperandrojenizm, klasik konjenital adrenal hiperplazi), adölesan dönem (prematür adrenarş, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi) veya erişkin yaşamdaki (obezite, hiperinsülinemi) pulsatil GnRH salgısının geri bildirim kontrolünde anormallikleri indükleyebilir; bu durum overyan androjen üretimi uyaran artan LH salgısı ile sonuçlanır.

Aşırı LH uyarısının PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığında işaret eden temel kanıtlar GnRH antagonistleri ve uzun etkili agonistler ile tedavinin etkilerinin incelendiği çalışmalardan gelir. PKOS bulunan kadınlarda bir GnRH antagonisti ile tedavi hem LH hem de testosteron konsantrasyonlarında akut doza-bağımlı bir azalma indükler [35]ve bir agonist ile uzun süreli tedavi overyan androjen üretimini postmenopozal düzeylere baskılayabilir [52,53].

Bununla birlikte, normal sıklus gören polikistik overli kadınlar LH seviyeleri salgılanma dinamikleri farklı olmasa da, normal over morfolojisine sahip kadınlara kıyasla daha yüksek androjen ve insülin düzeyleri ve daha düşük SHBG konsantrasyonları sergiler [54]. Bu gözlemler aşırı LH salgısının veya uyarısının bozulmuş foliküler gelişim ve anovulasyonun önemli bir nedeni olabileceğini ama PKOS bulunan bu kadınlarda polikistik overlerin veya artan overyan androjen üretiminin en yakın nedeni olmadığını düşündürür.

### **İnsülin Salgısı ve Etkisi**

Glikoz intoleransı ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk olarak 1921 yılında bıyıklı bir diyabetik kadının tanımlandığı ünlü raporda Archard ve Thiers tarafından fark edilmiştir [55]. PKOS patogenezinde insülin direnci, hiperinsülinemi ve insülin etkinliğinin önemi ilk olarak plazma bazal insülin düzeyleri, androstenedion ve testosteron arasında ve oral glikoz yüklemesi sonrası insülin ve testosteron arasında anlamlı korelasyonların gösterildiği 1980 yılında yapılan bir çalışmada bildirilmiştir [56].

İnsülin direnci obez hastalarda sık ve daha az sıklıkta olmak üzere PKOS bulunan zayıf kadınlarda görülür; genel prevalansı %50 ile %75 arasında değişir [57,58]. PKOS bulunan kadınlarda insülin duyarlılığı normal kadınlara kıyasla ortalama %35-40 azalmıştır [59,60]. PKOS bulunan kadınların %35'e varan bölümü bozulmuş glikoz toleransı sergiler ve %7-10'u tip 2 diyabet kriterlerini karşılar [61,62]. Aksine, tip 2 diyabetli kadınlarda benzer yaş ve kilodaki diyabetik olmayan kadınlara kıyasla PKOS bulunma olasılığı 6 kat yüksektir [63].

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insülinin yağ, kas ve karaciğer üzerinde normalden daha az etkili olmasıdır [64]. Adipoz dokuda insülin direnci depolanmış trigliseritlerin hidrolizinde artış ve dolaşımda serbest yağ asidi düzeylerinin artması ile sonuçlanır. Azalan glikoz kullanımı (temelde kas dokusunda) ve artan hepatik glikoneojenez (normalde insülinin inhibe ettiği) kan glikoz konsantrasyonlarında artış ve kompanzatuvar hiperinsülinemi (yeterli pankreas rezervi olanlarda) ile sonuçlanır. Dolaşımda artan insülin düzeyleri PKOS bulunan kadınlarda overlerden androjen üretiminin uyarılması ve hepatik SHBG üretiminin inhibe edilmesinden oluşan en az 2 önemli yoldan hiperandrojenizme neden olur veya katkıda bulunur.

Birçok çalışmada insülinin in vitro olarak overyan teka hücrelerinde androjen üretimini uyardığı gösterilmiştir [65]. PKOS kadınlarda teka hücreleri normal kadınlara kıyasla insüline karşı artmış duyarlılık sergiler. İnsülin aynı zamanda LH etkinliğini güçlendirdiği için insülin ve LH androjen üretimini artırmak üzere birlikte hareket eder [66-68]. İnsülin ve androjenlerin kombine etkisi SHBG konsantrasyonlarını azaltarak altta yatan insülin direncini şiddetlendiren serbest androjen seviyelerinin artmasına yol açar [69].

PKOS bulunan kadınlardaki klinik araştırmalar insülinin in vivo olarak da overyan androjen üretimini artırdığını göstermiştir. Oral glikoz tolerans testi sırasında insülin yanıtının kümülatif toplamı serum androstenedion ve testosteronunun bazal konsantrasyon üzerindeki artışları ile pozitif korelasyon gösterir [70].

Kanıtlar insülinin temel olarak glikoz taşınmasında rol alandan farklı bir sinyal sistemini aktive ederek temelde kendi reseptörü üzerinden etki ettiğine işaret etmektedir. Bir anti-insülin reseptör antikoru kültüre edilmiş insan granüloza hücrelerinde insülinle uyarılmış steroidojenezi inhibe ederken, anti-IGF reseptör antikorumun etkisi yoktur [69,71,72]. D-şiro-inozitol içeren glikan in vitro ortamda teka hücrelerden testosteron üretimini artırır ve anti-inozitolglikan antikoları ile önceden inkübasyon insülin uyarısını bloke ederken, hCG uyarısını bloke etmez [71]. Bu gözlemler inozitolfosfoglikan medyatörlerin teka hücrelerinde insülin ile uyarılan androjen sentezinin sinyal iletiminde ikincil mesajcılar olduğunu ve mekanizmanın LH etkilerine aracılık eden mekanizmalardan farklı olduğunu düşündürür [74].

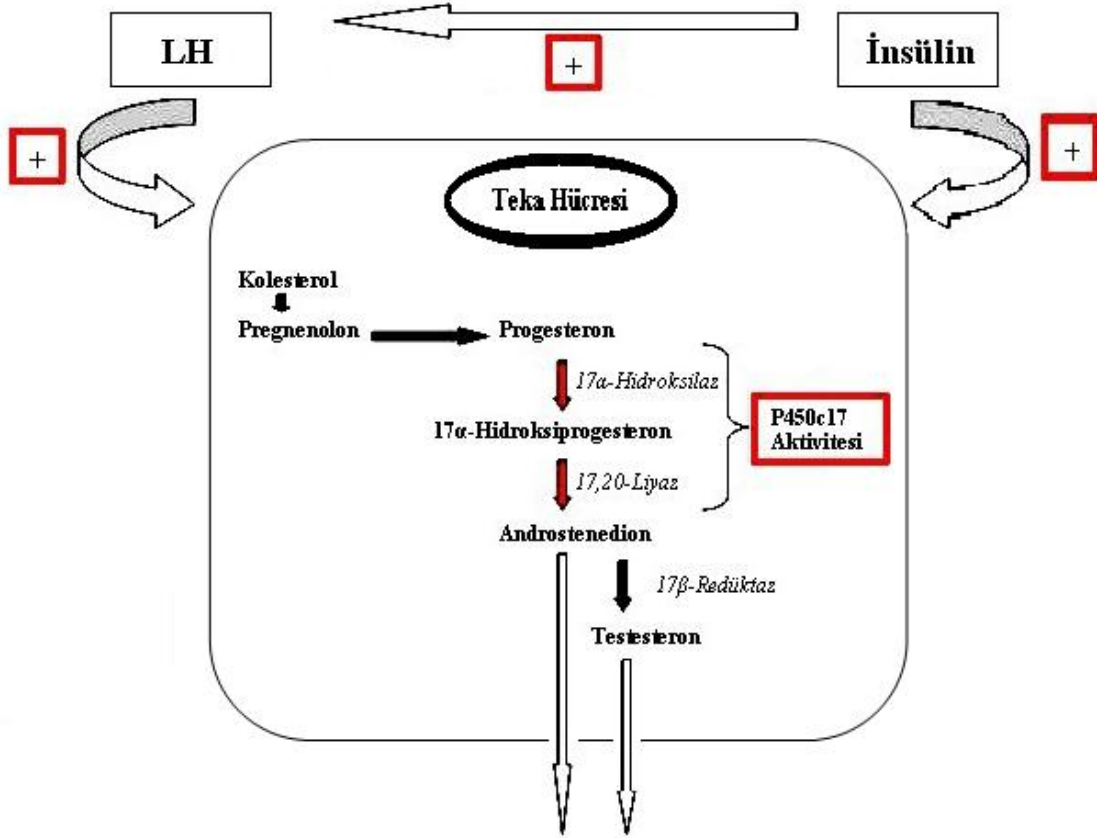
PKOS bulunan kadınlarda insülin direncine neyin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. İnsülinin klasik etkilerine kendi reseptörü ve iki farklı hücre içi yolak aracılık eder. PI-3K yolağı insülinin metabolik etkilerine aracılık ederken MAPK yolağı insülinin proliferatif etkilerine aracılık eder. PKOS bulunan kadınlardan elde edilen lüteinize olmuş granüloza hücreleri hem MPAK üzerinden mitojenik yolağın insülinle seçici olarak artan aktivasyonunu hem de insülin etkisinin PI-3K aracılı metabolik yolağına karşı direnç sergilerler [75]. Bu ve benzer gözlemler insülinin etkilerinin farklı sinyal yolları üzerinde aynı anda hem seçici olarak inhibe olabileceği hem de güçlenebileceğini göstererek [59,75] insülin direnci bulunan kadınlarda hiperandrojenizmi nasıl uyardığını açıklar.

PKOS bulunan kadınlardan alınan ve kültür edilen deri fibroblastları, kas ve adipozitlerde yapılan çalışmalar insülin direncinin post-reseptör sinyal yollarındaki erken kusurlardan kaynaklandığına işaret etmektedir [60,76,77]. Hem obez hem de zayıf PKOS lu kadınlarda insülin reseptörlerinin sayısı ve affinitesi azalmamıştır [78,79] ama insülin reseptörleri serin kalıntılarında yapısal bir fosforilasyon artışı ve tirozin kalıntılarında insülinle uyarılan fosforilasyonda bir azalma sergiler. İnsülin reseptör substratlarının serin fosforilasyonu PI-3K ile bağlanmalarını önler ve dolayısıyla insülin sinyallerini inhibe eder.

Artan serin fosforilasyonu PKOS bulunan kadınların çoğunda arttığı ve in vivo olarak insülin direncine neden oldukları gösterilen serbest yağ asitlerinin hücre içi metabolitleri tarafından

indüklenebilir [80,81]. Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asidi seviyeleri de 17,20 liyaz aktivitesi ile sonuçlanan P450c17 nin serin fosforilasyonunu indükleyerek kadınlarda androjen üretimini artırabilir [82-84].

Teka hücrelerindeki androjen sentezi şekil 1 de özetlenmiştir.



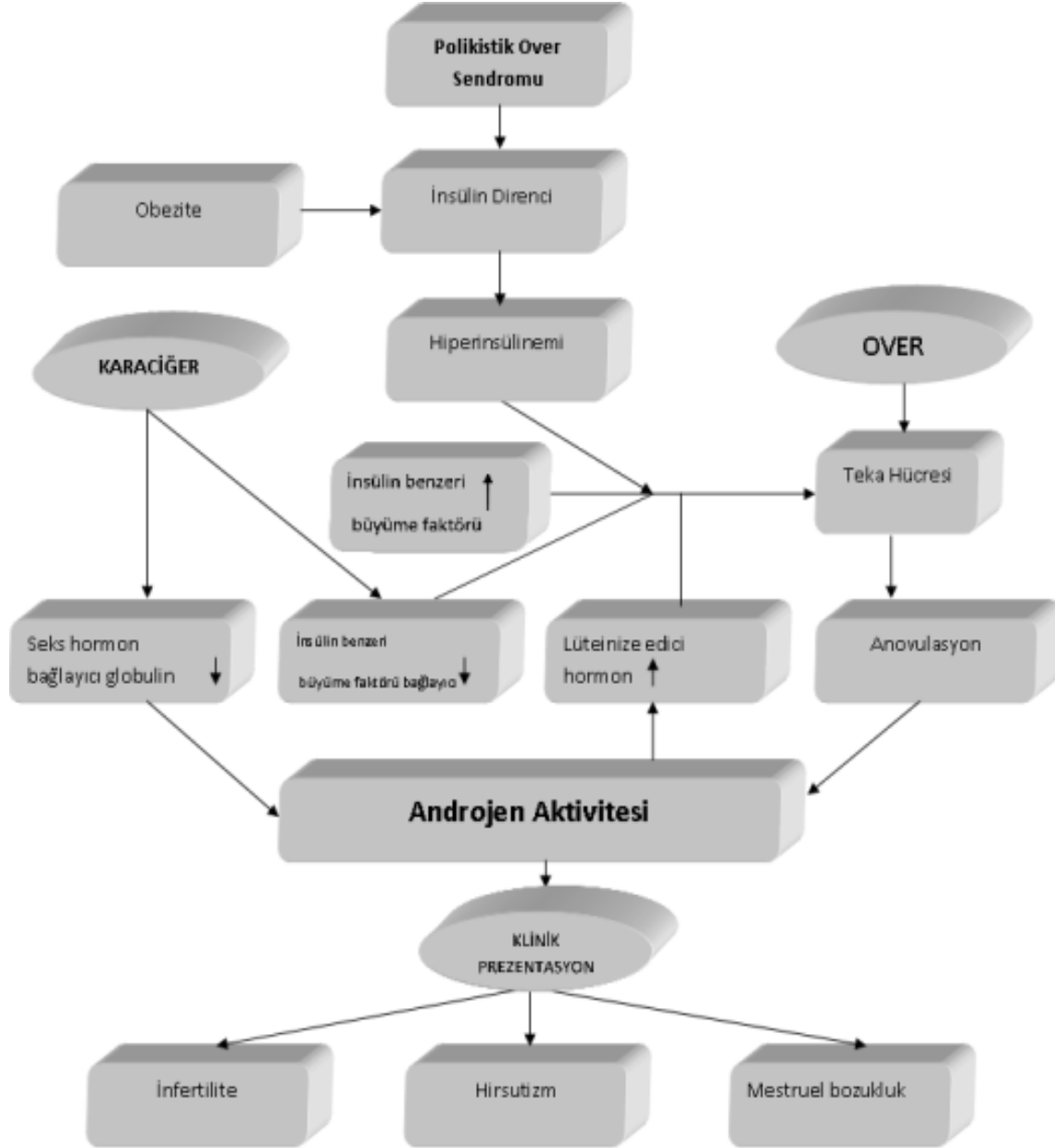
Şekil 1- Teka hücresinde Androjen Sentezi Basamakları

Hiperandrojenizm insülin duyarlılığını azaltabilse de, etkisi görece olarak ılımlıdır [69]. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm primer faktörlerdir; hiperandrojenizmin sonucu değil nedenidir. GnRH agonisti yüksek serum androstenedion ve testosteron düzeylerini normale döndürür ama insülin direnci üzerine etkisi yoktur veya sınırlı etkiye sahiptir [85-87]. Benzer şekilde, overlerin bilateral koterlenmesi PKOS bulunan kadınların yaklaşık yarısında serum androjen konsantrasyonlarını azaltabilse de, glikoz kullanımı (insülin duyarlılığı) değişmeden kalır [88].



Giderek çoğalan kanıtlar inozitolfosfoglukanların aracılık ettiği downstream sinyallerdeki eksiklik veya bozukluğun PKOS bulunan kadınlarda insülin direncine katkısı olabileceğini düşündürmektedir [89,90].

Şekil 2. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü:



Kuşkusuz insülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Bununla birlikte PKOS bulunan kadınların %25-50'sinde gösterilebilir insülin direnci olmadığı vurgulanmalıdır. Ayrıca, insülin direnci bulunan kadınlarda PKOS prevalansı görece olarak düşüktür (yaklaşık %15) [91]. Bu yüzden, insülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS bulunan tüm kadınlarda primer neden veya patojenik faktör değildir.

### **Vücut Ağırlığı ve Enerji Düzenlenmesi**

Obezite kendi başına insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. İnsülin direnci çoğunlukla intra-abdominal obezite ile ilişkilidir, çünkü viseral yağ subkutanöz yağ göre metabolik açıdan daha aktiftir, lipolize daha duyarlıdır, daha fazla yağ asidi serbestleştirir ve TNF-alfa, IL-6, leptin ve resitin gibi insülin direncinde rol oynayan bir dizi sitokin üretir [92]. Dokularda serbest yağ asitlerinin birikimi kısmen serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyallerini inhibe eden TNF-alfa yoluyla lipotoksisite ve insülin direncine neden olur [93]. Obeziteye bağlı insülin direnci aynı zamanda leptin direncini indükleyerek ve adiponektin düzeylerini azaltarak yağ asidi oksidasyonunu azaltır ve lipotoksisiteyi teşvik eder [92,94].

PKOS bulunan kadınlardaki obezite tipik olarak subkutanöz yağ dokusundan ziyade viseral yağda artışa neden olarak santral dağılım sergiler [95,96]. Bununla birlikte, PKOS lu zayıf kadınlar bile vücut kitle indeksine (VKİ) göre eşlenmiş normal kadınlara kıyasla vücut yağı yüzdesinde artışa, daha yüksek bel: kalça oranına ve daha fazla intra-abdominal, peritoneal ve viseral yağ dokusuna sahiptir.

Obezitenin genel ve PKOS bulunan kadınlardaki prevalansı farklı popülasyonlarda değişiklikler gösterir [97]; ABD'de tüm erişkin kadınların %35'i ve PKOS bulunan kadınların %60'ı obezdir [98,99]. Ancak, PKOS nun farklı topluluklarındaki prevalansı (yaklaşık %7) oldukça benzerdir [7,100,101]. Bunun ötesinde, eleme yapılmamış kadınlarda PKOS prevalansı artan VKİ ile görece olarak çok az değişir: zayıf kadınlarda (VKİ<18,5) %8,2, normal kilodaki kadınlarda %9,8, fazla kilolu kadınlarda (VKİ 25-30) %9,9, obez kadınlarda (VKİ≥30) %9, VKİ 35-40

aralığındaki kadınlarda %12,4 ve morbid obez kadınlarda ( $VKI \geq 40$ ) %11,5 [102]. Bu gözlemler obezitenin temelde genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili ve yaygın olduğunu ama PKOS nun zorunlu bir özellik olmadığına işaret eder. Obezite PKOS gelişimine ılımlı bir katkıda bulunur ve halihazırda etkilenmiş kadınlarda insülin direnci ve hiperinsülineminin derecesini artırarak patofizyolojiye katkıda bulunur [103,104].

Glikoz intoleransı ve diyabet gelişme riskinde olduğu gibi [62,105] menstrüel düzensizlik, disfonksiyonel uterin kanama, hirsutizm ve infertilite prevalansı da PKOS lu obez kadınlarda zayıf kadınlara kıyasla daha yüksektir [104,106]. Bunun ötesinde, obez kadınlarda düşük, gestasyonel diyabet ve preeklampsi prevalansı PKOS ndan bağımsız bir şekilde daha yüksektir [106].

### **Androjen Sentezi ve Etkisi**

Hiperandrojenizm PKOS nun en önemli özelliğidir ve daha fazla overde olmak üzere, over ve adrenallerde fazla androjen üretiminden kaynaklanır [107]. PKOS bulunan kadınlarda dolaşan androstenedionun yaklaşık %60'ı over kaynaklıdır ve kalanı adrenal kökenlidir; benzer şekilde, dolaşımdaki testosteronun yaklaşık %60'ı direkt overlerden salgılanırken, kalanın büyük kısmı androstenedionun periferik dönüşümünden kaynaklanır [108].

PKOS nda artmış overyan androjen üretimini yönlendiren temel mekanizma anormal LH salgılanma dinamiklerinden , LH biyolojik aktivitesindeki artıştan kaynaklanan artmış LH uyarısından ve LH etkisinde artışa neden olan ve obezite ile kötüleşen hiperinsülinemiden (insülin direncine bağlı) oluşur. Diğer kanıtlar PKOS bulunan kadınlarda artan overyan androjen sentezinin muhtemelen genişleyen over stromasındaki artan teka hücre hacmi ve [109,110] ve teka ve stroma hücrelerinde LH reseptörlerinin fazla ekspresyonuna bağlı olarak LH uyarısına karşı artan duyarlılığı ile ilişkilidir [111]. PKOS bulunan kadınların teka hücrelerinden yapılan uzun süreli kültürlerde androjen üretiminin GnRH agonisti ile LH seviyelerinin baskılanmasından sonra bile yüksek olmaya devam etmesi [112] PKOS lu kadınlarda artan androjen üretiminin bir

derece 3 $\beta$ -HSD ve 17,20 liyaz gibi anahtar sterodiyojenik enzimlerin genetik bir temeli olabilecek intrinsik disregülasyonunu da yansıtır [66,107,109,113,114].

PKOS bulunan kadınlarda adrenal androjen (androstenedion, DHEA, DEHA-S) üretimi de artmıştır [115]. Adrenal androjenler çok az intrinsik androjenik aktiviteye sahiptir ama periferde testosteron dönüşümü ile PKOS patofizyolojisine katkıda bulunurlar.

Anovulasyona bağlı kronik östrojen uyarısı adrenal 3 $\beta$ -HSD etkinliğini azaltabilir, bu mekanizmaya ilişkin kanıtlar tartışmalıdır [53,116,117]. Artan hipofizer ACTH salgısı veya ACTH a karşı artan duyarlılık bir açıklama sağlayabilir fakat her ikisi de gösterilememiştir [115,118,119]. PKOS bulunan tüm kadınlarda değil ama bazılarında adrenal androjen fazlalığı P450c17 17,20 liyaz aktivitesindeki intrinsik upregülasyondan veya hiperinsülinemiden kaynaklanabilir [25,84,120-124]. Özetle, PKOS bulunan kadınlarda yaygın olarak görülen orta düzeyde adrenal androjen fazlalığını açıklayan bir mekanizma yoktur.

Polikistik overlerden elde edilen granüloza hücreleri fonksiyonel olarak bozulmamıştır. FSH ve insülin benzeri büyüme faktörlerine duyarlıdır ve östrojen üretirler [128-132], ama gelişimin daha ileri evreleri için gerekli östrojenik foliküler ortamı oluşturamaz ve devam ettiremezler. Sonuç olarak, yeni foliküllerin büyümesi devam eder ama tam olgunlaşmanın çok öncesinde duraklayarak artan LH uyarısında bağlı olarak sıklıkla lüteinize olan hiperplastik teka hücreleriyle çevrelenmiş çok sayıda küçük folikül kistleri ile (tipik olarak 2-10 mm çapında) sonuçlanır. Sonunda, atretik foliküller zaman içinde overin hacmini artıracak şekilde over stromasının genişlemesine katkıda bulunarak androjen üreten kitlenin daha da artmasına ve dolayısıyla kronik anovulasyonu destekleyen, kendi kendini besleyen bir döngü oluşmasına neden olur.

Wedge rezeksiyonun androjen düzeylerinde ovulatuvar siklusların geri dönüşüne eşlik eden güçlü bir düşüşle sonuçlanması yüksek intraoveryan androjen seviyelerinin foliküler gelişimi etkin bir biçimde inhibe ettiğine ve ovulasyonu önlediğine işaret eder [133-136]. Overde wedge

rezeksiyonun başarısı androjen üreten stroma dokusundan çıkarılan miktar ile korelasyon gösterir; polikistik overleri bulunan anovulatuvar kadınlarda tek taraflı ooforektomi bile menstrüel siklusları ve ovulasyonu onarabilir [137]. Bir elektro-cerrahi iğnesi ile veya lazerle overlerin delinmesi gibi girişimler klasik wedge rezeksiyonun yerini almış olsa da elde edilen sonuçlar benzerdir.

Androjen üreten over ve adrenal bez tümörleri bulunan kadınlarda ve ekzojen androjen alan erkekte kadına cinsiyet değiştiren bireylerde de polikistik overler gözlenir [138-141]. -Bu gözlemler polikistik overlerin spesifik bir endokrin bozukluğun karakteristik bir özelliği olmadığını gösterir. Polikistik overler hangi nedenle olursa olsun kronik anovulasyonun sonucu olarak artan intraoveryan androjen seviyeleri tarafından indüklenen veya güçlendirilen foliküler gelişim fonksiyonel düzensizliğinin bir sonucudur.

### **Genetik Değerlendirmeler**

Ailesel hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik over birikimleri altta yatan genetik bir temele veya nedene işaret eder. Oldukça değişken fenotipe karşın, en azından bir grup hastada PKOS nun X-e bağlı kalıtsal bir formu tanımlanmıştır [142]. Büyük ailelerde yapılan çalışmalar erkek fenotipine benzer şekilde erken kelleşme ile otozomal baskın kalıtım bildirmektedir [143,144]. PKOS kadınların kardeşleri ve ebeveynlerinde yapılan diğer çalışmalar hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi prevalansında yükseklik, kadınlarda PKOS ve erkeklerde erken kelleşme ortaya koymuştur [145,146]. PKOS bulunan kadınların kızkardeşlerinin yaklaşık %50'si total veya biyolojik ölçülebilen testosteron konsantrasyonlarında artışa sahiptir [147]. Bu gözlemler genetik yatkınlığı veya duyarlılığı düşündürmektedir.

Anovulasyona ve polikistik overlere duyarlılık ile ilişkili genleri tanımlama çabaları insülin reseptörü ve substratları ile ilişkili genlere [148] ve P450 yan zincir ayırma (CYP11) ve P450c17 (CYP17) enzimlerini kodlayan genlere odaklanmıştır [149,150]. Bununla birlikte, PKOS çok

sayıda genomik varyant ve çevresel faktörlerin etkileşimini içeren polijenik bir bozukluk gibi görünmektedir.

### **PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi:**

PKOS nun majör klinik özellikleri hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyondur. Kronik hiperandrojenik anovulatuvar kadınların çoğunda bulunmasına rağmen, polikistik overler PKOS nda saptanmayabilir ve tanı için gerekli değildir. Polikistik over sendromu şüphesi bulunan kadınların değerlendirilmesi şunları içermelidir:

- 1.Serum tiroid stimulan hormonu (TSH)
- 2.Serum prolaktin
- 3.İki saatlik oral glikoz tolerans testi
- 4.Açlık lipid profili
- 5.Endometriyal örnekleme (uzun süreli karşılanmamış östrojene potansiyel maruz kalma öyküsü olan kadınlarda)
- 6.Serum testosteronu (ileri veya ciddi hirsutizmi olan kadınlarda)
- 7.Sabah foliküler faz serum 17-hidroksiprogesteronu (pre- veya perimenarş hirsutizm başlangıcı olan, aile öyküsü olan ya da yüksek riskli etnik kökeni olan kadınlarda)
- 8.Gecelik deksametazon supresyon testi (hiperkortizolizm bulgu veya belirtileri olan kadınlarda)

### **Polikistik Overler**

Tipik olarak artmış boyut ve stroma hacmi ve artan sayıda küçük foliküller sergilerler. Rotterdam kriterleri sadece foliküllerin toplam sayısını değerlendirir ve 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül varlığını (iki overin ortalaması) gerektirir [15,16,153-155]. Polikistik over prevalansı androjen fazlalığı olan kadınlar arasında oldukça yüksektir (>%80) [156-163]. Normal kadınların %8 ile %25'i ve oral kontraseptif kullananların %14'ü de polikistik overin sonografik kriterlerini

karşılar [164-169]. Bunun ötesinde, polikistik overler normal pubertal gelişim sırasında sık gözlenir ve hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemisi bulunan kadınlarda bile görülebilir [170,171].

Rotterdam tanı kriterleri polikistik overlerin tamamının dahil edilmesine bağlı olarak daha önce NICHHD tarafından önerilen kriterlere kıyasla PKOS tanısı konabilecek kadın popülasyonunu %50 genişletmiştir [172]. Diğer yönlerden normal olup polikistik over bulunan kadınlar genellikle düzenli menstrüel siklusa sahiptir, normal serum gonadatropin düzeyleri ve overyan steroid hormon düzeyleri sergilerler ve infertil değildirler [54,166,173-175].

Önemli olan nokta PKOS da polikistik overlerin kronik anovulasyondan kaynaklanan fonksiyonel bir bozukluk olduğudur. Kronik hiperandrojenemik anovulasyon bulunan kadınların büyük kısmında bulunmasına rağmen polikistik overler PKOS tanısını ortaya koymaz ve tanı için gerekli değildir [101,127,176].

## **Hiperandrojenemi**

Hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtları dolaşımında artan androjen konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Testosteron overler tarafından üretilen en önemli androjendir ve hiperandrojenemi tanısının temelidir. PKOS bulunan kadınlarda yükselebilen diğer androjenler androstendion, DHEA ve DHEA-S'tan oluşur.

Testosteron düzeyleri PKOS bulunan kadınların tümünde değil ama çoğunda yüksektir. Serbest testosteron düzeyi hiperandrojenemik bozuklukların tanısında daha duyarlıdır [28], ama serbest testosteron ölçümünün çok sayıda kısıtlılığı vardır. Serbest testosteronun direkt RIA ölçümü, özellikle alt aralıklarda ve SHBG düzeylerinin azaldığı kadınlarda çok doğru sonuçlar vermez [177-180]. Daha sofistike ve daha doğru yöntemler (denge diyalizi, gaz veya sıvı kromatografi-kitle spektrometresi) teknik olarak karmaşıktır, pahalıdır ve her yerde bulunmaz [181]. Bunun ötesinde testosteron androjene duyarlı dokularda testosterondan daha uzun etki süresine sahip

dihidrotestosterona dönüşür, bu yüzden serum total testosteron konsantrasyonları her zaman androjenin biyolojik aktivitesini yansıtmaz.

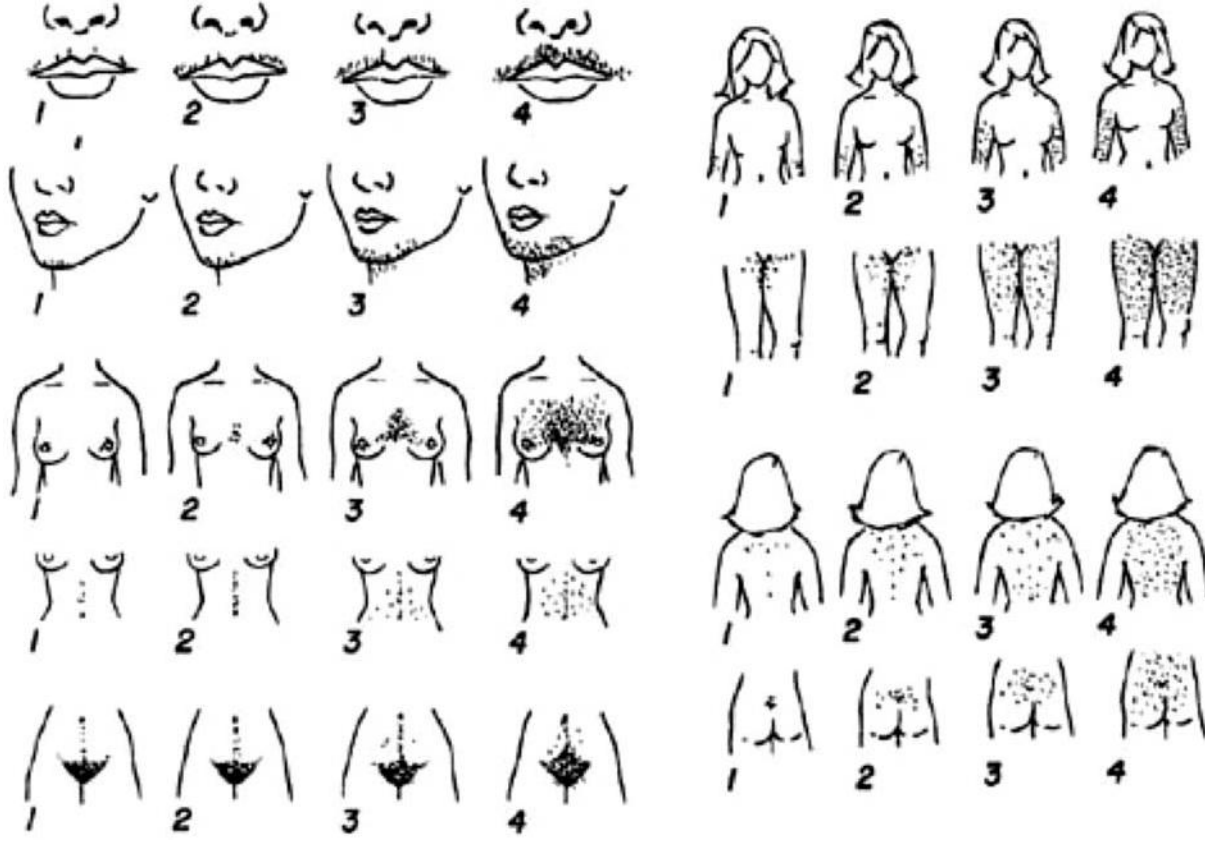
Birçok olguda hirsutizm hiperandrojenizm için yeterli kanıt sağlar ve eğer şiddetli, ani başlangıçlı, hızlı ilerleyici veya virilizasyon belirti ve bulguları ile ilişkili değilse, androjen üreten tümörler açısından kaygılanmak için çok az neden vardır .

Serum androstenedion konsantrasyonu hiperandrojenemi için kanıt sağlar, ama az sayıda veri PKOS kadınların %20'sinden azında seviyelerinin yükseldiğini bildirir [182]. Serum DHEA seviyelerinin ölçümü de çok az tanısal değere sahiptir veya hiç değeri yoktur, çünkü düzeyleri görece olarak düşüktür, diüurnal bir kalıp sergiler ve denekler arası değişkenlik yüksektir ve strese duyarlıdır [28,183].

Serum DHEA-S konsantrasyonu adrenal androjen fazlalığının geleneksel bir markerdir [184-186], çünkü nerede ise tamamıyla adrenal kökenlidir [187-190]. Genel olarak, serum DHEA-S konsantrasyonu PKOS bulunan kadınların yarısından fazlasında orta düzeyde artmıştır [115]. Bazılarında izole serum DHEA-S yüksekliğinin varlığı 3 $\beta$ -HSD da bir eksiklik düşündürür ama enzimde genetik bir mutasyon saptanmamıştır [193,194]. AE-PCOS topluluğu DHEA-S serum düzeyindeki artışın PKOS tanısını desteklemek açısından yeterli hiperandrojenizm kanıtı olduğunu değerlendirirse de, bu testin klinik değeri ya hiç yoktur ya da çok azdır [28].



**Şekil 3. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi:**



### **Klinik Hiperandrojenizm**

Hiperandrojenizmin klinik kanıtları hirsutizm, akne ve androjenik alopesiden oluşur ve bunların tamamı androjenlerin piloseböz birim üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Hirsutizm yüz ve vücuttaki terminal kılların erkek tipi büyümesidir. Hirsutizm androjen fazlalığının en aşkar klinik göstergesidir ve PKOS nun önemli bir özelliğidir. Hirsutizm beyaz, siyah ve güneydoğu Asyalı kadınların %65-75'ini etkilerken [28,199], görece olarak vücut kıllarının az olduğu ırklar ve etnik gruplarda prevalansı düşüktür [199-201]. Modifiye Ferriman-Gallwey skoru hirsutizmin derecelendirilmesi için en sık kullanılan yöntemdir ve androjen duyarlı 9 alanın her biri için 0-4 arası bir puan verir. Hirsutizmi tanımlayan eşik değer katı bir şekilde ortaya konmamıştır, ama genellikle 6 ila 8 arasında değişir [182,199,203]. Modifiye Ferriman-Gallwey skoru klinik araştırmalarda hirsutizmin şiddetini değerlendirmekte kabul edilen standarttır.

Akne hiperandrojenizmin bir başka görüntüsü olabilir. Prevalansı PKOS lu beyaz kadınlarda %12-14 arasındadır [98,100,204], Asyalı yerli kadınlarda ve Akdeniz kökenli kadınlarda daha yüksek (yaklaşık %25) ve Pasifik adaları kökenlilerde daha düşüktür [200-202]. Ancak, aknenin PKOS kadınlarda genel popülasyona daha yaygın olup olmadığı belirsizdir. 20 yaş altı kadınlarda yaklaşık %20, 20-30 yaş arası kadınlarda %15 ve 30-40 yaş arası kadınlarda %10 oranındadır [206-210].

Kadınlarda saç kaybını tanımlayan androjenik alopesi de hiperandrojenizmden kaynaklanabilir ve PKOS nun bilinen ama yaygın olmayan bir özelliğidir [98,211-213,216] ve PKOS bulunan kadınların %5'inden azı saç kaybından yakınıdır [212,214]. Androjenik alopesi düşünüldüğünden daha yaygın olabilir, çünkü incelleme aşikar hale gelmeden önce kafa derisindeki saçların %25'i veya daha fazlasının kaybedilmesi gereklidir [98,214].

### **Ovulatuvar ve Menstrüel Disfonksiyon**

Yaklaşık %60-85'i olmak üzere PKOS bulunan kadınların büyük kısmında gözle görülür menstrüel disfonksiyon vardır [28,97,100]. En sık görülen anormallikler oligomenore ve amenoredir. Polimenore (25 günden daha kısa aralıklarla oluşan düzenli sikluslar) çok nadirdir ve tedavi görmeyen PKOS kadınların %2'sinden azında görülür [98].

Genel olarak, anovulatuvar kadınlar nadiren düzenli menstrüasyonlara sahiptir [215]. Hiperandrojenizm bulunan kadınlarda menstrüel fonksiyon üzerine yapılan çalışmalarda yaklaşık %15-40'ı oligo-anovulasyon kanıtlarına rağmen ömenoreiktir [218-221]. PKOS bulunan kadınlarda ömenore prevalansı Rotterdam kriterleri uygulandığında anlamlı şekilde artmaktadır, çünkü hirsutizm ve polikistik overlerin bulunduğu ömenoreik kadınlar da dahil edilmektedir.

PKOS, hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyona ek olarak, tanısal kriterlerde yer almayan anormal gonadotropin salgı kalıbı, insülin direnci ve dislipidemi gibi ilişki metabolik anormalliklerden oluşan başka ortak özelliklere de sahiptir.

### **Anormal Gonadotropin Salgısı**

Anormal gonadotropin salgı kalıbının PKOS bulunan kadınlarda sık görülen bir özellik olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek serum LH konsantrasyonları, normal FSH düzeyleri ve artan LH: FSH oranı (>2,1 gibi) PKOS nun markeri olarak kabul edilir, ama bu oran gonadotropin konsantrasyonlarını ölçmekte kullanılan testler ile değişik gösterir ve PKOS bulunan kadınlarda obezite prevalansı yüksektir [30,38,222-224]. Sonuç olarak, gonadotropin seviyeleri veya oranları güvenilir tanısal kriterler değildir ve ne tanıyı koydurabilir ne de dışlayabilirler.

### **İnsülin Direnci**

PKOS bulunan kadınlarda insülin direncinin genel prevalansı %50-70 aralığındadır ve PKOS bulunan obez kadınlarda zayıf olanlara kıyasla daha yüksektir. PKOS ve insülin direnci bulunan kadınların çoğu gençtir ve pankreas  $\beta$  hücre rezervine sahiptir. Sonuç olarak, en azından açlık durumlarında olmak üzere, normal glikoz homeostazını sürdürmelerine izin verecek şekilde kompanzatuvar hiperinsülinemi oluşturma kapasitesine sahiptirler [62]. Çoğu glikoz uyarısında abartılı insülin yanıtı sergilese de, özellikle ailede tip 2 diyabet öyküsü bulunanlar olmak üzere, bazılarında  $\beta$  hücre disfonksiyonu kanıtları vardır [226-228].

İnsülin direnci ve hiperinsülineminin PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynadığından veya tanı almamış diyabet prevalansının PKOS bulunan kadınlarda bu tanının dışlanmasını gerektirecek kadar yüksek olduğuna kuşku yokken, insülin direncinin saptamanın pratikteki önemi ve bu amaçla hangi testlerin kullanılacağı konusu oldukça tartışmalı olmaya devam etmektedir.

İnsülin duyarlılığı için tüm diğer yöntemlerin karşılaştırılacağı altın standart hiperinsülinemik öglisemik klempdir [230]. Teknik sabit hızda intravenöz insülin infüzyonu ile eş zamanlı olarak normal açlık sınırlarında olmak üzere plazma glikoz seviyeleri için bir kararlı durum oluşturmak için değişen hızlarda intravenöz glikoz infüzyonundan oluşur. Kararlı durumdaki glikoz infüzyon hızı tanımlanan plazma insülin konsantrasyonunda dokulardaki glikoz tutulum

hızını verir ve insülin direncinin derecesi ile ters orantıya sahiptir; kararlı durumda düşük glikoz infüzyon hızı daha yüksek insülin direncine işaret eder. İnsülin duyarlılığı glikoz kullanım hızının ( $\text{mmol/kg} \times \text{dakika/mUL} \times 100$ ) kararlı durum insülin konsantrasyonuna oranı olarak tanımlanır. Glikoz ve insülin dinamiklerine ilişkin klinik araştırmalarda klemp tekniği ve intravenöz glikoz ve/veya insülin infüzyonunu içeren diğer yöntemler (sık örnekleme yapılan intravenöz glikoz tolerans testi, insülin duyarlılık testi, insülin tolerans testi ve model değerlendirmesi ile birlikte süreli glikoz infüzyonu) yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, zaman alıcı, invazif, pahalı ve deneyimli personel gereksinimi nedeniyle klinik pratikte uygulanmamaktadırlar.

Bir dizi açlık durumu (homeostazis) ölçümü tanımlanmıştır; bunların tamamı açlık glikoz ve insülin konsantrasyonlarının ölçülmesine ve basit hesaplamalarda kullanılmasını içerir [231]. Bu tür yöntemlerin ortak zayıflığı glikoz ile insülin arasında aslında parabolik olan ilişkiyi doğrusal kabul etmeleridir.

Açlık serum insülin konsantrasyonlarının elde edilmesi kolaydır ve hesaplama yapılmasını gerektirmez [280]. PKOS bulunan öglisemik beyaz kadınlarda 20-30 uU/ml üzerindeki değerler insülin direncini düşündürür. Açlık glikoz/insülin oranı PKOS bulunan kadınlarda insülin duyarlılığı göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır; 4,5'in altındaki oranlar insülin direnci için duyarlı ve spesifiktir [234]. HOMA-IR büyük epidemiyolojik çalışmalarda insülin duyarlılığının değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir başka ölçüttür. HOMA-IR açlık glikoz ve insülin konsantrasyonlarının çarpımının bir sabite bölünmesi ile elde edilir:  $[\text{glikoz (mg/dl)} \times \text{insülin (uU/ml)}] / 405$  veya  $[\text{glikoz (mmol/L)} \times \text{insülin (uU/ml)}] / 22,5$  [233,235]. HOMA-IR değerleri klemp çalışmalarının sonuçları ile görece olarak iyi bir korelasyon sergiler [236,237]

ve açlık insülin konsantrasyonu ve glikoz/insülin oranının aksine genelde insülin direncine işaret eden 3,2-3,9'un üzerindeki açlık hiperglisemisi değerlerini de kompanze eder [28,58,238]. QUICKI klinik araştırmalarda insülin duyarlılığını değerlendirmek için kullanılan bir başka yöntemdir. HOMA-IR yöntemine benzer şekilde, QUICKI hem öglisemik hem de hiperglisemik hastalarda uygulanabilir [239]. QUICKI değeri açlık glikoz ve insülin konsantrasyonları toplamının logaritmik olarak ifade edilen tersidir:  $(I/[\log(\text{glikoz}) + \log(\text{insülin})])$ ; 0,33 üzerindeki değerler insülin direncine işaret eder [28,240]. Diğer yöntemler insülin duyarlılığını hesaplamak için açlık insülin ve trigliserit konsantrasyonlarının ağırlıklı kombinasyonlarını ve VKİ ni kullanmaktadır [230]. Hesaplanan tüm endeksler temelde insülin testlerinin standardizasyonunun bulunmaması olmak üzere kısıtlılıklara sahiptir. İnsülin

direncinin farklı ölçütlerinin sayısının da gösterdiği üzere, klinik koşullarda insülin direncini ölçmek için kabul edilmiş tek bir test yoktur. Sonuç olarak, insülin direnci için rutin tarama önerilmez.

Standart OGTT bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet tanısının temel taşıdır ve endike olduğunda insülin duyarlılığını değerlendirmek için de kullanılabilir. Teknikler farklılık gösterse de, tamamı 75 veya 100 gram oral glikoz yüklemesinden sonra 2-4 saat aralıklar ile plazma glikoz ve insülin düzeylerinin ölçülmesini içerir. Başlangıçta PKOS bulunan tüm kadınlar için 2 saatlik OGTT yapılması önerilir, çünkü %35'ine yakın kısmında bozulmuş glikoz toleransı ve %10'a varan kısmında diyabet mevcuttur [61,152,241,242].

Glikoz intoleransı için tarama prematüre adrenarş veya menarş sonrası 2 yıldan daha uzun süreli menstrüel düzensizlik bulunan tüm kızlarda önerilmektedir, çünkü sıklıkla neden hiperinsülinemidir ve bu kişiler diyabet veya şiddetli hiperandrojenizm gelişi açısından yüksek risk altındadırlar [243-246]. Bu popölasyonda insülin direnci için spesifik tarama yapılması da zorunludur, çünkü kanıtlar etkilenen kişilerde erken girişimin ilerleyici hastalığı önleyebildiğine işaret etmektedir [245,247,248]. Ciddi insülin direnci sendromlarının androjen salgılayan tümörlerden ayırt edilmesi için belirgin derecede yüksek androjen düzeyleri ( $\geq 150$  ng/dl) bulunan kadınlarda da insülin direnci için spesifik tarama önerilmektedir.

## **Dislipidemi**

Belki de dislipidemi PKOS bulunan kadınlardaki en sık metabolik anormalliktir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı kılavuzlarının uygulanmasıyla, PKOS bulunan birçok kadında tamamı ile normal lipid profili saptansa da, yaklaşık %70'inde sınırda veya yükselmiş lipid düzeyleri mevcuttur [249-253]. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi HDL kolesterolde azalma ve trigliserid düzeylerinde artış ile birlikte ve çok sayıda çalışmada PKOS bulunan kadınlarda bu tür anormallikler saptanmıştır [250,254,255]. Bazı çalışmalarda LDL kolesterol konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir [249-253]; bu artış genellikle insülin direnci durumları ile ilişkili değildir ve hiperandrojenizmden kaynaklanabilir veya genetik veya diyetle bağlı etkileri yansıtabilir [223,257,258].

## **Obezite**

Obezite PKOS için sık görülen bir özelliktir. Genel olarak obezite prevalansı yaklaşık %50'dir [98], ama ülkelere göre anlamlı değişiklikler gösterir [100] Etkisi görece olarak ılımlı görünse de, obezitenin etkilenmiş kadınlarda veya yatkınlık bulunan kadınlarda insülin direnci ve hiperinsülineminin derecesini artırarak PKOS patofizyolojisine katkı yaptığı açıktır [103,104].

## **Androjen Fazlalığı ile Giden Diğer Bozuklukların Dışlanması**

PKOS bir eliminasyon tanısıdır ve kronik anovulasyonun (tiroid fonksiyon bozuklukları ve hiperprolaktinemi) ve androjen fazlalığının diğer nedenlerinin değerlendirilmesi ve dışlanmasından sonra tanı konur. Konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, ciddi insülin direnci sendromları, Cushing sendromu ve idiyopatik hirsutizm toplamda kadınlardaki hiperandrojenizmin %10-30'undan sorumludur [98,214,220,263]. Hepsinin değerlendirilmesi ve dışlanması gerekirken birkaçı için spesifik testler yapılması zorunludur.

## **Tiroid Bozuklukları**

Tiroid bozuklukları menstrüel disfonksiyon ile birlikte ve aynı zamanda gebelik sonuçları ve çocuğun gelişimi üzerinde önemli negatif etkileri olabilir [264-269]. Kadınlarda tiroid disfonksiyonu prevalansının halihazırda yüksek olması tanının dışlanması için hiperandrojenizm olanlar dahil (PKOS tanısı için değil) anovulatuvar tüm kadınlarda spesifik testlerin (serum TSH) yapılmasını gerektirir.

## **Hiperprolaktinemi**

Hiperprolaktinemi de menstrüel disfonksiyon ile güçlü bir ilişki sergiler ve sekonder amenorenin en yaygın nedenlerinden biridir. Hiperprolaktinemi in vivo ve in vitro olarak adrenal androjen üretiminde artışla birlikte [270,271], ama hiperandrojenizm ile başvuran kadınlarda prevalansı oldukça düşük olup genellikle %3'ün altındadır [98,214,259,263,272-275].

## **Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Konjenital adrenal hiperplazi adrenal steroidojenik enzimlerde aşırı androjen üretimi ile sonuçlanan bozukluklardan kaynaklanır. En yaygın nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir, diğer enzim bozuklukları (11 $\beta$  hidroksilaz, 3 $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz) görece olarak nadirdir. Bu bozukluk otozomal çekinik kalıtımla geçer.

Klasik KAH (hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan formları) bulunan kadınlar tipik olarak doğumda ambigu genitalite [276-278] ile kendilerini gösterir ve bu yüzden nadiren PKOS ile karışır. Klasik olmayan veya geç başlangıçlı KAH formları çocukluk çağında veya erken adolesan dönemde puberte prekoks veya genç erişkin yaşlarda PKOS na çok benzeyen hiperandrojenizm bulguları ile başvururlar [279].

Klasik KAH için genel veya seçici tarama yapılmasından bağımsız olarak, 200 ng/dl değerinin altındaki 17-OH P konsantrasyonu (foliküler fazda sabah alınan kan örneğinde) tanıyı dışlarken, 800 ng/dl üzerindeki değerler tanı koydurur [281-283].

### **Androjen Salgılayan Over ve Adrenal Tümörleri**

Androjen salgılayan tümörler ve adrenal tümörleri nadirdir. Hiperandrojenizm bulunan kadınlarda overde androjen üreten tümörlerin prevalansı 1:300 ile 1:1000 arasında değişir [98,263,274,284]. Androjen salgılayan adrenal tümörler daha da nadirdir [273]. Ayrıca, androjen salgılayan tümörlere hemen her zaman ciddi veya hızlı ilerleyen hirsutizm veya virilizasyon belirti ve bulguları (seste kalınlaşma, temporal veya erkek tipi kelleşme, meme atrofisi, artan kas kitlesi ve klitoromegali) eşlik eder. 150 ng/dl değerinin üzerindeki total serum testosteron konsantrasyonu potansiyel bir androjen üreten tümör bulunan kadınların hemen hepsini saptar.

### **Ciddi İnsülin Direnci Sendromları**

Ciddi insülin direnci bir dizi nadir klinik bozukluğun spesifik bir özelliğidir. Tip A insülin direnci sendromu insülin reseptörlerindeki kusurlardan kaynaklanır ve çoğunlukla zayıf kadınları etkiler. Tip B sendrom insülin reseptörünü etkileyen otoimmün bir bozukluktur. Tip C sendrom A tipinin bir varyantıdır ve belirgin akantozis nigrikans, hiperandrojenizm, obezite ve insülin reseptör kusuru bulunmaması ile karakterizedir ve aynı zamanda hiperandrojenik-insüline dirençli-akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromu olarak da bilinir.

Tip C sendromu PKOS nun şiddetli bir formu veya fenotipi olarak görmek akla yakın olsa da, daha şiddetli insülin direnci ve ilişkili metabolik anormallikleri bu iki sendromu birbirinden ayırır [286,287]. Ciddi insülin direnci sendromu bulunan kadınlarda over stroması boyunca saçılmış lüteinize teka hücre kümeleri ile karakterize olan ve ciddi hiperandrojenizmle birliktelik gösteren overyan hipertekozis sık gözlenir [288,289]. Deri katlantıları ve akantozis nigrikans (deride gri-



kahverengi, kadifemsi, bazen verrüköz olabilen renk değişimi, genellikle boyun, kasık, aksilla ve göğüslerin altındaki alanları tutan) ciddi insülin direnci sendromlarının ortak özelliklerindedir. Gelişimlerinden sorumlu mekanizma belirsizdir.

Tanı tipik olarak açlıkta 80uU/ml değerinin ve oral glikoz yüklemesinden 2 saat sonra 300uU/ml değerinden yüksek olmak üzere, belirgin derecede artmış insülin seviyeleri ile güçlendirilebilir [286,287].

### **Cushing Sendromu**

Cushing sendromu aşırı adrenal kortizol salgısından kaynaklanır ve bu durum ACTH bağımlı (hipofizer ve ektopik ACTH salgılayan tümörler) olabilir veya (adrenal adenomlar, ekzojen glikokortikoid tedavisi) olmayabilir. Bu hastalık PKOS bulunan kadınlarda sık gözlenen menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, hiperandrojenizm ile başvuran kadınlarda Cushing sendromunun prevalansı oldukça düşük olup, %1'in altındadır [97,98,214,263,290]. Sonuç olarak, rutin taramanın geçerliliği gösterilmemiştir ve hiperkortizolizme ilişkin belirti ve bulguların bulunduğu az sayıdaki hastaya sınırlanmalıdır. Gecelik deksametazon supresyon testi basitliği ve ayırım yeteneğinden

dolayı en iyi tarama testidir. Test 23:00 ile gece yarısında 1,0 mg deksametazon uygulanmasıyla ve ertesi sabah saat 08:00'de serum kortizolünün ölçülmesi ile uygulanır ve 1.8 ug/dl değerinden düşük değerler normaldir [291].

### **İdiyopatik Hirsutizm**

İdiyopatik hirsutizm klasik olarak; hiperandrojenemi olmaksızın normal ovulatuvar ve menstrüel fonksiyonların eşlik ettiği hirsutizm olarak tanımlanmaktadır. Prevalansı yaklaşık %5-7'dir [97,98,220,221,292]. PKOS 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldığında hirsutizm tanısı

polikistik over olmamasını kapsayacak ve dolayısıyla idiyopatik hirsutizm prevalansı daha da düşecektir.

Genel olarak idiyopatik hirsutizmin dolaşımında normal konsantrasyonlarda bulunan testosteronun daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) intraselüler dönüşümünü artırarak etkisini güçlendiren periferik 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesindeki artışın sonucu olduğu öne sürülmektedir.

### **Klinik Yönetimi**

PKOS bulunan kadınların takip ve tedavisi aşağıda belirtilen durumları kapsayabilen yakın ve uzun dönem klinik sonuçlarını tespit edilip düzeltilmesi ve önlenmesine yönelik olmalıdır:

- Menstrüel bozukluklar
- Endometriyal hiperplazi ve neoplazi gelişimi için artmış risk
- Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, alopesi)
- İnfertilite
- Tip 2 diyabet gelişimi için artmış risk
- Kardiyovasküler hastalık gelişimi için artmış risk

Çoğu vakada yaşam tarzı değişiklikleri klinik yaklaşımın önemli bir bölümünü oluşturacaktır ve bu yaklaşım hastanın eğitimi danışmanlık, cesaret verilmesi ve takibini içermektedir. Yakın zamanda gebe kalma arzusu olmayan kadınlarda östrojen-progestin içeren kontraseptifler menstrüel disfonksiyon için etkin bir yaklaşım sağlar, endometriyal hiperplazi ve kanser gelişimi riskine karşı koruyucudur. Östrojen-progestin içeren kontraseptifler ve antiandrojenler, hiperandrojenizmi önlemeye ya da düşürmeye yardımcıdır. Gebe kalmak isteyenler ovulasyon indüksiyonu için adaydırlar. Bozulmuş glikoz toleransı olan kadınlarda tip 2 diyabet gelişimi riski veya metabolik sendrom özellikleri mevcuttur ki bu durum kardiyovasküler hastalık gelişimi için

yüksek risk göstergesidir ve spesifik olarak bu risklerin azaltılması amacıyla insülin duyarlılaştırıcı ya da diğer tedaviler gerektirebilir. Vurgulanması gereken önemli nokta; kronik anovulasyonu olan kadınların kapsamlı klinik yaklaşımı, onların yakın zamandaki ihtiyaçlarını ve bunun yanında uzun dönem sağlık sorunları ile risklerin azaltılması stratejilerini içermelidir.

### **Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

PKOS bulunan kadınların yaklaşık %50'si obezdir. Düşük oranda bir kilo kaybının bile (%2-5), metabolik fonksiyonlarda ve üreme fonksiyonlarında önemli düzelme ile sonuçlanabildiği vurgulanmalıdır [293-298].

Obez kadınlar için en iyi başlangıç tedavisi kilo vermektir [299]. Kilo kaybı SHBG konsantrasyonlarını artırır, böylece serbest androjen seviyelerini düşürerek saçta ve deride androjen uyarısını azaltır. Ayrıca, kilo kaybı ovulatuvar fonksiyonları düzelterek gebe kalma oranlarını artırır ve düşük riskinde olası bir azalma sağlar. Kalori alımındaki her türlü anlamlı düşüş diyetin spesifik bileşenlerinin daha önemlidir; düşük karbonhidrat diyetinin düşük yağ diyetinden daha iyi olduğunun gösteren tatmin edici bir kanıt bulunmamaktadır [300-302]. Metformin tedavisinin primer olarak iştahı azaltarak kilo kaybını kolaylaştırmasına [296,303-306] rağmen bütün olarak etkinliği zayıf ve tutarsızdır .

Egzersiz diyabet ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki düzeltici etkileri genel popülasyonda gösterilmiştir. İlimli bir egzersizin günlük aktivitelerle birleştirilmesi diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi riskinde şiddetli fiziksel aktivite kadar etkili bir düşüş sağlamaktadır.

### **Menstrüel Bozukluklar ve Endometriyal Kansere Gelişme Riski**

Kronik anovulasyonlu kadınlarda amenore veya disfonksiyonel uterin kanama ve hatta bazılarında normal menstrüasyonlar görülebilse de en yaygın başvuru nedeni oligomenoredir.

Kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal kanser gelişimi riskiyle ilişkilidir [307-311]. Büyük olasılıkla mekanizma endometriyumun sürekli ve yoğun şekilde östrojene maruz kalması ve anormal büyüme kalıplarına yatkınlık oluşması ile ilgilidir. Endometriyal hiperplazi ve hatta endometriyal kanser genç anovulatuvar kadınlarda bile görülebilmektedir [312-214]. Endometriyal biyopsi yapıp yapılmayacağı kararı hastanın yaşına değil, karşılanmamış östrojene potansiyel maruz kalma süresine göre verilmelidir. Endometriyal kalınlığın bütün olarak artması (12 mm'den büyük) endometriyal hiperplazi olasılığını açıkça düşündürmektedir [315], öte yandan kalınlığın normal olması tanıyı dışlamamaktadır [316,317].

### **Hirsutizm**

Gerçek virilizasyon nadirdir ancak şiddeti primer olarak hiperandrojenemi düzeyine ve bunun yanında kişinin kıl foliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığına bağlı olan kozmetik olarak rahatsız edici düzeydeki hirsutizm anovulatuvar kadınların yaklaşık %70'inin yakınmasıdır. Obez anovulatuvar kadınlarda hirsutizm daha yaygındır, çünkü bu kadınlarda VKİ, insülin direnci, hiperinsülinemi, insülin ve androjenlerin hepatik SHBG üretimini inhibe etmeleri gibi nedenlerle serbest androjen seviyeleri artmıştır.

### **İnfertilite**

Kronik anovulasyon infertilitenin en yaygın nedenlerinden biridir. PKOS bulunan kadınlarda oosit kalitesi veya endometriyum ve implantasyon anomalileri ile ilişkili diğer faktörler de duruma katkıda bulunabilir. Gebe kalmak isteyen infertil anovulatuvar kadınlar ovulasyon indüksiyonu için adaydırlar.

Açlık insülin konsantrasyonları ve glikoz/insülin oranları metformine cevabı öngörmemektedir ve genelde metformin en çok klomifene cevap alınan hastalarda etkili gibi görünmektedir [319,322]. PKOS bulunan kadınlarda metformin tedavisiyle ilgili çalışmalarını içeren 2003 yılındaki bir meta-

analizde metforminin ovulatuvar fonksiyonları düzeltmedeki etkinliği klomifen ile karşılaştırılabilir bulunmuştur [321]. PKOS bulunan kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için seçilecek ilk tedavi klomifen olmalıdır ve dirençli hastalarda metformin-klomifen kombinasyon tedavisi overyan delme ya da gonadotropin tedavisine geçmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Lazer ya da diyatermi ile laparoskopik overyan delme PKOS bulunan kadınlarda ovulatuvar fonksiyonların düzeltilmesinde etkili olabilir ancak postoperatif adneksiyal yapışıklık ve overyan rezervde azalma riski mevcuttur [323].

PKOS'lu gebelerin gebelikleri sırasında spontan abortus , gestasyonel diabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskleri artmıştır [324]. Obezite, hiperinsulinemi, LH düzeylerindeki artış ve endometrial disfonksiyon gebelik kaybındaki etyolojik nedenler olarak suçlanmaktadır.

### **Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Sağlık Riskleri**

Kronik anovulasyonu olan kadınlar genellikle insülin direncinin yanında, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için diğer risk faktörlerine de sahiptir. Bu gözlemler dikkatleri PKOS bulunan kadınlara klinik yaklaşımda risklerin azaltılmasına yönelik stratejilere toplamıştır.

PKOS bulunan kadınların yaklaşık %10'unda 40 yaş ile birlikte diyabet gelişmektedir [61,62]. Obezite altta yatan insülin direncini kötüleştirerek bu riski artırır. PKOS bulunan kadınlarda PKOS bulunmayan aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla bozulmuş glikoz toleransı ya da tip 2 diyabet gelişim riski 3 ila 7 kat daha fazladır [61,62,326].

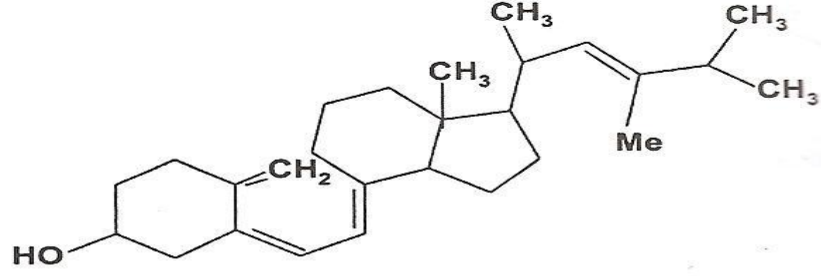
PKOS bulunan kadınların çoğunda artmış total, LDL-kolesterol, trigliserid ve azalmış HDL-kolesterol gibi değişik derecelerde dislipidemi mevcuttur [254-327]. Ayrıca çoğunda santral

obezite vardır ve bazıları kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek risk göstergesi olan metabolik sendrom tanı kriterlerine bile sahiptir [328-331].

Metabolik sendrom, diğer adıyla sendrom X, kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili birçok durumu içinde barındırır ve çeşitli çalışmalarda PKOS bulunan kadınlarda metabolik sendrom prevalansının arttığı gösterilmiştir [328,332,333]. Metabolik sendromda glikoz metabolizmasındaki bozuklukların (insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diyabetes mellitus), santral obezitenin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, artmış trigliserid, azalmış HDL kolesterol) vurgulandığı farklı tanımlamalar sunulmuştur [334,337]. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanımlaması santral obeziteyi (bel çevresi olarak tanımlanır) metabolik sendromun olmazsa olmaz bileşeni olarak görmektedir çünkü bel çevresi ile kardiyovasküler hastalık ve sendromun diğer bileşenleri arasında güçlü bir ilişki vardır, ayrıca santral obezite metabolik sendromun tamamıyla ortaya çıkmasına yol açan patofizyolojik kaskatın büyük olasılıkla erken bir basamağını oluşturmaktadır [337]. Genel olarak metabolik sendrom tanısı aşağıdaki beş klinik özelliğten üçünün bulunmasıyla konulur:

- Artmış bel çevresi (popülasyon spesifik, ABD’de >88 cm)
- Artmış kan basıncı (Sistolik  $\geq$ 130 mmHg, Diastolik  $\geq$ 85 mmHg)
- Artmış trigliserid (>150 mg/dl)
- Azalmış HDL-kolesterol (<50 mg/dl)
- Artmış açlık glikozu ( $\geq$ 100 mg/dl) ya da önceden saptanmış diyabet

Özellikle obez ya da düşük doğum ağırlığına sahip anovulatuvar adölesan kızlar glikoz intoleransı ve insülin direnci için periyodik taranması gereken bir diğer gruptur [338-339]. Her ikisi de prematür adrenarş ile adölesans boyunca PKOS gelişimi ile karakterizedir ve patojenik faktör olarak hiperinsülinemi anahtar rol oynar [243-246].



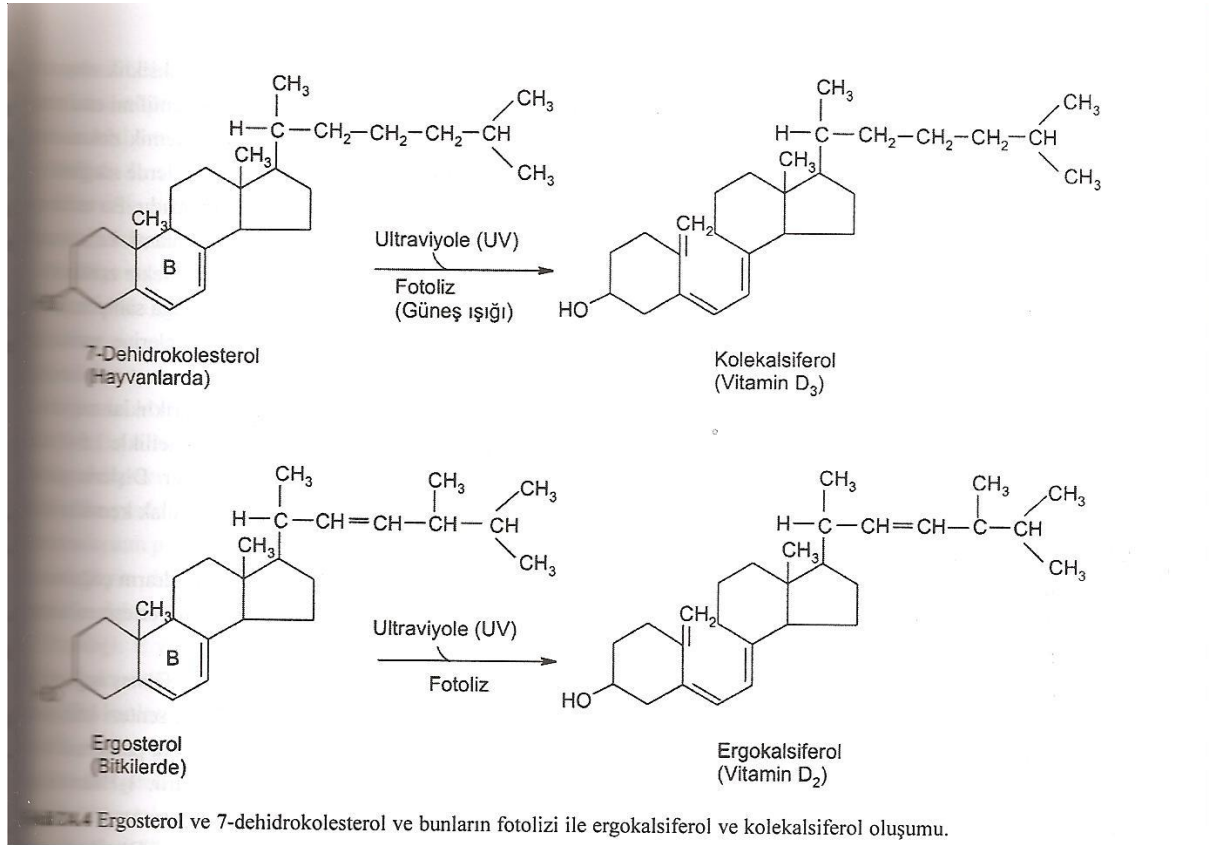
D vitamini

## D VİTAMİNİ

Organizmaya çoğunlukla hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan D vitamini, bir sterol türevidir. Kolesterolden endojen olarak da sentezlenmektedir. 1,25-dihidroksikolekalsiferol vücutta D vitamininden sentezlenir ve hormon olarak etkilidir.

D vitamininin ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olmak üzere iki formu vardır. Bitkilerde bulunan ergokalsiferolün hayvanlarda bulunan kolekalsiferolden kimyasal yapı olarak farkı ek bir çift bağ ve metil grubu içermesidir.

Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan provitamin D3 (7-dehidrokolesterol) vücutta sentezlenebilir ve güneş ışığı maruziyetinde dermis ve epidermiste kolekalsiferole dönüşür. Sınırlı güneş ışığı alan kişiler için besinsel bir gereksinimdir. [189]



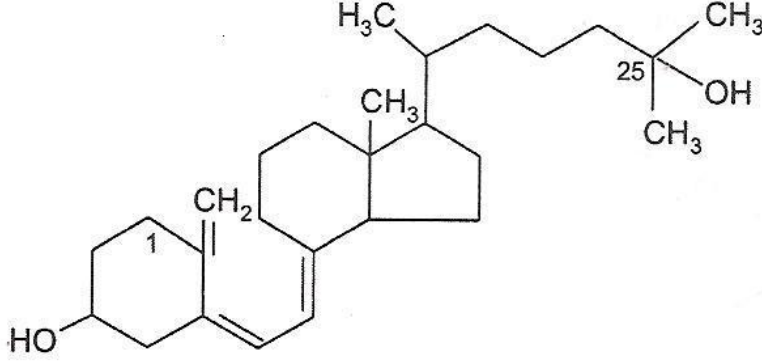
## D vitamini metabolizması

D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif olmayıp iki ardışık hidroksilasyon ile in vivo olarak aktif D vitaminine çevrilirler. İlk hidroksilasyon 25-pozisyonunda oluşur ve karaciğerde spesifik bir hidroksilazla katalize edilir. Reaksiyon sonucu oluşan 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH-D3) plazmada en baskın D vitamini olup vitaminin başlıca formudur. 25-OH-D3 başlıca böbrekte bulunan 25-hidroksikolekalsiferol 1-hidroksilaz tarafından 1. Pozisyonda yeniden hidroksillenir ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25-diOH D3) oluşur.

1,25-diOH D3 en güçlü D vitamini metabolitidir. Oluşumu plazma fosfat ve kalsiyum iyon düzeyiyle sıkı şekilde düzenlenir. 25-hidroksikolekalsiferol 1-hidroksilaz aktivitesi düşük plazma fosfatı ile doğrudan ve paratiroid hormon (PTH) salınımını tetikleyen düşük plazma kalsiyumu ile dolaylı olarak yükselir. Diyetle yetersiz kalsiyum alımının nedeni olan hipokalsemi plazma



1,25 diOH D3 düzeylerini artırır. Reaksiyonun ürünü olan aşırı 1,25 diOH D3 de 1-hidroksilaz aktivitesini düşürür [404 ].



1,25-Dihidroksikolekalsiferol

1,25-diOH D3 kalsiyum ve fosfatın barsaktan emilimini uyandır. 1,25-diOH D3 barsak hüresine girer ve sitozolik reseptöre bağlanır. Sonra 1,25-diOH D3 reseptör kompleksi ,seçici olarak hüresel DNA ile etkileştiği çekirdeğe gider. Sonuç olarak spesifik bir kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezinin artması ile kalsiyum tutulumunu artırır. Böylece 1,25-diOH D3 'ün etki mekanizması , steroid hormonların ki ile tipik bir benzerlik gösterir.

Hayvansal kaynaklı olan D3 vitamini yağlı balıklarda, karaciğerde yumurta sarısında ve az miktarda sütte , bitkisel kaynaklı D2 vitamini en çok yosun ve mantarlarda bulunur. 296-310 nm dalga boyundaki güneş ışınları etkisiyle ergosterolden ergokalsiferol, 7-dehidroksikalsiferolden kolekalsiferol oluşur. D3 vitamini karaciğerde 25. karbonundan , böbrek , kemik ve plasentada da 1. karbonundan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek 1,25 –dihidroksikolekalsiferole dönüşür. Hormon aktivitesi gösteren bu maddenin diğer adı kalsitrioldür. [404 ].

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2012 Ocak ve Temmuz ayları arasında, Maltepe Üniversite Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniği'ne başvuran 18-40 yaşlarında, hasta grubunda 50 ve kontrol grubunda 50 olgu olmak üzere toplam 100 olgu dahil edildi. Çalışma prospektif kontrollü ve tek merkezli olarak planlandı.

### **Hasta Seçimi:**

Hasta grubunu oluşturan gruba Polikistik Over Sendromu tanısı, European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine Consensus 2003 Rotterdam kriterleri esas alınarak; oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >35 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (Ferriman-Gallwey skoru>6 veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve transvaginal ultrasonografide polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 12'un üzerinde folikül ) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu [340] .

Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş 3 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler , antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, gebelik, doğum ve abortus sayıları, boyu, kilosu, jinekolojik öyküsü, kılınma şikayetleri, sistemik hastalık varlığı (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar vs) sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen olguların, hiçbir sistemik hastalık öyküsü ve seks hormon ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı yoktu. Kontrol grubuna dahil edilen kadınların hepsinde normal ovulatuvar sikluslar (28±2gün) vardı ve hiperandrojenizm bulgusu yoktu.

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komitesi tarafından onaylandı ve çalışma öncesi her hastadan imzalı yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

## Çalışma Protokolü:

Fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik ultrasonografi (US) yapıldı. Olgular transvajinal US (Logiq 200 6.5 mHz transvajinal probe) ile değerlendirildi. Olguların kilo ve boyları ölçülerek, (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>) ) formülüne göre ' Vücut Kitle İndeksi ' (VKİ) hesaplandı. VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> nin üstünde olanlar obez, 25 kg/m<sup>2</sup> nin üstünde olanlar normal kilolu olarak değerlendirildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel / kalça oranı (Waist-to-Hip Ratio;WHR) hesaplandı. Bel çevresi olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça çevresi olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallwey Skorlama sistemine göre hesaplandı [341]. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 2 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi.

Her denekten standart antropometrik veriler (boy, kilo ve bel ve kalça çevresi) elde edildi. PKOS lu kadınlardan en az 5 dk oturduktan sonra kan basıncı ölçüldü ve Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB) =Diastolik kan basıncı + (Sistolik kan basıncı – Diastolik kan basıncı ) /3 formülüne göre hesaplandı. Ayrıca, spontane veya progestin ile indüklenen menstrüel siklusun foliküler fazında (3-5.günler arasında) 8 saat veya daha uzun süreli açlık sonrası sabah 08:00 ila 09:00 arasında hormonal [25 hidroksi vitamin D<sub>3</sub> (25 OH D<sub>3</sub>), total testosteron] ve metabolik (glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridler) ölçümler için bazal kan örnekleri alınmıştır. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance İndeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mg/dl) / 450] [342-344] ve QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index [1;/ log açlık insulini + log açlık glikozu] hesaplanarak değerlendirildi [345] .

Olgular 25 OH D<sub>3</sub> seviyelerine göre vitamin D yetersizliği (25 OH D<sub>3</sub> <4 ng/ml ), vitamin D eksikliği (25 OH D<sub>3</sub> 4-20 ng/ml) ve normal (>20 ng/mL) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Ayrıca 25 OH D<sub>3</sub> normal(≥ 20 ng/mL) ve düşük (<20 ng/mL) şeklinde subgruplara ayrıldı.

## **Biokimyasal Analizler:**

Serum 25 OH D<sub>3</sub> (normal aralık 20-100 ng/mL), insulin (2.6-25 uIU/mL), total testosteron (0.15-0.70ng/mL) düzeyleri İmmünokemilüminometrik yöntemle Cobas E411 (Roche Diagnostics, İsviçre) otoanalizöründe eşzamanlı olarak çalışıldı. Glukoz (<110 mg/dl) kalsiyum (8.5-10.1 mg/dL), fosfor (2.5-4.9 mg/dL) , total kolesterol (<200 mg/dL) , HDL (35-60 mg/dL) , LDL (62-130 mg/dL) , trigliserid (<150 mg/dL) kolorimetrik yöntemle Dimension RxL Max (Siemens, Almanya) otoanalizöründe eşzamanlı olarak çalışıldı. Bu değerler açlık değerleri olarak alındı.

## **İstatistiksel Analiz:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken değişkenlerin hemen hepsinin hasta ve kontrol gruplarında Kolmogorov - Smirnov testi ile normal dağılıma uygun olduğu saptandı (p>0,05). Bu durumda grupları kıyaslarken bağımsız gruplar için Student t testi kullanıldı. Tek değişkenli t testinde anlamlı ya da anlamlılığa yakın çıkan değişkenler ve bunların yanısıra literatür ve kliniğe göre önemli sayılabilecek değişkenler MANOVA ile değerlendirilmeye alındı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise ANOVA testi ve ikili kıyaslamalar için Post Hoc Tukey HSD testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Kategorik özellikleri dağılımını kıyaslarken Ki Kare testi kullanıldı. P<0.05 ise, % 95'lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma, 2012 Ocak ve Temmuz ayları arasında, yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olan toplam 100 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $27.83 \pm 5.84$  iken , kontrol grubunun yaş ortalaması  $31.62 \pm 5.30$  idi. Çalışma grubunun yaş ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.001$ ) .

Çalışma grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında, gravida ve parite sayıları çalışma grubunda anlamlı olarak daha az bulundu ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ; sırasıyla). Abortus sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.236$ ).

Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.044$ ). Her iki grup arasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, WHR açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Ferriman-Gallwey Skoru ve siklus uzunluğu çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ; sırasıyla).

Tablo I: Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Çalışma (n=50)	Kontrol (n=50)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
•Yaş	27,18±5,34	31,62±5,30	<b>&lt;0,001</b>
•Kilo	69,17±14,65	66,69±11,64	0,351
•Boy	163,26±5,42	163,46±4,71	0,844
•WHR*	0,76±0,08	0,78±0,05	0,224
•VKİ*	25,87±4,95	24,97±4,09	0,327
•Ferriman Gallwey Skor	6,84±3,39	0,58±1,77	<b>&lt;0,001</b>
•Siklus uzunluğu	65,24±37,09	28,62±1,51	<b>&lt;0,001</b>
•OAB*	116,18±11,21	111,46±11,95	<b>0,044</b>

\*WHR: Waist-to-Hip Ratio, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

Çalışma grubunda 25 OH D<sub>3</sub> düzeyi anlamlı olarak daha düşük iken (p=0.002), total testosteron değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.005). Çalışma grubunda %14 (n=7) 25 OH D<sub>3</sub> yetersizliği, %62 (n=31) 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği ve % 24 (n=12) normal 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri bulundu. Olguların % 76 sında (n=38) 25 OH D<sub>3</sub> <20 ng/mL, % 24 ünde (n=12) 25 OH D<sub>3</sub> ≥ 20 ng/mL saptandı.

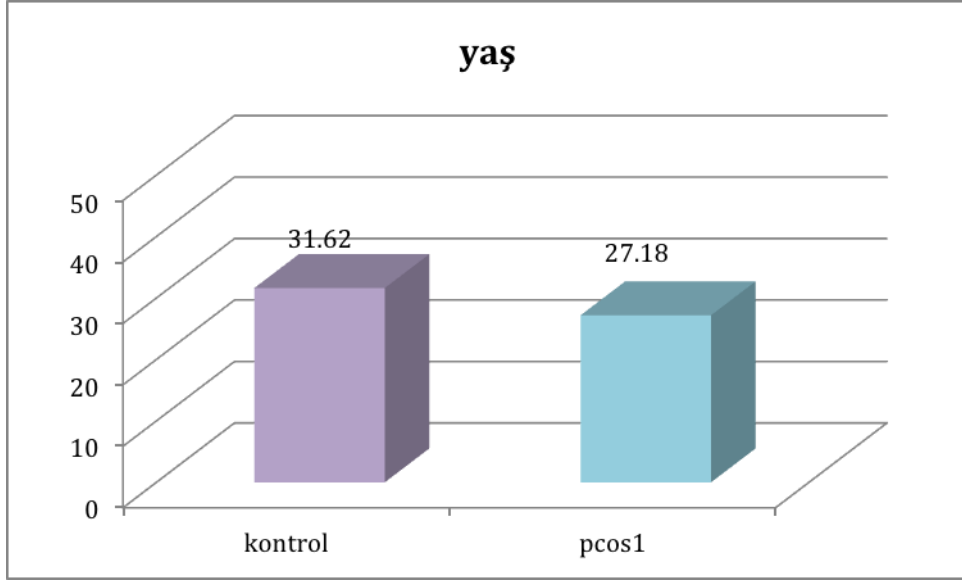
Ayrıca çalışma grubunda 25 OH D<sub>3</sub> subgruplarına ayrıldığında (<4 ng/mL ve 4-20 ng/mL) QUICKI, HOMA-IR, HDL ve insulin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer biyokimyasal belirteçler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo II: Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

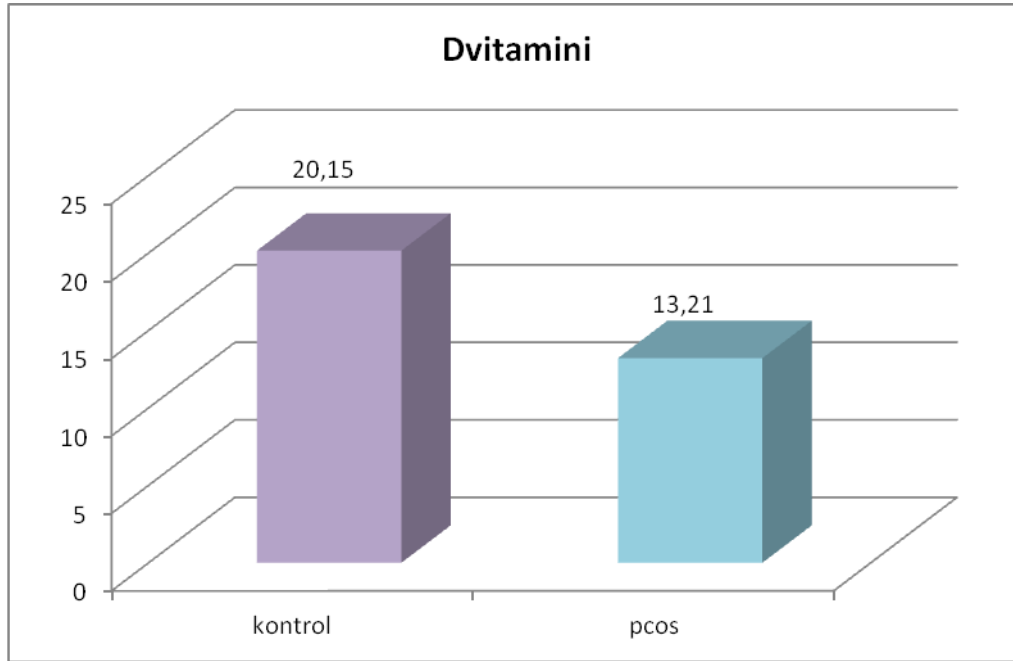
	Çalışma (n=50) Ort±SD	Kontrol (n=50) Ort±SD	p
•25 OH D <sub>3</sub>	13,21±7,24	20,15±13,82	<b>0,002</b>
•Glukoz	89,94±7,54	90,82±6,98	0,546
•Ca	8,82±0,44	8,51±0,57	0,003
•Fosfor	3,62±0,40	3,49±0,50	0,133
•Total testosteron	0,39±0,18	0,28±0,18	<b>0,005</b>
•Kolesterol	192,42±38,81	177,12±42,64	0,064
•HDL	60,20±18,71	55,76±19,00	0,242
•LDL	111,32±30,44	100,00±36,38	0,095
•TG	96,20±45,00	106,80±75,64	0,397
•HOMA-IR*	3,00±1,73	2,70±2,13	0,099
•İnsülin	13,27±7,15	11,01±6,39	0,044
•QUICKI*	0,34±0,03	0,34±0,03	0,286

\*HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance İndeksi ,

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

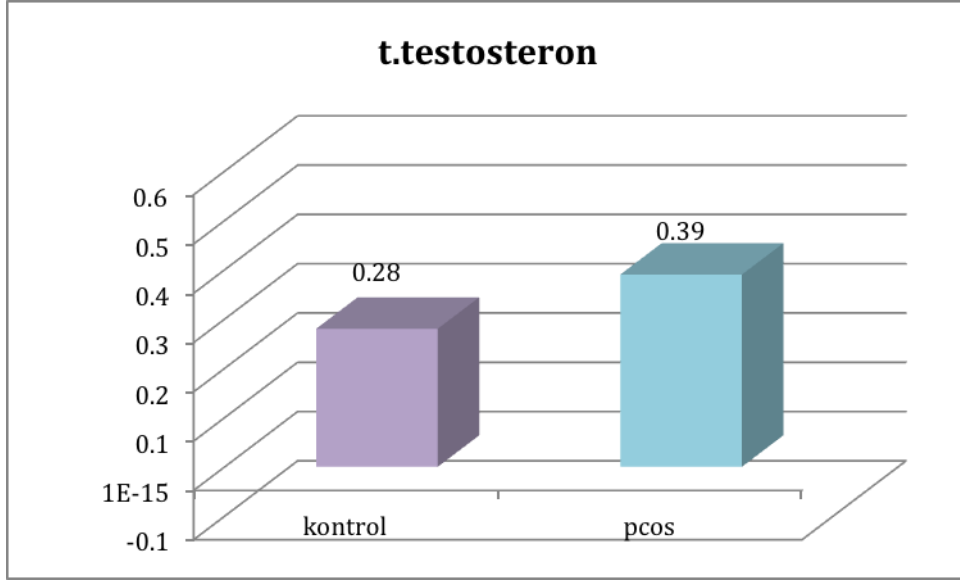


Şekil 1: Gruplara göre yaş dağılımı



Şekil 2: Gruplara göre 25 OH D<sub>3</sub> dağılımı

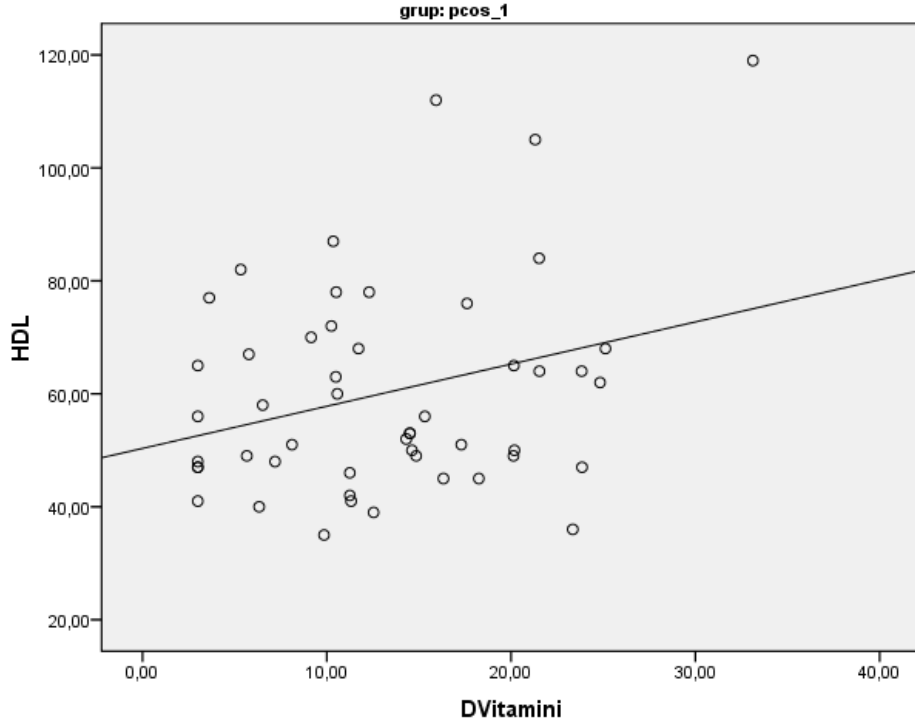




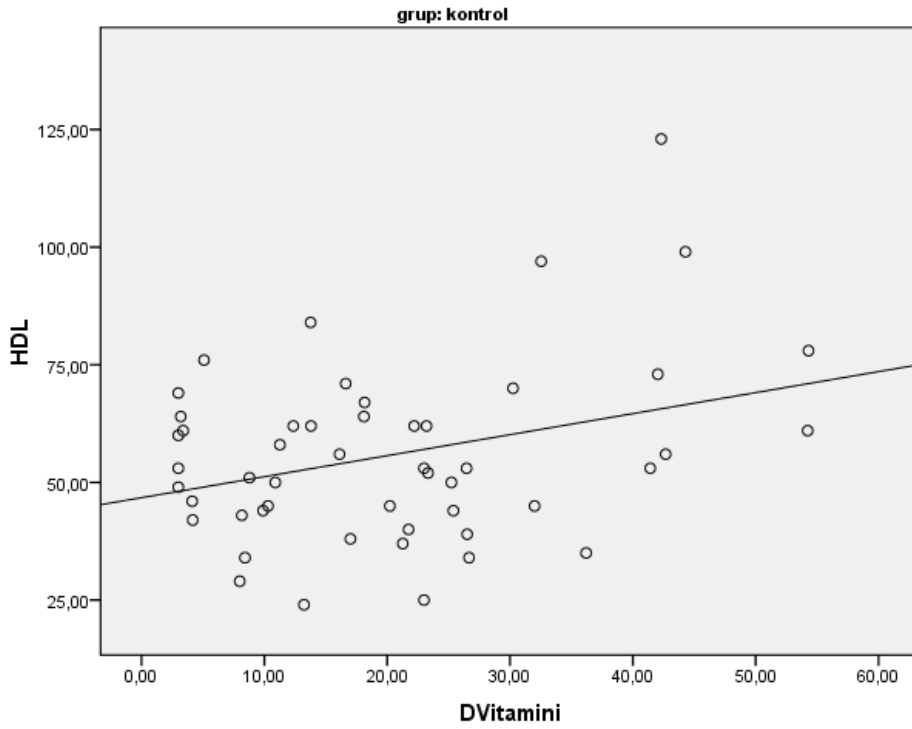
Şekil 3: Gruplara göre Total Testosteron dağılımı

Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda, obez ve nonobez olguların sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.23$ ).

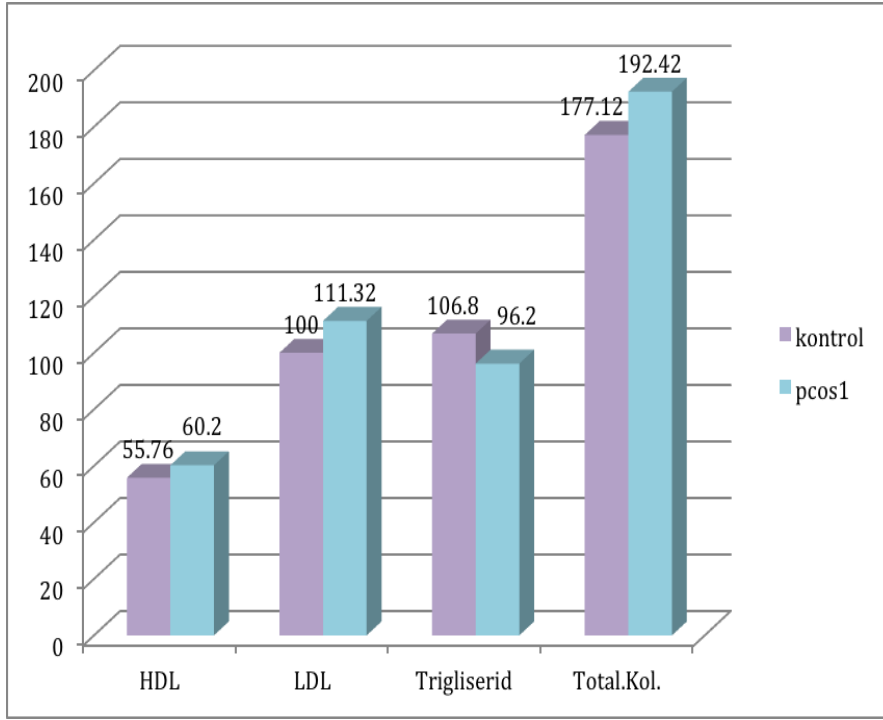
25 OH D<sub>3</sub> seviyelerinin diğer metabolik parametrelerle ilişkisi incelendiğinde ; çalışma grubunda 25 OH D<sub>3</sub> ile serum HDL konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon ( $r=0.289$ ,  $p=0.042$ ) saptandı. Çalışma grubunda siklus uzunluğu ile 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $r= - 0.347$ ,  $p=0.014$ ). Kontrol grubunda da aynı şekilde HDL seviyeleri ile 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri arasında pozitif korelasyon mevcut idi ( $r=0.322$ ,  $p=0.026$ ).



Şekil 5: Çalışma grubunda 25 OH D<sub>3</sub> ile HDL ilişkisi arasında pozitif korelasyon (r=0.289,p=0.042)



Şekil 6: Kontrol grubunda 25 OH D<sub>3</sub> ile HDL ilişkisi arasında pozitif korelasyon (r=0.322, p=0.026)



Şekil 4: Gruplara göre HDL, LDL, Triglicerid ve T. Kolesterol dağılımı

## TARTIŞMA

Üreme çağındaki kadınlardaki en yaygın endokrin bozukluk olan PKOS hiperandrojenizm, over disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisi ile karakterizedir [346,347]. Ayrıca, geçmiş çalışmalar PKOS bulunan kadınların büyük kısmının insülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülineminden etkilendiğini bildirmiştir [348]. PKOS nun insülin direnci gelişimi riskinde artışla ilişkisinin hangi mekanizma üzerinden olduğunu açıklamaya çalışan çeşitli hipotezler öne sürülmüştür; bu durum kısmen PKOS nun sıklıkla kendisi insülin direnci ile birliktelik gösteren obezite ile birlikte olması ile açıklanabilir [349]. Bununla birlikte PKOS bulunan çok sayıda kadın insüline dirençlidir, ama obez değildir [350]; bu kadınların obeziteden bağımsız olarak diyabet açısından daha yüksek risk altında olmasının nedeni henüz bilinmemektedir. Bir dizi yeni çalışma 25 OH D<sub>3</sub> vitaminin bu boşluğun olası açıklaması olabileceğini söylemektedir: bu varsayım tip 2 diyabet ile 25 OH D<sub>3</sub> vitamini düşüklüğündeki insülin direncini ilişkilendiren kanıtların giderek artmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır [351-353]. Bu yüzden, bazı yazarlar VKİ'nden bağımsız olarak PKOS ilişkili insülin direncinde 25 OH D<sub>3</sub> vitamininin rolünü desteklemektedir [354,355]. Bununla birlikte, tüm bu çalışmalarda insülin direnci tetkikleri PKOS da azalan periferik glikoz tutulumuna bağlı olarak gelişen insülin direnci için kısmi bir bilgi sağlayan ve büyük oranda hepatik insülin duyarlılığını yansıtan açlık insülin ve glikoz düzeylerinden elde edilen indirekt insülin direnci göstergeleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir [356]. Bu yüzden, 25 OH D<sub>3</sub> vitaminin PKOS da insülin direnci gelişimi ile ilişkisinde hangi mekanizmanın kesin olarak rol oynadığı tam olarak açıklanamamıştır; bunun ötesinde çok sayıda kanıt 25 OH D<sub>3</sub> vitamini eksikliğinin obez PKOS hastalarında oluştuğunu düşündürdüğü için 25 OH D<sub>3</sub> vitamini lipofilik özellikleri nedeniyle adipoz dokuda tutulduğu ve dolayısıyla PKOS nun iki ilgisiz özelliği olabileceği varsayımının da değerlendirilmesi gereklidir [357,358]. Bu nedenle 25 OH D<sub>3</sub> vitamini eksikliğinin obezite tarafından oluşturulup oluşturulmadığı ve insülin direnci ile ilişkisiz olup olmadığı ya da 25 OH D<sub>3</sub> vitamini eksikliğinin obeziteden bağımsız olarak kendi başına insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz etkisi olup olmadığı soruları şimdilik cevapsızdır. Önceki çalışmalardan farklı olarak bu hipotezi çalışmamızda periferik insülin duyarlılığını daha iyi değerlendirmek amacıyla HOMA-IR ve QUICKI indeksleri kullanıldı.

Çalışmamızda PKOS olgularının büyük bir kısmının (%76) 20 ng/mL den daha düşük 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonuna sahip olduğu saptandı. Buna karşın bu oran kontrol grubunda % 52 idi.

Ayrıca 25 OH D<sub>3</sub> değeri 20 ng/mL den düşük olanları 25 OH D<sub>3</sub> yetersizliği (<4 ng/mL) ve 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği(4-20 ng/mL) olmak üzere subgruplara ayırdığımızda da bu olguların oranı PKOS lu olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Literatürde yapılan değişiklik çalışmalarda PKOS lu kadınlardaki 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği oranları oldukça değişik verilmiştir. Yıldızhan ve ark [344] PKOS bulunan hastaların % 67'sinde 25 OH D<sub>3</sub> vitamini eksikliği olduğunu bildirmiştir. Ancak Avusturya'da yapılan başka bir çalışmada Wehr ve ark [342] PKOS lu kadınlarda 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonu 25 nmol/L den düşük olanların oranının yalnızca % 2.9 olduğunu bildirmiştir. Hahn ve ark [343] ise Almanya'da yapılan bir çalışmada 25 nmol/mL den daha düşük 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonuna sahip kadınların oranını % 26.7 olarak bildirmiştir. Bu çalışmalar arasında 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği prevalansları arasındaki bu büyük farklılığın olası açıklamaları; kuzey bölgelerdeki yerleşim, 25 OH D<sub>3</sub> düzeyi saptama yöntemleri arasındaki farklılık (daha önceki iki çalışmada kullanılan immünoassay ve bizim çalışmamızda kullanılan immünokemilüminometrik yöntem) 25 OH D<sub>3</sub> durumundaki mevsimsel farklılıklar ve bazı çalışmalarda kontrol gruplarının olmaması olabilir.

Daha önceki çalışmalarda PKOS lu kadınlarda, VKİ ve 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir [342-344]. Obez bireylerde yağda çözünen bir vitamin olan 25 OH D<sub>3</sub> nin yüksek oranda bir kısmı adipoz dokuya sekestre olmuş durumdadır ve bu nedenle 25 OH D<sub>3</sub> nin biyolojik ulaşılabilirliği daha düşük olmaktadır [362]. Düşük 25 OH D<sub>3</sub> ve adipoz doku arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır, ancak çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Diğer yandan, yağ kitlesi 25 OH D<sub>3</sub> ve metabolitler için bir rezervuar olarak davranabilir ve bu etki daha az 25 OH D<sub>3</sub> alımı [363] veya daha az egzersiz ve hareket nedeniyle güneş ışığına daha az maruziyet [364] gibi kötü davranış alışkanlıklarına bağlanabilir. Wortsman ve ark [365] tüm vücuda Ultraviyole uygulamasından 24 saat sonra 25 OH D<sub>3</sub> seviyelerindeki artışın obez deneklerde obez olmayanlara kıyasla %57 daha az olduğunu göstermiştir. Diğer yandan obez hastalar deride 25 OH D<sub>3</sub> sentezi için gerekli olan güneş ışığından kaçınabilirler [366]. Bu durum, görünümünden dolayı toplumdan saklanma eğiliminde olan hirsutizmi kadınlar için özellikle doğrudur. Düşük 25 OH D<sub>3</sub> düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğuna [367] ve tam tersine düşük 25 OH D<sub>3</sub> alımının obezitenin bağımsız bir prediktörü olduğuna dair kanıtlar vardır [368]. Diyet seçimleri ve 25 OH D<sub>3</sub> metabolizması da obez olan ve olmayan bireyler

arasında farklılık gösterecektir. Önceki çalışmalar PKOS bulunan hastalarda 25 OH D<sub>3</sub> ve obezite arasında güçlü bir ilişki öne sürmektedir [355,357,358]. Bununla birlikte, bu çalışmalar bu bağlantıyı VKİ ölçümlerine dayanarak öne sürmektedir. Birçok çalışmada VKİ ile 25 OH D<sub>3</sub> arasında ters orantılı bir ilişkinin varlığını gösterse de [369], çeşitli çalışmalar bu ilişkiyi desteklemez veya lineer korelasyon sergilemiştir [370-372].

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grupları arasında obezite açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Ayrıca VKİ ile 25 OH D<sub>3</sub> düzeyleri arasında ters korelasyon olmasına rağmen sınırda anlamlı istatistiksel farklılık saptandı.

Obez popülasyonun %10-25'inde insülin direnci bulunmuştur [373]. Zayıf PKOS lu hastalarda insülin duyarlılığında azalma yönünde bir eğilim vardır, ama bu değişikliklerin sadece obez kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olması özellikle abdominal obezite olmak üzere obezitenin PKOS da insülin direnci gelişiminde önemli bir katkısı olduğunu düşündürür [374,375]. Obezite ile ilişkili düşük serum 25 OH D<sub>3</sub> düzeylerinde etkili olası mekanizmalar kalsiyumun renal tübüllerden geri emilini artıran sekonder hiperparatiroidizm, dolaşımda 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> düzeylerinin artışı ve serum 25 OH D<sub>3</sub> ün hepatik sentezinin feedback inhibisyonunu içerir [376]. Ayrıca, insülin direnci ve obezitenin PKOS lu obez kadınlarda, renal 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonu [377] ve dolayısı ile serum 1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> konsantrasyonlarını artıran GH salgılanmasındaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [378]. Bunun ötesinde yağ kompartmanında depolanması nedeni ile D vitamini biyoyararlılığının azaldığı da olası bir mekanizma olarak öne sürülmüştür; 1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> adipozitlerde Ca sinyal iletimini modüle eder ve sonuç olarak lipojenez ve lipoliz üzerinde bir geri bildirim döngüsü ile koordine kontrol sergiler [379]. PKOS lu kadınlarda düşük 25 OH D<sub>3</sub> düzeyleri ve artan parathormonun obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinse de [380,381], düşük 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonlarının PKOS patofizyolojisine katkısına ilişkin kanıt yoktur [380].

Dunaif ve ark [382] PKOS lu kadınlarda obezite, vücut bileşimi değişiklikleri ve glikoz toleransındaki bozulmadan bağımsız olarak anlamlı bir insülin direnci olduğunu bildirmiştir. Diğer yandan, Annual Report of the Committee for Reproductive and Endocrine (Japan Society of Obstetrics and Gynecology) [383] 1991-1992 yıllık raporu obez ve obez olmayan PKOS lu kadınlar arasında insülin direnci açısından anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ;

bu rapor obezitenin insülin direncini etkileyen en güçlü faktör olduğunu ve Japon PKOS hastalarında insülin direncinin PKOS unun kendi özelliği olmaktan ziyade obeziteden kaynaklandığını bildirmektedir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite PKOS da tamamlayıcı etki gösterebilir. Düşük kalsiyum alımının obezitede olası bir katkıya sahip olduğu belirlenmiştir [384]. Hahn ve ark [385], PKOS lu hastalarda artan vücut ağırlığının 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonları ile anlamlı negatif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir . Düşük 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonları insülin direnci ve diyabeti tetikleyen bir faktör olabilir [386]. Zella ve ark [386] oral 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> uygulamasının obez olmayan diyabetik sıçanlarda insülin bağımlı diyabet gelişmesini önlediğini göstermiştir. Çalışmamızda PKOS lu ve kontrol grupları arasında obez olgu sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Düşük 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Polikistik over sendromu olmayan ağır 25 OH D<sub>3</sub> yetmezlikli kadınlarda yüksek insülin seviyeleri şeklindeki bulguları [360] açıklamak için multiple hücrel ve moleküler mekanizmalar öne sürülmüştür. 25 OH D<sub>3</sub> nin aktif biyolojik formu olan 1.25 dihidroksi vitamin D direk olarak pek çok metabolik etkiler oluşturabilir. İlk olarak, 25 OH D<sub>3</sub> insülin reseptör ekspresyonunu uyararak ve dolayısı ile glikoz taşınmasına insülin yanıtılığını güçlendirerek insülin etkisi üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir [361] . İkinci olarak, 25 OH D<sub>3</sub> iskelet kası ve adipoz doku gibi insüline yanıtı dokulardaki insülin aracılı hücre içi süreçler için önemli olan hücre dışı ve içi kalsiyumu düzenler [361]. Son olarak, 25 OH D<sub>3</sub> immün sistem üzerinde bir modülatör etkiye sahip olduğundan [387] . 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği insülin direnci ile ilişkili olabilecek daha yüksek bir inflamatuvar yanıt indükleyebilir [388]. Bunun ötesinde, 25 OH D<sub>3</sub> nin hücre içi sitozolik kalsiyum havuzunun düzenlenmesindeki rolü insülin sinyallerinin iletiminde azalma ve Glikoz-transporter-4 etkinliğinde azalma ile insülin hedef dokularındaki periferik insülin direncine indirekt yoldan katkıda bulunabilir [353,389-393] . Ayrıca, insülin direnci ve obezitenin PKOS bulunan kadınlarda growth hormon salgısını azaltabileceğini, bunun ise yine 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeylerini azaltabileceği gösterilmiştir. Çünkü GH renal 1-alfa hidroksilaz ekspresyonunun ve dolayısıyla serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> konsantrasyonlarını anlamlı şekilde artırır [394] .

İnsülin direncinin bir nedeni olmasının yanında, düşük 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri insülin direncinin bir sonucu da olabilir. 25 OH D<sub>3</sub> düzeyi ve insülin direnci arasındaki karşılıklı ilişkiler daha çok çalışma yapılmasını gerektirmektedir. 25 OH D<sub>3</sub> tedavisi ile glukoz homeostazındaki ve insülin direncindeki düzeltilmeler yakında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [395].

Çalışmamızda PKOS lu olgular ile kontrol grubu arasındaki obezite oranları farklı olmamasına rağmen 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri PKOS lu kadınlarda anlamlı düşük bulunmuştur. Fakat insülin direnci ile ilgili değişkenler farklı bulunmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızın sonucunda PKOS lu kadınlarda bulunan düşük 25 OH D<sub>3</sub> seviyelerinin obezite ile insülin direncinde bağımsız olarak düşük bulunduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda PKOSlu olgular 25 OH D<sub>3</sub> yetersizliği ve 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği açısından subgruplara ayrıldığında da insülin direnci belirteçleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bir randomize, kontrollü çalışmada, Thys-Jacobs ve ark [396]. PKOS ile ilişkili menstrüel anormalliklerden büyük oranda diyetle kalsiyum eksikliği ve 25 OH D<sub>3</sub> eksikliğinin birlikteliğinin sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda da aynı şekilde PKOS lu hastaların 25 OH D<sub>3</sub> ile siklus uzunluğunun anlamlı olarak arttığı bulundu.

Lipid profilleri düşünüldüğünde çalışmamızda PKOS lu kadınlarda 25 OH D<sub>3</sub> konsantrasyonu ile korelasyon gösteren tek parametre HDL idi. Ancak 25 OH D<sub>3</sub> yetersizliği ve 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği açısından subgruplara ayrıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu daha önce yapılan üç çalışma ile uyumluluk gösteriyordu [343,397,398,]. Ancak , Gerrage-Yared ve ark [399] farklı olarak 25 OH D<sub>3</sub> ve HDL arasında ilişki bulmamıştır. Bir pilot çalışmada, küçük bir kohortta Kotsa ve ark [400], 25 OH D<sub>3</sub> tedavisi sonrası HDL ve trigliseritte iyileşme göstermiştir. Dislipidemi PKOS lu kadınlarda ek bir teröpatik hedef olarak değerlendirildiğinden, 25 OH D<sub>3</sub> PKOS lu kadınların karmaşık tedavisinde yararlı olabilir.

Wehr ve ark [401] PKOSlu kadınlarda 25 OH D<sub>3</sub> eksikliği ile yüksek TG seviyelerinin ilişkili olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda ise PKOSlu kadınlarda iki parametre arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda PKOS lu kadınlarda total testosteron seviyeleri anlamlı yüksek bulunmasına rağmen 25 OH D<sub>3</sub> düzeyleri ile total testosteron arasında korelasyon saptanmadı. Wehr ve ark [402] da çalışmamızla uyumlu olarak total testosteron ve 25 OH D<sub>3</sub> seviyeleri arasında korelasyon saptamamışlardır. Bununla birlikte, önceki çalışmalar 25 OH D<sub>3</sub> ile hirsutizm skoru arasında VKİ'nden bağımsız olarak ters orantılı bir ilişki olduğunu bulmuştur [367,403]. Bu ilişkiye çeşitli mekanizmalar neden olabilir. İlk olarak, kozmetik sıkıntılar



hirsutizmli kadınlarda gün ışığına daha az maruz kalmasına bağlı 25 OH D<sub>3</sub> eksikliğine neden olabilir. İkinci olarak, 25 OH D<sub>3</sub> reseptörü dış kılıfın keratinositlerinin yanı sıra hücre ıkıntısında bulunur; bu durum sa folikülü döngüsünde 25 OH D<sub>3</sub> nin önemli bir rolü olduğuna işaret eder [387]. Bununla birlikte, D vitamininin sa folikülü döngüsünü etkilediği mekanizma ve hirsutizmdeki olası rolü belirsizdir. Çalışmamızda PKOS lu hasta grubunda Ferriman-Gallwey Skoru anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen 25 OH D<sub>3</sub> ile hirsutizm skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, alışmamızda PKOS lu kadınlardan 25 OH D<sub>3</sub> seviyelerinin diğer sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak düşük olduğu ve bu düşüklüğün insülin direnci ile ilişkisinin olmadığı ancak serum HDL seviyeleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak alışmamızdaki olgu sayısının az olması nedeniyle bazı parametreler açısından anlamlı farklılıkların bulunmadığını düşünmekteyiz. Dolayısıyla PKOS lu kadınlarda 25 OH D<sub>3</sub> seviyelerinin metabolik parametrelerle ilişkisini araştıracak randomize kontrollü alışmalar yapılması gerektiğini dşnmekteyiz.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of our study was to investigate the association of 25(OH)D<sub>3</sub> levels and the metabolic parameters in polycystic ovary syndrome women.

**Methods:** Fifty women with in polycystic ovary syndrome and fifty healthy women were included the study. 25 (OH)D<sub>3</sub> levels were measured Waist-to-hip ratio (WHR) , Ferriman–Gallwey score, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index ) , total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, phosphate, calcium, total testosterone, glucose and insuline levels were measured.

**Results:** We found that women with PCOS had significantly lower levels of 25 OH D<sub>3</sub> (p=0.002) . When 25 OH D<sub>3</sub> levels divided into 3 groups; 14 % had insufficiency 25 OH D<sub>3</sub> levels (n=7) , 62% had 25 OH D<sub>3</sub> deficient 25 OH D<sub>3</sub> levels (n=31) and 24 % normal 25 OH D<sub>3</sub> levels (n=12) were found. Additionally, we found significantly positive correlations of 25(OH)D<sub>3</sub> levels with HDL (p=0.042) in women with polycystic ovary syndrome . We found no corelations between insuline resistance indexes and 25 OH D<sub>3</sub> levels.

**Conclusion:** Women with polycystic ovary syndrome had lower 25 OH D<sub>3</sub> levels. We also found that there is no relationship between 25 OH D<sub>3</sub> levels and insuline resistance parameters.

## KAYNAKLAR

1. Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med* 2008;54:115–25.
2. Aronne LJ, Segal KR (2002) Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res* 10 (Suppl 1): 14S–21S. doi:10.1038/oby.2002.184
3. Stumpf WE. Vitamin D sites and mechanisms of action: a histochemical perspective. *Histochem Cell Biol* 1995;104:417–27.
4. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434, 2000.
5. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, von Korff A, Hanrath P, Hoffmann R (2003) The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet Med* 20:451–454. doi:10.1046/j.1464-5491.2003. 00971.x
6. Bourlon PM, Billaudel B, Faure–Dussert A (1999) Influence of vitamin D3 deficiency and 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 160:87–95. doi:10.1677/joe.0.1600087
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007 357 266–281.
8. Pittas AG, Lau J, Hu FB & Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029.
9. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, Li YC & Rodriguez-Iturbe B. Suppression of renin–angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney International* 2008 74 1394–1402.
10. Stein IF, Leventhal ML, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 29:181, 1935.
11. Zawadzki JK, Dunaif A, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach., in *Polycystic ovary syndrome*, J.R. Givens, F.P. Haseltine, and G.R. Merriam, Editors. 1992, Blackwell Scientific Publications: Boston. p. 377.
12. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A, Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 70:699, 1990.

13. Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Talert LM, Taymor ML, Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 52:169, 1978.
14. Adams J, Polson DW, Franks S, Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism, *Br Med J (Cli Res Ed)* 293:355, 1986.
15. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 81:19, 2004.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod* 19:41, 2004.
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004; 81:19-25.
18. The Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.*, 2004; 19:41-47.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91:4237-4245.
20. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L, Basal and dynamic hormonal responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulfate levels, *Am J Obstet Gynecol* 165:535, 1991.
21. Franks S, Polycystic ovary syndrome, *New Engl J Med* 333:853, 1995.
22. Hull MGR, Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies, *Gynaecol Endocrinol* 1:235, 1987.
23. Hughesdon PE, Morphology and morphogenesis of the Stein- Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Survey* 37:59, 1982.
24. Chang RJ, Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 2:244, 1984.
- 25]. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo RA, Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 66:354, 1996.

26. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Neto DG, Kirschner MA, The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization, *Fertil Steril* 49:56, 1988.
27. Fauser BC, Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome, *Gynecol Endocrinol* 8:75, 1994.
28. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 91:456, 2009.
29. Geist SH, Reaction of the mature human ovary to antuitrin-S., *Am J Obstet Gynecol* 26:588, 1933.
30. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE, Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248, 1997.
31. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 57:1320, 1976.
32. Balen AH, Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 8 Suppl 2:123, 1993.
33. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr., Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization, *J Clin Endocrinol Metab* 66:165, 1988.
34. Kazer RR, Kessel B, Yen SS, Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 65:233, 1987.
35. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343, 1998.
36. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL, Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle, *J Clin Endocrinol Metab* 83:1730, 1998.

37. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC, Absent biologically relevant associations between serum inhibin concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome normogonadotrophic anovulatory infertility, *Hum Reprod* 16:1359,2001
38. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC, Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity, *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728, 1997.
39. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, Fossati P, A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 63:119, 1986.
40. Murdoch AP, McClean KG, Watson MJ, Dunlop W, Kendall Taylor P, Treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome with bromocriptine, *Br J Obstet Gynaecol* 94:358, 1987.
41. Dunaif A, Graf M, Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 83:23, 1989.
42. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, Malcom PJ, Chang RJ, Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2136, 2005.
43. Eagleson CA, Bellows AB, Hu K, Gingrich MB, Marshall JC, Obese patients with polycystic ovary syndrome: evidence that metformin does not restore sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by ovarian steroids, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5158, 2003
44. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, Judd HL, Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 54:490, 1982.
45. Dunaif A, Longcope C, Canick J, Badger T, Crowley WF, Jr. The effects of the aromatase inhibitor delta 1-testolactone on gonadotropin release and steroid metabolism in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 60:773, 1985.
46. Daniels TL, Berga SL, Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation, *J Clin Endocrinol Metab* 82:4179, 1997.
47. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC, Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2810, 2005

48. Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH, Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:6630, 2005.
49. Xita N, Tsatsoulis A, Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies, *J Clin Endocrinol Metab* 91:1660, 2006.
50. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW, Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood, *Fertil Steril* 67:155, 1997.
51. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA, Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental a etiology for polycystic ovary syndrome?, *Hum Reprod Update* 11:357, 2005.
52. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, Rivier JE, Judd HL, Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropinreleasing hormone agonist, *J Clin Endocrinol Metab* 56:897, 1983.
53. Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, Chang RJ, Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin- releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 65:773, 1987.
54. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE, Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 89:4343, 2004.
55. Archard C, Thiers J, Le virilisme pileaire et son association a l'insuffi sance glycolytique (diabete des femmes a barbe), *Bull Acad Natl Med* 86:51, 1921.
56. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE, Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 50:113, 1980.
57. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA, Does ethnicity infl uence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?, *Am J Obstet Gynecol* 167:1807, 1992.
58. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R, Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment, *Fertil Steril* 83:1454, 2005.

59. Book CB, Dunaif A, Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3110, 1999.
60. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E, Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E392, 2001.
61. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J, Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome, *Diabetes Care* 22:141, 1999.
62. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A, Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women, *J Clin Endocrinol Metab* 84:165, 1999.
63. Tok EC, Ertunc D, Evruke C, Dilek S, The androgenic profile of women with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J Reprod Med* 49:746, 2004.
64. Moller DE, Flier JS, Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications, *New Engl J Med* 325:938, 1991.
65. Baillargeon JP, Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro., in *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*, R. Azziz, Editor. 2007, Springer: New York. p. 43.
66. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, Kimball SR, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome, *Mol Endocrinol* 19:379, 2005.
67. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D, Insulin action in the normal and polycystic ovary, *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:361, 1999.
68. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S, Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 81:302, 1996.
69. 113. Cohen JC, Hickman R, Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids, *J Clin Endocrinol Metab* 64:960, 1987.
70. Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL, Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women, *Fertil Steril* 48:72, 1987.



71. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F, Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2001, 1998.
72. Nestler JE, Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications, *Seminars Reprod Endocrinol* 15:111, 1997.
73. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z, Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 96:801, 1995.
74. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome, *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 Suppl 5:1295, 2000.
75. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pollanen P, Sallinen K, Makinen M, Erkkola R, Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 80:954, 2003.
76. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome, *Trends Mol Med* 12:324, 2006.
77. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL, Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators, *J Clin Endocrinol Metab* 87:4088, 2002.
78. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS, Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1421, 1997.
79. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlstrom K, Wahrenberg H, Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance?, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1147, 1997.
80. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS, Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 15:1266, 2000.
81. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 80:2586, 1995.

82. Mai K, Bobbert T, Reinecke F, Andres J, Maser-Gluth C, Wudy SA, Mohlig M, Weickert MO, Hartmann MF, Schulte HM, Diederich S, Pfeiffer AF, Spranger J, Intravenous lipid and heparin infusion-induced elevation in free fatty acids and triglycerides modifies circulating androgen levels in women: a randomized, controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3900, 2008.
83. Pandey AV, Miller WL, Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17, *J Biol Chem* 280:13265, 2005.
84. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL, Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:10619, 1995
85. Dale PO, Tanbo T, Djoseand O, Jervell J, Abyholm T, Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist, *Acta Endocrinol* 126:132, 1992.
86. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furiani L, Caputo M, Mugge M, The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women, *J Clin Endocrinol Metab* 81:952, 1996.
87. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A, Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 70:699, 1990.
88. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM, Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cautery in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4278, 1999.
89. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE, Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome, *Endocr Pract* 8:417, 2002.
90. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE, Jr. Apridonize T, Islam L, Nestler JE, Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, *Metabolism* 57:1390, 2008.

91. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S, Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study, *Am J Obstet Gynecol* 184:289, 2001.
92. Carpentier AC, Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes, *Diabetes Metab* 34:97, 2008.
93. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM, IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance, *Science* 271:665, 1996.
94. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC, The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease, *Endocr Rev* 20:535, 1999.
95. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S, Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 23:2113, 2008.
96. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P, Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease, *Horm Metab Res* 21:391, 1989.
97. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA, Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 91:2, 2006.
98. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR, Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* 89:453, 2004.
99. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR, Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008, *JAMA* 303:235, 2010.
100. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO, The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745, 2004.
101. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP, Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women, *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:779, 1999.
102. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S, Obesity and polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:137, 2006.
103. 164. Baillargeon JP, Nestler JE, Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?, *J Clin Endocrinol Metab* 91:22, 2006.
104. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R, Obesity and the polycystic ovary syndrome, *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:883, 2002.

105. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Matej L, Obesity and its role in polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 52:1246, 1981.
106. Hirschberg AL, Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications, *Womens Health (Lond Engl)* 5:529, 2009.
107. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R, Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:644, 2005.
108. Cedars MI, Steingold KA, de Ziegler D, Lapolt PS, Chang RJ, Judd HL, Long-term administration of gonadotropin-releasing
109. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA, Pituitaryovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome, *New Engl J Med* 320:559, 1989.
110. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 86:5925, 2001.
111. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA, Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 86:1318, 2001.
112. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM, Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries, *Mol Endocrinol* 13:946, 1999.
113. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion, *Endocr Rev* 16:322, 1995.
114. Strauss JF, 3rd, Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome, *Ann N Y Acad Sci* 997:42, 2003.
115. 181. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR, Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2317, 1998.
116. Rosenfield RL, Fang IS, The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teenagers, *J Pediatr* 85:830, 1974.
117. Tazuke S, Khaw K-T, Barrett-Connor E, Exogenous estrogen and endogenous sex hormones, *Medicine* 71:44, 1992.

118. Chang RJ, Mandel FP, Wolfren AR, Judd HL, Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovary disease, *J Clin Endocrinol Metab* 54:1265, 1982.
119. Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR, The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 38:387, 1993
120. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, García-Robles R, Sancho JM, Varela C, Lack of an ovarian function influence
121. Azziz R, Bradley Jr EL, Potter HD, Boots LR, Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation, *J Clin Endocrinol Metab* 80:400, 1995.
122. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G, Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 $\alpha$ -hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states, *Clin Endocrinol* 46:131, 1997.
123. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, balducci R, Toscano V, Muggeo M, Insulin infusion amplifies 17 $\alpha$ -hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity, *J Clin Endocrinol Metab* 81:881, 1996.
124. Nestler JE, Clore JN, Strauss III JF, Blackard WG, Effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans, *J Clin Endocrinol Metab* 64:180, 1987.
125. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG, Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man, *J Clin Endocrinol Metab* 74:362, 1992.
126. Allemand D, Penhoat A, Lebrethon MC, Ardevol R, Baehr V, Oelkers W, Saez JM, Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells, *J Clin Endocrinol Metab* 81:3892, 1996.
127. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ, Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells, *Steroids* 62:258, 1997.
128. Erickson GF, Hsueh AJN, Quigley ME, Rebar R, Yen SSC, Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 49:514, 1979.

129. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ, Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 7:293, 1992.
130. Mason HD, Margara R, Winston RL, Seppala M, Koistinen R, Franks S, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1275, 1993.
131. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RML, Margara R, Franks S, Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355, 1994.
132. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO, Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries, *Clin Endocrinol (Oxf)* 44:571, 1996.
133. Judd HL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SSC, The effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 43:347, 1976.
134. Mahesh VB, Bratlid D, Lindabeck T, Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 51:64, 1978.
135. Katz M, Carr PJ, Cohen BM, Milhin RP, Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries, *Obstet Gynecol* 51:437, 1978.
136. Casper RF, Greenblatt EM, Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 8:2080, 1990. hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction, *Fertil Steril* 57:495, 1992.
137. Kaaijk EM, Hamerlynck JVTH, Beek JF, van der Veen F, Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 14:889, 1999.
138. Zourlas PA, Jones Jr HW, Stein-Leventhal syndrome with masculinizing ovarian tumors, *Obstet Gynecol* 34:861, 1969.
139. Dunaif A, Scully RE, Andersen RN, Chapin DS, Crowley Jr WF, The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: evidence from a luteinized thecoma of the ovary, *J Clin Endocrinol Metab* 59:389, 1984.

140. Amerikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS, The effects of long-term androgen treatment on the ovary, *Fertil Steril* 45:202, 1986.
141. Pache TD, Fauser BCJM, Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals, *Clin Endocrinol* 39:702, 1993.
142. Givens JR, Familial polycystic ovarian disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:1, 1988.
143. Carey AH, Chan KL, Short F, White DM, Williamson R, Franks S, Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness, *Clin Endocrinol* 38:653, 1993.
144. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN, Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families, *J Clin Endocrinol Metab* 84:38, 1999.
145. Norman RJ, Masters S, Hague W, Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 66:942, 1996.
146. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS, Familial polycystic ovaries: a genetic disease?, *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:593, 1988.
147. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, III., Fox J, Dunaif A, Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14956, 1998.
148. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI, Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 87:4287, 2002.
149. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M, The genetic basis of polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 12:2641, 1997.
150. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR, Microsatellite polymorphism (tttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11alpha influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 73:735, 2000.
151. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP (1999) Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 64:430–435. doi:10.1016/S0039-128X(99)00012-4
152. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W, Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays, *J Clin Endocrinol Metab* 74:1053, 1992.
153. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC, How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study, *Radiology* 183:421, 1992.

154. Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC, Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 67:452, 1997.
155. 287. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D, Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?, *Hum Reprod* 18:598, 2003.
156. Falsetti L, Eleftheriou G, Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients, *Gynecol Endocrinol* 10:319, 1996.
157. Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR, Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation, *Sao Paulo Med J* 114:1222, 1996.
158. Alborzi S, Khodae R, Parsanejad ME, Ovarian size and response to laparoscopic ovarian electro-cauterization in polycystic ovarian disease, *Int J Gynaecol Obstet* 74:269, 2001.
159. Amer SA, Li TC, Bygrave C, Sprigg A, Saravelos H, Cooke ID, An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries, *Hum Reprod* 17:1616, 2002.
160. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE, Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia, *Horm Metab Res* 37:438, 2005.
161. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Guidice LC, Leppert PC, The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects, *Fertil Steril* 86:914, 2006.
162. Adams J, Polson DW, Franks S, Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism, *Br Med J (Clin Res Ed)* 293:355, 1986.
163. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R, Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups, *Fertil Steril* 83:1717, 2005.
164. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H, The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:137, 1999.
165. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S, Polycystic ovaries— a common finding in normal women, *Lancet* 1:870, 1988.



166. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW, How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?, *Clin Endocrinol* 37:127, 1992.
167. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT, The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women, *Aust NZ Obstet Gynaecol* 34:67, 1994.
168. Van Santbrink EJP, Hop WC, Fauser BCJM, Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 67:452, 1997.
169. Lowe P, Kovacs G, Howlett D, Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45:17, 2005.
170. Futterweit W, Yeh HC, Mechanick JI, Ultrasonographic study of ovaries of 19 women with weight loss-related hypothalamic oligo-amenorrhea, *Biomed Pharmacother* 42:279, 1988.
171. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D, Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis, *Fertil Steril* 55:1062, 1991.
172. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC, PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors, *Br J Obstet Gynaecol* 13:1210, 2006.
173. Hassan MA, Killick SR, Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility, *Fertil Steril* 80:966, 2003.
174. Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV, Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation, *Hum Reprod* 10:524, 1995.
175. Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, White D, Hillier S, Urquhart M, Franks S, Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries, *Hum Reprod* 17:1459, 2002.
176. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z, Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess, *New Engl J Med* 327:157, 1992.
177. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A, Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods, *J Clin Endocrinol Metab* 89:525, 2004.

178. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666, 1999.
179. Van Uytvanghe K, Stockl D, Kaufman JM, Fiers T, De Leenheer A, Thienpont LM, Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry, *Clin Biochem* 38:253, 2005.
180. Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R, Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability, *Fertil Steril* 69:286, 1998.
181. Van Uytvanghe K, Stockl D, Kaufman JM, Fiers T, Ross HA, De Leenheer AP, Thienpont LM, Evaluation of a candidate reference measurement procedure for serum free testosterone based
182. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R, Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078, 1998.
183. Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR, Jr., Boots LR, Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin, *J Clin Endocrinol Metab* 86:2513, 2001.
184. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U, Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function, *Obstet Gynecol* 57:69, 1981.
185. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI, Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 42:1005, 1976.
186. Feher T, Poteczin E, Bodrogi L, Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulphate and urinary 17-ketosteroid values, *Exp Clin Endocrinol* 85:209, 1985.
187. Abraham GE, Chakmakjian ZH, Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman, *J Clin Endocrinol Metab* 37:581, 1973.
188. Abraham GE, Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab* 39:340, 1974.
189. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell W.W. ,In: Murray R.K., Granner D.K.(ed) , Harper's Illustrated Biochemistry, 25th, Nobel,Toronto,2004, 645-647
190. Nieschlag E, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB, The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man, *J Endocrinol* 57:123, 1973.

191. Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L, 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate, *J Clin Endocrinol Metab* 40:850, 1975.
192. Mikulecky M, Kreze A, Putz Z, Moravcik M, Daily variation of serum cortisol, 17-hydroxyprogesterone and five androgens in healthy women, *Braz J Med Biol Res* 28:485, 1995.
193. Zerah M, Rheaume E, Mani P, Schram P, Simard J, Labrie F, New MI, No evidence of mutations in the genes for type I and type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 beta HSD) in nonclassical 3 beta HSD deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1811, 1994.
194. Carbanaru G, Prasad P, Scoccia B, Shea P, Hopwood N, Ziai F, Chang YT, Myers SE, Mason JJ, Pang S, The hormonal phenotype of Nonclassic 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B2 deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 89:783, 2004.
195. Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R, 11beta-hydroxyandrostenedione and delta5-androstenediol as markers of adrenal androgen production in patients with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia, *Fertil Steril* 72:996, 1999.
196. Kamilaris TC, DeBold CR, Manolas KJ, Hoursanidis A, Panageas S, Yiannatos J, Testosterone-secreting adrenal adenoma in a peripubertal girl, *JAMA* 258:2558, 1987.
197. Rosenfeld RL, Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia, *J Am Acad Dermatol* 45:S95, 2001.
198. Deplewski D, Rosenfeld RL, Role of hormones in pilosebaceous unit development, *Endocr Rev* 21:363, 2000.
199. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R, Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and
200. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR, The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41:202, 2001.
201. Wijeyaratne CN, Balen A, Barth JH, et al, Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?, *Clin Endocrinol* 57:343, 2002.

202. Ferriman D, Gallwey JD, Clinical assessment of body hair growth in women, *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440, 1961.
203. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D, Hirsutism: implications, etiology, and management, *Am J Obstet Gynecol* 140:815,1981.
204. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI, A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006, 1999.
205. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E, Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences, *Gynecol Endocrinol* 16:275, 2002.
206. Rea JN, Newhouse ML, Halil T, Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care, *Br J Prev Soc Med* 30:107, 1976.
207. Johnson MT, Roberts J, Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years. United States, 1971–1974, *Vital Health Stat* 11:i, 1978.
208. Cunliffe WJ, Gould DJ, Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults, *Br Med J* 1:1109, 1979.
209. Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J, Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study, *Br J Dermatol* 151:452, 2004.
210. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, McCarron P, Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study, *Br J Dermatol* 152:824, 2005.
211. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S, Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia, *Eur J Endocrinol* 149:439, 2003.
212. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P, The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia, *J Am Acad Dermatol* 19:831, 1988.
213. Ludwig E, Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex, *Br J Dermatol* 97:247,1977.
214. O’Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC, A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia, *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:231, 1994

215. Malcolm CE, Cumming DC, Does anovulation exist in eumenorrhic women?, *Obstet Gynecol* 102:317, 2003.
216. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS, Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients, *Clin Endocrinol* 30:459, 1989.
217. Petsos P, Mamtora H, Ratcliffe WA, Anderson DC, Inadequate luteal phase usually indicates ovulatory dysfunction: observations from serial hormone and ultrasound monitoring of 115 cycles, *Gynecol Endocrinol* 1:37, 1987.
218. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R, Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups, *Fertil Steril* 83:1717, 2005.
219. Carmina E, Lobo RA, Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome?, *Fertil Steril* 71:319, 1999.
220. Carmina E, Prevalence of idiopathic hirsutism, *Eur J Endocrinol* 139:421, 1998. on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry, *Clin Chem* 50:2101, 2004.
221. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR, Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama, *Fertil Steril* 70:274, 1998.
222. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC, Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features, *J Clin Endocrinol Metab* 81:2854, 1996.
223. Manieri C, Pastorino R, Marolda AR, Musso MC, Gellona A, Barberis A, Boggio G, Messina M, Gonadotropin evaluation in the diagnosis of polycystic ovary syndrome using either a monoclonal or a polyclonal antibody radioimmunoassay, *J Endocrinol Invest* 15:219, 1992.
224. Homburg R, What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 17:2495, 2002.
225. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A, Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome, *Diabetes* 38:1165, 1989.
226. Dunaif A, Finegood DT, Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 81:942, 1996.
227. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS, Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of noninsulin-dependent diabetes mellitus, *J Clin Invest* 96:520, 1995.

228. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, Cavaghan MK, Imperial J, Toffolo G, Cobelli C, Polonsky KS, Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E241, 2004.
229. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:66, 2005.
230. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW, Diagnosing insulin resistance in the general population, *Diabetes Care* 24:460, 2001.
231. Ferrannini E, Mari A, How to measure insulin sensitivity, *J Hypertens* 16:895, 1998.
232. Laakso M, How good a marker is insulin level for insulin resistance?, *Am J Epidemiol* 137:959, 1993.
233. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 28:412, 1985.
234. Legro RS, Finegood D, Dunaif A, A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694, 1998.
235. Wallace TM, Matthews DR, The assessment of insulin resistance in man, *Diabet Med* 19:527, 2002.
236. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M, Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity, *Diabetes Care* 23:57, 2000.
237. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies, *Am J Epidemiol* 151:190, 2000.
238. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, Svacina S, Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders, *J Clin Endocrinol Metab* 89:135, 2004.

239. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ, Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402, 2000.
240. Carmina E, Lobo RA, Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 82:661, 2004.
241. American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome, *Endocr Pract* 11:126, 2005.
242. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE, Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society, *J Clin Endocrinol Metab* 92:4546, 2007.
243. Ibáñez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinye M, Carrascosa A, Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents, *Fertil Steril* 64:1113, 1995.
244. Ibáñez L, de Zegher F, Potau N, Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence, *J Clin Endocrinol Metab* 84:2691, 1999.
245. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche, *J Clin Endocrinol Metab* 85:3526, 2000.
246. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the lowbirthweight effect, *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:667, 2001.
247. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F, Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 86:3595, 2001.
248. Ibanez L, De Zegher F, Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity, *Hum Reprod* 19:1725, 2004.
249. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A, Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome, *Am J Med* 111:607, 2001.
250. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A, The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women, *Clin Endocrinol* 33:119, 1990.

251. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA, Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study, *J Clin Epidemiol* 51:415, 1998.
252. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN, Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone, *J Clin Endocrinol Metab* 88:5137, 2003.
253. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga- Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS, A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study, *J Clin Endocrinol Metab* 93:470, 2008.
254. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB, Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 61:946, 1985.
255. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S, Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries, *Clin Endocrinol (Oxf)* 44:277, 1996.
256. Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A, Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:7030, 2006.
257. Recabarren SE, Smith R, Rios R, Maliqueo M, Echiburu B, Codner E, Cassorla F, Rojas P, Sir-Petermann T, Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 93:1820, 2008.
258. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A, Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:4797, 2005.
259. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS, Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients, *Hum Reprod* 10:2107, 1995.
260. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, McCarthy MI, Franks S, Paldanius M, Ruokonen A, Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study, *J Clin Endocrinol Metab* 89:2114, 2004.
261. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group, Troglitazone improves ovulation and hirsutism



in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 86:1626, 2001.

262. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, Ruukonen A, Sovio U, McCarthy MI, Franks S, Jarvelin MR, Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms, *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:710, 2003.

263. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia- Hernandez E, Bermudez JA, Etiological review of hirsutism in 250 patients, *Arch Med Res* 25:311, 1994.

264. Redmond GP, Thyroid dysfunction and women's reproductive health, *Thyroid* 14 Suppl 1:S5, 2004. women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:66, 2005.

265. Lazarus JH, Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management, *Treat Endocrinol* 4:31, 2005.

266. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ, Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:282, 2003.

267.350. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ, Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child, *New Engl J Med* 341:549, 1999.

268. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, BatrinosM, Menstrual disturbances in thyrotoxicosis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:641, 1994.

269. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH, Disturbances of menstruation in hypothyroidism, *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:655, 1999.

270. Schiebinger RJ, Chrousos GP, Cutler Jr GB, Loriaux DL, The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 62:202, 1986.

271. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H, Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 59:714, 1984.

272. Glinborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, Schousboe K, Hermann AP, Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis, *Fertil Steril* 82:1570, 2004.

273. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ, Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *New Eng J Med* 331:968, 1994.
274. Barbieri RL, Hyperandrogenic disorders, *Clin Obstet Gynecol* 33:640, 1990.
275. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Salahuddin M, Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent, *Fertil Steril* 77:674, 2002.
276. White PC, New MI, Dupont B, Congenital adrenal hyperplasia. (1), *New Engl J Med* 316:1519, 1987.
277. White PC, New MI, Dupont B, Congenital adrenal hyperplasia (2), *New Engl J Med* 316:1580, 1987.
278. New MI, Female pseudohermaphroditism, *Seminars Perinatol* 16:289, 1992.
279. Moran C, Azziz R, 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender, *Seminars Reprod Med* 21:295, 2003.
280. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS, Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data, *J Clin Endocrinol Metab* 57:320, 1983.
281. Azziz R, Zacur H, 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis, *J Clin Endocrinol Metab* 69:577, 1989.
282. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR, Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study, *Fertil Steril* 72:915, 1999.
283. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser PW, Witchel SF, 21-Hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 183:1468, 2000.
284. Schweikert HU, Wilson JD, Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs, *J Clin Endocrinol Metab* 38:811, 1974.
285. Moller DE, Vidal-Puig A, Azziz R, Severe insulin-resistant hyperandrogenic syndromes, in *Androgen excess disorders in women.*, R. Azziz, J.E. Nestler, and D. Dewailly, Editors. 2006, Humana Press: Totowa, NJ. p. 129.
286. Barbieri RL, Ryan KJ, Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features, *Am J Obstet Gynecol* 147:90, 1983.

287. Vidal-Puig A, Moller DE, *Inherited causes of androgen excess: classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis.*, in *Androgen excess disorders in women.*, R. Azziz, J.E. Nestler, and D. Dewailly, Editors. 1997, Lippincott-Raven: Philadelphia, PA. p.227.
288. Geist SH, Gains JA, Diffuse luteinization of the ovaries associated with masculinization syndrome., *Am J Obstet Gynecol* 43:975, 1942.
289. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME, Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 154:384, 1986.
290. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA, Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters, *J Clin Endocrinol Metab* 90:2545, 2005.
291. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM, The diagnosis of Cushing's syndrome: and polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*:CD003053, 2003.
292. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F, A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:504, 2004.
293. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ, Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome, *Reprod Biomed Online* 12:569, 2006.
294. Huber-Buchholz M-M, Carey DGP, Norman RJ, Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone, *J Clin Endocrinol Metab* 84:1470, 1999.
295. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S, Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 36:105, 1992.
296. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM, Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2767, 2000.
297. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G, Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet, *Hum Reprod* 18:1928, 2003.

298. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ, Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 88:812, 2003.
299. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *New Engl J Med* 346:393, 2002.
300. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS, A randomized trial of the effects of two types of shortterm hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 81:630, 2004.
301. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ, Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome, *Am J Clin Nutr* 84:77, 2006.
302. Ehrmann DA, Polycystic ovary syndrome, *New Engl J Med* 352:1223, 2005.
303. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, BascilTutuncu N, Guvener N, Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity, *Diabetes Obes Metab* 4:49, 2002.
304. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S, Benefi cial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents, *Metabolism* 50:1457, 2001.
305. Freemark M, Bursey D, The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes, *Pediatrics* 107:E55, 2001.
306. Yki-Jarvinen H, Nikkila K, Makimattila S, Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Drugs* 58 (Suppl 1):53, 1999.
307. Coulam CB, Annegers JF, Krans JS, Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia, *Obstet Gynecol* 61:403, 1983.
308. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, Serr D, Cancer incidence in a cohort of infertile women, *Am J Epidemiol* 125:780, 1987.
309. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA, Infertilityassociated endometrial cancer risk may be limited to specifi c subgroups of infertile women, *Obstet Gynecol* 77:124, 1991.
310. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P, Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study, *Hum Fertil (Camb)* 3:101, 2000.

311. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W, Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma, *Lancet* 361:1810, 2003.
312. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG, Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age, *Obstet Gynecol* 68:741, 1986.
313. Dockerty MB, Lovelady SB, Faust GT, Carcinoma of the corpus uteri in young women, *Am J Obstet Gynecol* 61:966, 1991.
314. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF, Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger, *Obstet Gynecol* 85:504, 1995.
315. Paraskeva E, Kalantaridou SN, Papadimitriou D, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Kazantzis E, Lolis ED, Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93:1526, 2008.
316. Cheung AP, Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 98:325, 2001.
317. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P, Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal bleeding?, *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:645, 2001.
318. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M, Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation, *J Clin Endocrinol Metab* 85:139, 2000.
319. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT, Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 111:959, 2008.
320. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Ewens KG, Spielman RS, Leppert PC, Myers ER, Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene, *J Clin Endocrinol Metab* 93:792, 2008.
321. Lord JM, Flight IH, Norman RJ, Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis, *Br Med J* 327:951, 2003.
322. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R, Use of metformin in polycystic ovary syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 199:596, 2008.

323. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P, Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*:CD001122, 2005.
324. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism. 2006; 281-292
325. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ, Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 16:1995, 2001.
326. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A, Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3236, 2005.
327. Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P, Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors, *J Obstet Gynaecol* 24:613, 2004.
328. Essah PA, Nestler JE, The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome, *J Endocrinol Invest* 29:270, 2006.
329. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A, Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women, *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599, 1992.
330. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS, Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 91:1357, 2006.
331. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L, Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:821, 1995.
332. Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes* 37:1595, 1988.
333. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA, Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS, *Eur J Endocrinol* 154:141, 2006.
334. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med* 15:539, 1998.

335. Balkau B, Charles MA, Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *Diabet Med* 16:442, 1999.
336. Expert Panel on Detection E, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 285:2486, 2001.
337. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, The metabolic syndrome—a new worldwide definition, *Lancet* 366:1059, 2005.
338. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S, Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome *J Pediatr* 138:38, 2001.
339. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans EJ, Dunaif A, Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1017, 2002.
340. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004 19 41–47.
341. Chiu KC, Chu A, Go VL & Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004 79 820–825.
342. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:575-82.
343. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577-83
344. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:559-63.
345. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
346. Azziz R, Woods KS, Revna R, Kev TJ, Knochenauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006e11.

347. Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar- Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434e8.
348. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(774):800.
349. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obese Polycystic Ovary Syndrome *Int J Obes* 2002;26:883e96.
350. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165e74.
351. Scragg R, Holdaway Z, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181e8.
352. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nut* 2004;79:820e5.
353. Scragg R, Sowers M, Bell C serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:181e8.
354. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011. doi:10.1016/j.metabol.2011.03.002.
355. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575e82.
356. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):66e71.
357. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinology Diabetes* 2006;114:577e83.
358. 13. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;93(4):1208e14.



359. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2008;280:559-63.
360. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:168-75.
361. Pittas AG, Lau J, Hu FB & Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029.
362. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29:3713-20.
363. Schrage S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:205e10.
364. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2359e63.
365. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z & Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 72 690–693.
366. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC & Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 1981 34 2359–2363.
367. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K & Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2006 114 577–583.
368. Kamycheva E, Joakimsen RM & Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *Journal of Nutrition* 2003 133 102–106.
369. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:559e63.
370. Rahimi A, Zarghami N, Sadigh A. Relation between vitamin D and nutritional status in healthy reproductive age women. *Int J Endocrinol Metab* 2006;4:1e7.
371. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33(4):234e8.

372. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575e82.
373. Ferrannini E, Natali A, Bell P et al (1997) Insulin resistance and hypersecretion in obesity group for the study of insulin resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100:1166–1173. doi:10.1172/JCI119628
374. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS (2000) Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 15:1266–1274. doi:10.1093/humrep/15.6.1266
375. Pasquali R, Casimirri F (1993) The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:1–16. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb01744.x
376. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D–endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370–3.
377. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, Moura MD, De S\_a MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1852–5.
378. G\_omez JM. The role of insulin-like growth factor I components in the regulation of vitamin D. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7:125–32379. 30. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15:2751–3.
380. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577–83.
381. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:1691–7.
382. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W et al (1989) Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38:1165–1174. doi:10.2337/diabetes.38.9.1165
383. The Committee for Reproductive and Endocrine in Japan Society of Obstetrics and Gynecology (1993) Annual report (1991–1992) for the determination of diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 45:1359–1367 (in Japanese)

384. Zemel MB (2002) Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 21:146S–151S
385. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE (2006) Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:577–583. doi:10.1055/s-2006-948308
386. Scragg R, Sowers M, Bell C (2004) Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27:2813–2818. doi:10.2337/diacare.27.12.2813
387. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 26–34.
388. Shoelson SE, Herrero L & Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007 132 2169–2180.
389. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008;33(1):90e4.
390. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57(2):298e305.
391. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32(7):1278e83.
392. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28(5):1228e30.
393. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):41e8.
394. Gómez JM. The role of insulin-like growth factor I components in the regulation of vitamin D. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7(2):125e32.
395. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22:82-92.
396. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP (1999) Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 64:430–435. doi:10.1016/S0039-128X(99)00012-4

398. Bourlon PM, Billaudel B, Faure–Dussert A (1999) Influence of vitamin D3 deficiency and 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 160:87–95. doi:10.1677/joe.0.1600087
399. Gannage´-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F & Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young middle-eastern population. *European Journal of Endocrinology* 2009 160 965–971.
400. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O & Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2008 In Press DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.
401. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575e82.
402. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V & Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry* 2005 51 1691–1697.
403. Glinborg D, Andersen M, Hagen C & Hermann AP. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clinical Endocrinology* 2005 62 683–691.
404. Champe P. C. ,Harvey R. A. ,Ferrier D. R., Ulukaya E., In: Harwey R.A. (ed), *Lipincott’s Illustrated Reviews*,5 th ,Nobel,New Jersey,2007,384-387