

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA
SKLEROSTİN VE DİCKKOPF-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ogün İrem BİLEN

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Mehmet AŞIK

Çanakkale 2016

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA
SCLEROSTİN VE DİCKKOPF-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ogün İrem BİLEN

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Mehmet AŞIK

Çanakkale 2016

Bu tez ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından TTU-2015-558 no'lu proje ile desteklenmiştir

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Arş.Gör.Dr Ogün İrem BİLEN'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/09/2016

TEZ KONU BAŞLIĞI
"Polikistik Over Sendromu Olan Hastalarda Sclerostin ve Dickkopf-1
Düzeylerinin İncelenmesi "

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Yrd.Doç.Dr. Gökhan ERBAĞ

Yrd.Doç. Dr. Semra AYTÜRK

İmzası
.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 03.10.2016 tarih ve 2016/423 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve meslek sevgisi ile bana örnek olan İç Hastalıkları A.D. öğretim üyesi hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet AŞIK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal çalışmaları sırasındaki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Hakan TÜRKÖN'e teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca güzel bir uyum içinde çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü sabır ve manevi desteği gösteren sevgili eşim Yıldız'a, beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama, manevi desteğini esirgemeyen kardeşlerime ve aile büyüklerime teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Ogün İrem BİLEN
ÇANAKKALE 2016

ÖZET

Polikistik Over Sendromu Olan Hastalarda Sclerostin ve Dickkopf-1 Düzeylerinin İncelenmesi

Dr. Ogün İrem BİLEN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Temmuz 2016, 51 sayfa

Giriş ve amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda gözlenen en sık endokrinolojik patoloji olup çeşitli sistemleri etkileyen kompleks bir sendromdur. Kemik metabolizmasının PKOS'ta nasıl etkilendiği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olup halen net bir bilgi bulunmamaktadır. Wnt yolu kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayar. Bu yolun inhibitörleri olan sklerostin ve DKK1 ise son yıllarda osteoporoz tedavisinde terapötik bir hedef haline gelmiştir. Bu çalışmamızda PKOS'lularda Scl ve DKK1'in nasıl etkilendiğini göstermeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran, 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 36 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü alındı. Her iki grup demografik, antropometrik, biyokimyasal açıdan ve Scl ve DKK düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: PKOS grubunda klinik hirsutizm (FGS ≥ 8) olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. İki grup arasında Scl ve DKK1 açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. PKOS grubunda BKİ ve BKO kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına karşın aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. PKOS grubunda LH, PRL, testosteron, DHEAS kontrol grubuna göre yüksek, FSH ve östradiol düzeyleri ise düşük olup aralarındaki farklar istatistiki olarak anlamlı değildi.

Sonuç: PKOS'lularda wnt yolunun nasıl etkilendiği konusunda yapılan ilk çalışma olan çalışmamızda PKOS'lularda wnt yolu inhibitörleri olan Scl ve DKK1 düzeylerinin değişmediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, osteoporoz, sklerostin, dickkopf-1

ABSTRACT

Serum Sclerostin and Dickkopf-1 Levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients

Dr. Ogün İrem BİLEN

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Assist. Professor. Dr. Mehmet AŞIK

July 2016, 51 pages

Background and aims: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine pathology in premenopausal women and it is a complex syndrome affecting various systems. Numerous studies have been made about how the PCOS effects on bone metabolism, but currently there is no clear information. Wnt pathway plays important role in the regulation of bone metabolism. The sclerostin(Scl) and DKK1 inhibit this pathway and they has recently become a therapeutic target of osteoporosis. In this study, we aimed to show the Scl and DKK1 levels in women with PCOS.

Methods: This study was conducted in Çanakkale Onsekiz Mart University Endocrinology department. 36 women with PCOS and 35 healthy volunteers were examined in this study. Both groups were compared in terms of respect demographic, anthropometric, biochemical and Scl and DKK levels.

Results: There was no significant difference Scl and DKK1 values between the PCOS group and the healthy volunteers group. The proportion of clinical hirsutism (FGS ≥ 8) in PCOS group were significantly higher than the control group. PCOS group compared to the control group in BMI and WHR were found to be high, although the difference is not statistically significant. In PCOS group LH, prolactin, testosterone and DHEAS levels were higher than the control group, the difference was not statistically significant. FSH and estradiol values were lower than controls in the PCOS group, but were not statistically significant.

Conclusions: In women with PCOS, the wnt pathway inhibitors which Scl and DKK1 levels were found to be similar to healthy volunteers. This is the first study on this subject.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Osteoprosis, Sclerostin, Dickkopf-1

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Polikistik over sendromu	
2.1.1.Patogenez.....	4
2.1.1.1. Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları.....	4
2.1.1.2. Steroid Üretimindeki Değişiklikler.....	5
2.1.1.3. İnsülin Etki ve Salınım Bozuklukları.....	7
2.1.1.4. Genetik Faktörler.....	7
2.1.1.5. İnflamasyon.....	7
2.1.2. Klinik.....	7
2.1.2.1 Hiperandrojenizm.....	8
2.1.2.2 Metabolik Değişiklikler.....	9
2.1.2.2.1 Obezite.....	9
2.1.2.2.2. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz toleransı ve Tip 2 Diyabet.....	9
2.1.2.2.3. Dislipidemi.....	10
2.1.2.2.4. İnfertilite.....	10
2.1.3.PKOS'un diğer sistemlere etkisi.....	10
2.1.3.1 Kardiyovasküler Hastalık Riski.....	10
2.1.3.2 PKOS ve Kemik Metabolizması.....	11
2.1.4. Tanı.....	17
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.6. Tedavi.....	20

2.2. Wnt Yolu ve Kemik Metabolizması.....	21
2.2.1. SCL ve DKK1'in etki mekanizması.....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1.Çalışma grubunun seçimi.....	27
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	27
3.2. Kontrol grubunun seçimi.....	27
3.3. Biyokimyasal ölçümler.....	28
3.4. Sklerostin ve DKK1 çalışma yöntemi.....	29
3.5. İstatistiksel analiz.....	29
4.SONUÇLAR.....	30
5.TARTIŞMA VE ÖZET.....	35
6. KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

ALT:	Alanin aminotransferaz
ASRM:	American Society for Reproductive Medicine
AST :	Aspartat aminotransferaz
BKO:	Bel kalça oranı
BMP:	Bone morphogenetic protein
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT:	Dihidrotestosteron
Dkk-1:	Dickkopf-ilişkili protein-1
DM:	Diyabetes Mellitus
E2:	Östradiol
ESHRE:	European Society for Human Reproduction and Embryology
FGS :	Ferriman-Gallwey skoru
FSH:	Folikül stimulan hormon
GnRH:	Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL:	İnterlökin
KMD:	Kemik mineral dansitometri
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
KO:	Knockout
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH :	Luteinizan hormon
LRP:	Lipoprotein receptor-related protein
NIH:	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
OP:	Osteoporoz
PAI:	Plazminojen aktivatör inhibitör
PKOS:	Polikistik over sendromu
PRL:	Prolaktin
PTH:	Parathormon
RANKL:	Receptor activator of nuclear factor-κB ligand

SCL:	Sklerostin
SHBG:	Seks steroid hormon bağlayıcı globulin
TG:	Trigliserid
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TSH:	Tiroid stimulan hormon
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WBC:	Lökosit sayısı
Wnt:	Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. PKOS ile kemik metabolizması arasındaki ilişkinin incelendiği bazı çalışmalar.....	16
Tablo 2.2. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 4.1. PKOS grubu ile kontrol grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümler açısından karşılaştırılması.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Steroid biyosentez yolu.....	6
Şekil 2.2. SCL ve DKK1'in hücre yüzeyindeki etki mekanizması.....	23
Şekil 4.1. PKOS grubu ve kontrol grubunun Scl açısından karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.2. PKOS grubu ve kontrol grubunun DKK1 açısından karşılaştırılması.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve insülin direnci ile karakterize, etiyojisi, patogenezi ve tanı kriterleri hala tartışmalı olan kompleks bir sendromdur. PKOS tanısı bir dışlama tanısı olup, tanı konabilmesi için öncelikle benzer klinik ve biyokimyasal anormallikleri yapabilecek diğer tüm etiyojistik sebepler dışlanmalıdır. Hastalığın patofizyolojik gelişiminde gonadotropin salınımındaki değişiklikler, steroid yapımındaki bozukluklar, insülin salınımı ve insülinin doku düzeyinde etki bozuklukları ile birlikte, çevresel ve genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

PKOS, daha erken yaşlarda menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, infertilite, obezite, dislipidemi gibi sorunlara neden olurken, ileri yaşlarda gebelik komplikasyonları, yaşam kalitesinde bozulma, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskinde artış gibi problemlere neden olabilir (1,2).

PKOS'un kemik metabolizmasını ne yönde ve nasıl etkilediği konusu tam netlik kazanmamıştır. PKOS'ta kemik metabolizmasını da etkilemesi muhtemel birçok hormonal değişiklik ve vücut kompozisyon değişikliği olmaktadır. PKOS'lu hastalarda kemik mineral yoğunluğunun (KMY) arttığını gösteren (BKI yüksek ve/veya hiperandrojenemisi olan PKOS'lularda KMY'nin arttığı gösterilmiştir) (3,4), KMY'nin aynı kaldığını (5-7) ve KMY'nin düştüğünü (zayıf PKOS'lular ve amenoreik PKOS'lularda) gösteren çalışmalar (8,9) mevcuttur. Başka bir çalışmada ise vücut ağırlığı zayıf veya normal olan PKOS'lularda KMY anlamlı düşük saptanırken, kilolu veya obez PKOS'lularda KMY'nin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (10). Bu çalışmalar genellikle düşük hasta sayısı ile yapılmış olup, kilo, BKİ, hiperandrojeneminin derecesi, PKOS'un başlama yaşı, amenore olup olmaması gibi kemik metabolizmasını etkileyen değişkenler açısından uygun karşılaştırmalar yapılmamıştır. Bu çalışmalara göre genel kabul gören bilgi; PKOS'lularda hiperandrojenizm, obezite ve hiperinsülinemi osteoporozdan korurken, amenore, kortizol artışı, tip 2 DM riskindeki artış, hipovitaminoz D ve büyüme hormonundaki düşüş KMY'de düşüşe neden olmaktadır. Birbirine çelişen çalışmalar da

düşünüldüğünde halen PKOS'un kemik metabolizmasına net etkisi kesin olarak bilinmemektedir.

Kemik metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda yeni kanıtlar göstermiştir ki *Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site* (Wnt) yolu, kemik kütlesinin belirlenmesinde merkezi bir role sahiptir. *Low density lipoprotein* (LDL) *receptor-related protein 5* (LPR5), Wnt ligand ailesi üyelerine koreseptör görevi yapar. Wnt aktivasyonu ve sonrasında tetiklenen yollar, gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonu yaparak osteoblastik aktiviteyi artırır (12). Çalışmalardan elde edilen bulgular, Wnt sinyalindeki genetik varyasyonların osteoporozun patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (13). Sklerostin (SCL) ve Dickkopf-ilişkili protein-1 (DKK1) gibi Wnt inhibitörleri, LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin Wnt'ler ile ilişkisini inhibe eder. Scl ve DKK1'in aşırı eksprese edildiği mutasyonlarda osteoporoz geliştiği gösterilmiştir. Scl ve DKK1'in özgün antikorlarla ve inhibitörlerle baskılanması ise osteoporozdan koruyucu ve kemik yapımını artırıcı yönde etki yapmaktadır (14).

Bir çok metabolik yolu etkileyen ve kemik üzerindeki etkileri hala tartışmalı olan PKOS'un, kemik metabolizmasında önemli yere sahip olan Wnt yolunu nasıl etkilediği konusunda henüz literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda Scl ve DKK1 düzeylerinin nasıl değiştiğini ve bu şekilde PKOS'un Wnt yolu ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerini aydınlatmaya yönelik yeni bir bilgi sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu; amenore, hirsutizm ve obezite ile beraber bilateral polikistik overlerin olması şeklinde tarif edilen, klinikte çoğunlukla adet düzeninde bozukluklar (oligo-amenore), hiperandrojenizm semptomları (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, ciltte yağlanma) ve infertilite ile kendini gösteren bir sendromdur (15, 16.). PKOS yaşam kalitesini kötü yönde etkilemesinin yanında kardiyovasküler ve metabolik risk artış ile de ilişkilidir (17).

İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal'ın yedi kişilik bir hasta serisiyle, polikistik büyük overler, hirsutizm ve amenore karakteristik belirtiler topluluğu olarak tanımlanmıştır (18). Overlerinde polikistikleri olan kadınlarda idrarda luteinizan hormon (LH) düzeylerinin yükseldiğini 1958'de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester göstermişlerdir. PKOS'ta LH ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde LH lehine artış olması 1980'li yıllarda saptanmıştır (19). Hirsutizm ve anovülasyonun en sık nedeni PKOS olup, reproduktif çağıdaki kadınların %5-10 kadarında PKOS bulunmaktadır (20). PKOS'lularda obezite, insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı belirgin artmıştır (21). Polikistik over'in görüntüleme metodu olarak ultrasonografik (USG) tanımlaması ilk kez 1981'de Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg tarafından yapıldı (22). 1989 yılında yapılan bir çalışmada, oligomenore olan kadınlarda %75, amenore ile başvuran kadınlarda %30 oranında polikistik overler ultrasonografide gözlenmiştir (23). PKOS'u olan kadınlarda %60 oranında hirsutizm saptanırken, %90 oranında yüksek LH düzeyi ya da serum androjen değerlerinde artış gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, oligomenore ile başvuran kadınların %90 kadarında, amenore ile prezente olanların %37'sinde, anovulatuvar infertilitesi olan kadınların %73'ünde PKOS varlığı gösterilmiştir (24). 1994 yılındaki bir çalışmada ise hirsutizmi mevcut olan, fakat adet düzensizliği bulunmayan 350 kadının yarısında USG'de polikistik over gösterilmiştir (25). Diğer yandan klinik hiperandrojenizmi (hirsutizm gibi) ve adet düzensizliği olmaksızın yalnızca biyokimyasal androjen yüksekliği olan kadınlarda da ultrasonografide polikistik overler çoğunlukla gözlenmektedir (26, 27). Hiçbir şikayeti olmayan gönüllülerde yapılan bir çalışmada, USG'de polikistik overler olduğu kadınların %22 kadarında gösterilmiş. USG görüntülemesinde polikistik over gözlenen kadınların

%75 kadarında adetlerinin düzensiz olduğu, overleri normal bulunanların ise sadece %1'inde adet düzensizliği saptanmıştır. Aynı çalışmada USG görüntülemesinde polikistik over saptanmış kadınların %94 kadarında, PKOS varlığına işaret eden en az bir semptom veya bulgu saptanmıştır (28). Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin ışığında PKOS'un, reproduktif çağıdaki kadınlardaki en sık görülen endokrinolojik bozukluk olduğu söylenebilir. PKOS'lularda kronik hiperandrojenemi ve anovulasyon aile öyküsü pozitifliği sıklığı artmıştır. Bu nedenle PKOS'un etiyojisi henüz tam olarak bilinmese de çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimiyle meydana gelen kompleks bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (17).

2.1.1. Patogenez

PKOS patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın ortaya çıkışını birçok faktör etkilemektedir. Heredite ve çevresel etkenlerin hastalığın gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Hipofizden gonadotrop hormonların salınımındaki birtakım değişiklikler, steroid üretim bozuklukları, insülin sekresyonu ve etki bozuklukları, genetik faktörler ön plana çıkmaktadır (29, 30).

2.1.1.1. Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları

Normal ovulatuvar siklusun gerçekleşebilmesi için hipotalamik, pituitar ve overyen hormonların belli bir denge içinde çalışması gerekmektedir. Hipotalamusta pulsatil gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgısı ön hipofizden pulsatil şekilde FSH ve LH sekresyonuna sebebiyet vermektedir. Menstrüel siklusun başlangıcında FSH'ın LH'a göre baskın olması folikül gelişim için şarttır (30). FSH etkisiyle folikül uyarılmakta, granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin sayısını artırmakta ve aromataz enzimi stimüle olmaktadır. Orta ve geç foliküler fazda, GnRH'ın pulsatile sıklığının artması nedeniyle LH salınımı artar. FSH düzeylerinde ise, östradiol (E2) artışı ve inhibin B etkisiyle foliküler fazın geç döneminde düşüş görülmektedir. Ovülasyon sonrasında korpus luteumun gelişmesi sonucu plazma progesteron düzeyleri yükselmektedir (31).

PKOS'ta hipotalamus-pituitar-over ekseninde bazı bozukluklar oluşmaktadır. LH pulsatil salgısının sıklığı ve amplitüdü artmakta, dolayısı ile serum LH düzeyleri yükselmektedir. LH salınım dinamiğindeki bu değişime GnRH pulsasyon sıklığındaki artış, GnRH'ye hipofizer cevabın artışı ve östrojen seviyelerindeki yüksekliğin

sebebiyet verdiği düşünölmektedir (32, 33). PKOS'lu hastalarda LH'nin yerine FSH düzeylerinin, erken foliköler fazda ciddi düşük olduğu gösterilmiştir (34). FSH seviyesindeki erken foliköler dönemdeki bu azalmanın sebebi kesin anlaşılamamış olup, karşılanmamış östrojen seviyelerinin sürekli yüksek olmasının negatif feed-back etkisi, GnRH pulsatil salgı sıklığı artışının LH-β gen ekspresyonunu FSH-β gen ekspresyonundan daha çok artırması, düşünölen muhtemel mekanizmalardır (35). LH salınımdaki artışın sebebinin PKOS'lularda gözlenen insülin ve/veya insülin-benzeri growth faktör-1 (IGF-1) artışı olduğu düşünölen diğer bir mekanizmadır (36).

2.1.1.2. Steroid Üretimindeki Değişiklikler

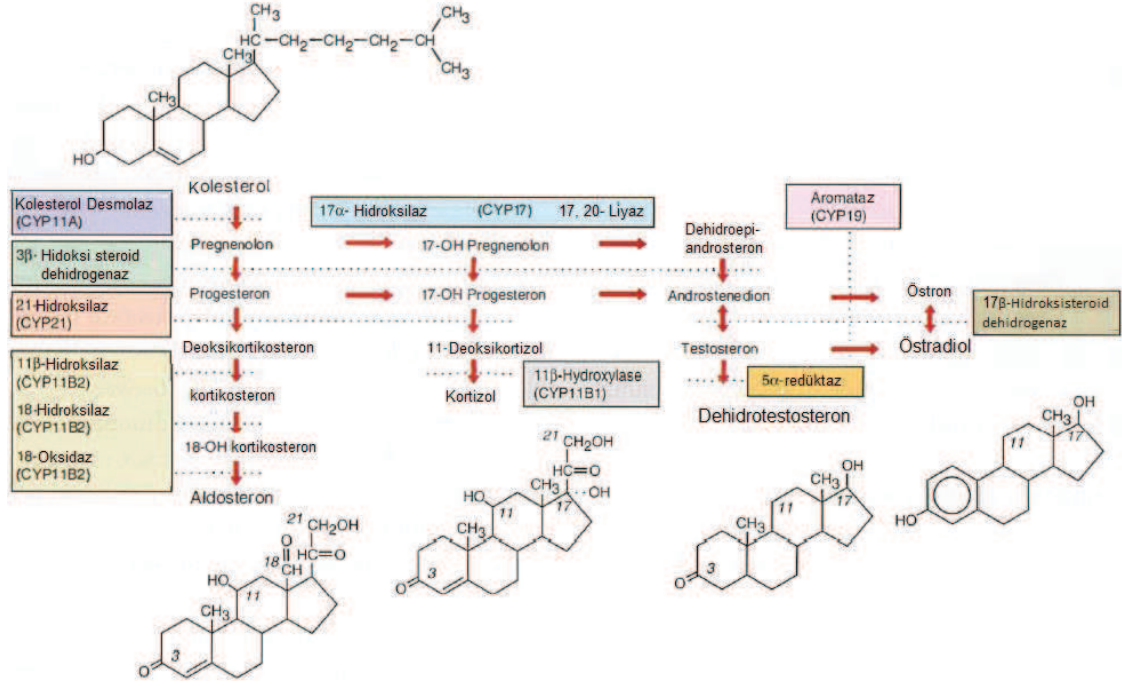
PKOS'lularda over ve sürrenal bezden steroid sentezinde birçok değişiklik olduğu gösterilmiştir. Testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-hidroksiprogesteron ve östrojen seviyeleri yükselmiştir (17).

Normalde LH etkisiyle teka hücrelerinde testosteron ve androstenedion üretilmekte ve bu hormonlar da granüloza hücresinde aromataz etkisi ile estradiol ve estrona çevirilmektedir (Şekil 2.1). Aromataz aktivitesi FSH ile ayarlanmaktadır (37). PKOS'da gerek over gerekse sürrenal glandda steroid sentezinde bazı değişimler olduğu gösterilmiştir. LH seviyelerindeki artış overlerde steroid yapımını androjen sentezinin artışı şeklinde etkilemekte olup androjen artışı ise folikölün gelişimini bozmaktadır (38).

Birçok hormon androjen sentezi regölasyonuna etki etmektedir. Androjen ve östrojenler LH'nin etkisini tam ters yönde etkiliyorken, IGF ise pozitif yönde etkilemektedir. İnsülin hem kendi reseptörleri hem de IGF reseptörleri aracılığı ile LH ile stimüle olan androjen sentezini artırır (21). İnsülin yüksekliğinin normale getirilmesi, LH düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan androjen seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır. İnhibin, androjenlerin üretimini artırırken androjenler ise inhibin yapımını stimüle ederek bir kısır döngüye neden olmaktadır. İnhibin yüksekliği FSH'yı baskılayıp görece yüksek LH seviyelerine neden olmaktadır (39).

PKOS'lularda sürrenal glandda da androjen sentezi artmakta olup %20–50 kadar hastada gözlenen DHEA-S ve 11β (OH) androstenedion bu durumun bir yansımasıdır (40). Sürrenalde gözlenen androjen sentez artışının PKOS'un patogenezeine katkısı tam bilinmemektedir (41).

PKOS gelişmesine eğilimli kişilerin, adrenarşi abartılı şekilde (Ekzajere adrenarşi teorisi) geçirdiği gözlenmektedir (42). Adrenarşi, sürrenal bezden kaynaklanan androjenler olan DHEA ve DHEA-S üretimi sonucu oluşan, pubik ve aksiller kıllanmanın görüldüğü bir evredir. DHEA ve DHEA-S yalnızca sürrenal kaynaklıyken, testosteron ve androstenedion overlerde de üretilmektedir (38).



Şekil 2.1: Steroid biyosentez yolu. Progesteron ve mineralokortikoidler (aldosteron), glukokortikoidler (kortizol), androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron) ve östrojenlerin sentezi soldan sağa doğru sıralanmıştır. Her biyokonversiyonu katalize eden enzim aktivite kutucuklara yazılmıştır. Her enzim aktivite için yapılan spesifik sitokrom P450 enzimi parantez içinde yazılmıştır (CYP ve peşinden numarası şeklinde). Kolesterol, aldosteron, kortizol, dihidrotestosteron ve östradiolün yapıları o hormonun moleküler yapısı şekil olarak gösterilmiştir. (12, 43)

2.1.1.3. İnsülin Etki ve Salınım Bozuklukları

PKOS tanısı alan kadınların % 50-60 kadarında insülin direnci olduğu gösterilmiştir (15). İnsülin direnci hem zayıf hem de obezlerde olabilmekle beraber daha şiddetli seviyedeki insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu daha fazla sıklıkla obez kadınlarda gözlenmektedir (17). PKOS'un patogenezinde insülin direnci ve hiperinsülineminin çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

İnsülin fazlalığının birkaç değişik mekanizma ile androjen artışına neden olduğu düşünülmektedir: 1. İnsülinin in vitro şartlarda kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörünün uyarılması yolu ile overden androjen sentezini artırdığı gösterilmiştir (44). İnsülinin insanda 17-alfa hidroksilaz, 17-20 desmolaz enzim sisteminde

(p450c17) uyarılmasına sebep olduğu düşünölmektedir (45). 2. İnsölin düzeylerinin yükselmesi gonadotropinleri etkileyerek (LH artışı) androjen seviyelerini etkileyebileceği düşünölmektedir (46). 3. İnsölinin etkisiyle SHBG düzeyleri azalmakta ve bu şekilde serum serbest androjen seviyesi artmaktadır. Bunun yanında insölin IGF-1'in overdeki reseptörüne bağlanmasını da artırırken, IGF binding protein-1'in karaciğerde üretimini azaltmaktadır (47, 48). IGF-1, overde LH'in androjen yapımını etkisini dolaylı olarak artırmasının yanında, kendisi de bu üretimi direkt olarak stimüle etmektedir (35). PKOS'lu hastalarda p450c17'nin (17 alfa hidroksilaz + 17,20 liyaz) liyaz kısmının aktivitesi artmakta olup, artmış serin fosforilasyonunun insöline duyarlı dokularda bozulmuş insölin etkinliğine neden olduğu düşünölmektedir (39, 45).

2.1.1.4. Genetik Faktörler

PKOS'luların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluk sıklığı artmıştır. Ayrıca PKOS'luların bütün birinci derece yakınlarda insölin direnci ve glukoz dengesinde bozukluk görölme riski artmıştır. PKOS'un kalıtım şekli tam bilinmemekle beraber poligenik bir bozukluk olduğu düşünölmektedir (17).

2.1.1.5.İnflamasyon

PKOS'lu hastalarda hafif derecede kronik bir inflamasyonun olduğu göstermiştir (50). Ratlarda yapılan bir çalışmada, TNF- α 'nın anovulasyona ve insölin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insölin direnci gelişimine sebebiyet verdiği gösterilmiştir (51). IL-6'nın adrenal steroid sentezini ve adrenal androjen yapımını artırabildiği gösterilmiştir (52).

2.1.2. Klinik

PKOS klinik belirtileri çoğunlukla puberte dönemi civarında başlamaktadır. Oligo-amenore ve disfonksiyonel uterus kanaması gibi adet düzensizlikleri, akne, hirsutizm, ciltte yağlanma, androjenik alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. %20 vakada ise mensler düzenli olabilir.

PKOS'un semptom ve bulguları:

Hirsutizm %60-90

Oligomenore %50-90

İnfertilite %55-75

Polikistik over %50-75

Obezite %40-60

Amenore %25-50

Akne %25

Disfonksiyonel uterin kanama %30

Normal menstrüel patern %22

2.1.2.1 Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm PKOS'un tanı sınıflamalarının tümünde yer almaktadır. Hirsutizm PKOS'da en sık ortaya çıkan hiperandrojenizm belirti ve bulgusu olup, kadınlarda normalde terminal kıllanma görülmesi beklenmeyen androjene bağımlı bölgelerde koyu ve kalın kılların aşırı büyümesi şeklinde ifade edilir. Normalde kadınlarda testosteronun %50 kadarı androstenedionun periferik dönüşümünden üretilmektedir. Kalan % 50'lik kısmın yaklaşık yarısı sürrenal bez (% 25) ve diğer yarısı overler (% 25) tarafından sentez edilmekte olup, siklus ortasında overdeki üretim %10-15 artmaktadır. DHEA-S'in neredeyse tamamı, DHEA'nın büyük çoğunluğu sürrenal glandda üretilmektedir. Androjenlerin %80 kadarlık kısmı seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'e, %19 kadarı albumine bağlanır. %1'i ise serbest olarak bulunur. Dolaşımda bulunan major androjen testosteron olup, dihidrotestosteron (DHT), kıl folikülleri ve derideki çoğu duyarlı dokuda asıl etkin androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümle oluşmakta olup % 75'i direkt doku sekresyonu ile sağlanmaktadır (53).

Kadınlarda hirsutizmin sebebi anovülasyon ve overlerin aşırı androjen üretimidir. Hirsutizmli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış

oluşmaktadır. IGF-1'in 5-alfa redüktaz aktivitesini artırıcı etkisi olması nedeniyle insülin direnci varlığında hirsutizm şiddetlenmektedir. Hirsutizmin derecesi Ferriman-Gallwey skorlama (FGS) sistemi ile değerlendirilir. FGS'nun değerlendirilmesi için üst dudak, alt çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puan verilerek skorlanır. Toplam skorun 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenizmin bulgusu olarak hirsutizm PKOS'luların %70'inde gözlenirken, akne, ciltte yağlanma ve erkek tipi saç dökülmesi daha az oranda görülür. Fizik muayenede akantozis nigrikans ve nadiren virilizasyon bulguları (maskülinizasyon, temporal saç dökülmesi, kliteromegali) görülebilir. PKOS'luların %50 kadarında çoğunlukla santral olan bir obezite görülür (15, 29, 53, 54).

2.1.2.2 Metabolik Değişiklikler

Obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM gelişimi, lipid metabolizması bozuklukları ve kardiyovasküler komplikasyon riskinde artış nedeniyle PKOS'un metabolik bir hastalık olduğu da kabul edilmektedir.

2.1.2.2.1 Obezite

PKOS'lu kadınların yarısından fazlasında obezite görülmektedir (17). PKOS'lu kadınlarda android tip (santral) obezite sık görülmektedir ve santral obezite kardiyovasküler risk artışı için tek başına obeziteden daha önemli bir faktördür (78). Santral obezitede karın duvarı ve visseral yağ dokusunda artış olup, bu yağ dokusu insüline dirençli olduğundan hiperinsülinemi, glukoz tolerans bozukluğu, Tip 2 DM ve androjen yapımında artışa neden olmaktadır. Hiperandrojenemi durumunda ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyi azaldığından serbest testosteron ve estradiol düzeyleri yükselmektedir (55). Obezlerde LH, DHEAS, IGF-1 ve HDL kolesterol seviyeleri daha düşük iken LDL kolesterol seviyeleri daha yüksektir. (29).

2.1.2.2.2. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz toleransı ve Tip 2 DM

PKOS'luların yaklaşık yarısında insülin aracılı reseptör otofosforilasyonunda veya sinyal mekanizmalarında bozukluklar olduğu gösterilmiştir. İnsüline duyarlılığın azalması ile birlikte pankreatik hücrelerde insülin salgılanması da bozulmaktadır. Bu nedenle özellikle obez PKOS'lularda %30-40 kadar vakada bozulmuş glukoz

toleransı gözlenmekte olup bunların da %10 kadarında kırklı yaşlarda diyabet gelişmektedir (37). Bir çalışmada PKOS'lu zayıf kadınlarda %8, PKOS'lu obez kadınlarda %11 oranında glukoz tolerans bozukluğu olduğunu gösterilmiştir. PKOS'lularda hastalığın başlangıcında normal glukoz toleransı görülmesine karşın sonraki takiplerinde yılda %3 kadar bir artışla bozulmuş glukoz toleransı veya diyabete gidiş gözlenmiştir (56). PKOS'lu kadınların gebe kaldıklarında gestasyonel diyabete daha eğilimli oldukları gösterilmiştir.

2.1.2.2.3. Dislipidemi

PKOS'lularda trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinin arttığı ve HDL-kolesterol seviyelerinin ise azaldığı yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Dislipideminin şiddeti insülin direncinin düzeyi ile korele olduğu da gözlenmiştir (15).

2.1.2.2.4. İnfertilite

Anovülasyon, PKOS'lularda infertiliteye neden olan ana nedendir. LH yüksekliği anovülasyona sebep olmasının yanında bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıplarına neden olmaktadır (57, 58). Ovülasyon indüksiyonunda tedavinin etkinliğini artırmak için kilo verme önerilirken, kilo veremeyen hastalarda ise ovülasyon indüksiyonu sırasında insülin yüksekliğini düşüren akut bir diyet kısıtlaması tedavinin etkinliğini artırabilmektedir (59- 63).

2.1.3. PKOS'un diğer sistemlere etkisi

PKOS metabolik bir bozukluk olup birçok sistemi etkileyebilmektedir.

2.1.3.1 Kardiyovasküler Hastalık Riski

Obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri PKOS'lularda sıkça görülürken, bu risk faktörlerine sahip PKOS'lularda her bir risk faktörünün ayrı ayrı kardiyovasküler risklerinin toplamından daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıdıkları bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Reprodüktif çağda adet düzensizlikleri olanlarda, gelecekte kardiyovasküler hastalık görülme riskinin belirgin olarak artmış olduğu gösterilmiştir (64, 65, 66).

PKOS'lularda hipertansiyonun daha fazla görüldüğü saptanmıştır (67). Hiperinsülinemi fibrinolizi baskılamak, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) düzeyini yükselterek tromboza eğilim oluşturur. İnsülin direncini azaltan ilaçların kullanılması ile hiperinsülineminin azaltılması halinde PAI-1 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (68, 69). Uyku apnesi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olup PKOS'larda VKİ'den bağımsız şekilde daha yüksek bir sıklıkla gözlemlendiği gösterilmiştir (70). PKOS'lularda ortalama karotis intima media kalınlığı, kontrollere göre belirgin yüksek saptanmıştır (71). PKOS hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu ile testosteron düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir (72).

2.1.3.2 PKOS ve Kemik Metabolizması

PKOS'lularda normal veya hızlanmış kemik mineralizasyonu ile androjen düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Östrojen seviyesinin hafif düşüklüğüne karşın hiperandrojeneminin etkisi ile kemik kütlesi korunmaktadır. PKOS ve hirsutizmi olan adet düzensizliği olmayan kadınlarda kemik dansitesinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Yeterli östrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yapmaktadır (5).

Geç adolesan çağ ile 30'lu yaşların ilk yılları arasındaki dönem boyunca pik kemik kütlesine ulaşmaya çalışılır. Bu kritik dönemde oluşan menstrüel bozukluklar ulaşılacak pik kemik kütlesini etkileyebilir (Bailey ve ark.1999).

PKOS'lularda kemik metabolizmasının ne yönde etkilendiği konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Kemik dansitesinin azaldığı, değişmediği veya artırdığını gösteren çalışmalar vardır.

1989 yılında yapılan bir çalışmada oligomenore, hirsutizm ve hiperandrojenizmi olan 32 hasta KMY açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup hiperandrojenizmi olan grupta belirgin östrojen düşüklüğü olmasına karşın kemik kütleleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (5).

1998 yılında Adami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51 PKOS'lu (östrojenler normal, androjenler yüksek, amenore mevcut), 24 idiopatik hirsutizmi (östrojenler normal, androjenler yüksek, ovulasyon normal), 26 hipotalamik amenoreli (östrojenler düşük, androjenler düşük, anovulasyon var) hasta ve 35 sağlıklı kadın KMY, kemik döngüsü belirteçleri ve endokrin profilleri açısından değerlendirilmiştir. Hipotalamik amenoreli hastalarda diğer gruplara göre KMY belirgin düşük, kemik

döngüsü belirteçleri ise belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Amenoreik PKOS'lu hastalarda KMY, amenoresi olmayan PKOS'lulara ve idiopatik hirsutizmilere göre belirgin düşük bulunmuştur. Tüm PKOS hastalarında KMY ile serum androjen seviyeleri (androstenedion ve serbest testosteron) pozitif korele olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PKOS'un kemik üzerindeki zararlı etkilerinin androjen yüksekliği ile dengelendiği sonucuna ulaşılmıştır (6).

1999 yılında yapılan bir çalışmada ise PKOS'lu zayıf kadınlarla kontrol grubu KMY ve vücut yağ dağılımları açısından karşılaştırılmıştır. Zayıf PKOS'lularda kontrol grubuna göre belirgin androjen fazlalığı olmasına karşın, iki grup arasında total vücut KMY açısından fark bulunmamıştır (7).

2001 yılında Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS'lu hastalarda hiperinsülineminin KMY üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 28 PKOS'lu amenoreik hasta, 11 başka nedenlere bağlı amenoreik hasta ve 15 normal adet düzeni olan sağlıklı kadın olmak üzere toplam 54 kişi alınmıştır. PKOS'lu grupta KMY düzeyleri başka nedenlere bağlı amenoresi olan gruba göre belirgin yüksek iken sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Östrojen eksikliği pre ve postmenopozal kadınlarda osteoporozun en önemli nedenidir. Amenoreik hastalar sağlıklılara göre daha düşük KMY'ye sahiptir. PKOS'ta ise KMY düşüklüğü diğer amenore sebeplerine göre daha hafiftir. Diğer bazı çalışmalar göstermiştir ki, PKOS'ta osteoporozdan koruyucu faktörler obezite, hiperandrojenemi ve östradiol yüksekliğidir. Bu çalışmada ise PKOS'lularda insülin direncinin ve hiperinsülineminin osteoporozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci non-obez PKOS'lularda da osteoporozdan koruyucudur (8).

2001 yılında yapılan bir çalışmada 10 adet vücut ağırlığı zayıf PKOS'lu hasta ile 10 sağlıklı kadın, vücut yapısı, vücut yağ dağılımı ve kemik dansitesi açısından karşılaştırılmıştır. PKOS'luların boy ve kiloları benzer olsa da total vücut yağının daha fazla olduğu ve vücut yağ dağılımının üst vücut bölgelerinde daha fazla olduğu ve kontrol grubuyla anlamlı fark olduğu görülmüştür. Total kemik kütlesi zayıf PKOS'lularda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düşük olarak saptanmıştır. KMY ise, zayıf PKOS'lularda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına karşın istatistiki anlamlı fark saptanamamıştır (9).

2014 yılında yapılan bir çalışmada ise 69 PKOS'lu kadın ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve PKOS'lu grupta KMY belirgin düşük saptanmıştır. Ayrıca

PKOS'lu hastalarda KMY'nin insülin düzeyi ve HOMA-IR ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir. Hastalar kilosuna normal PKOS'lular, kilolu/obez PKOS'lular ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Normal kilolu PKOS grubunda kontrol grubuna göre KMY'nin anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Kilolu/obez PKOS'lularda ise normal kilolu PKOS'lular ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KMY açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Obez PKOS'lularda hirsutizm ile KMY arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. PKOS'lularda KMY'nin insülin düzeyi ve HOMA-IR ile korele olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada PKOS'luların daha yüksek testosteron seviyeleri olduğu, fakat bu yüksek değerlerin KMY ile korele olmadığı saptanmıştır. Kilolu PKOS'lulardan hirsutizmi olanlarda KMY değerleri daha düşük olup önceki çalışmalarla çelişmektedir (10).

1992 yılında Di Carlo ve arkadaşlarının yaklaşık 600 hasta ile yaptığı bir çalışmada amenoreik PKOS'lu hastalarla amenoreik olup PKOS'u olmayan hastalar karşılaştırılmış ve amenoreik PKOS'lu hastaların kemik mineral yoğunluğunun (KMY) amenoreik olup PKOS'u olmayan hastalara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (3).

1997 yılında yapılan bir çalışmada ise hirsutizmi olan hastalarla (n=32) hirsutizmi olmayan hastalar KMY açısından karşılaştırılmış olup hirsutizmi olanlarda KMY'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (4).

2016 yılında yayınlanan retrospektif bir kohort çalışmasında 19.199 PKOS'lu hastanın olduğu toplam 76.682 kadın değerlendirilmiştir. PKOS'luların incinme ve burkulma gibi spor ilişkili travmalara anlamlı olarak daha fazla maruz kaldığı gözlenmiştir. Buna rağmen PKOS'lularda kırık öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. PKOS'lularda obezite, DM, dislipidemi oranı kontrole göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastalar ilk tanı yaşı <30 yaş ve >30 yaş olarak iki gruba ayrıldığında, osteoporoz riskindeki düşüş ilk tanı yaşı <30 yaş olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu durum hiperandrojenizmin kemik kütlelerinde artışın olduğu genç yaşlara denk gelmesi nedeniyle pik kemik kütlelerinde artışa neden olmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada BKİ 25'in altında olan PKOS'lularda kırık riskindeki azalma kilosuna göre daha yüksek olanlara göre bir miktar daha fazla olsa da aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Klasik bilgi obezitenin özellikle postmenopozal dönemde periferik östrojen yapımının artırmasının ve kemikler üzerine yük binmesinin osteoporozdan koruduğu şeklindedir. Büyük kohort

çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde düşük BKİ'nin kırık riskini güçlü şekilde arttırdığı, obezitenin ise kırık riskini az bir miktar azalttığı anlaşılmaktadır (119). Premenopozal kadınlarda abdominal obezitenin azalmış kemik yapım hızı, düşük trabeküler kemik volümü ve artmış kortikal incelmeye neden olduğu gösterilmiştir (120). Hem obez hem normal kilolu PKOS'lularda santral obezite sık görülür (121). PKOS'lularda santral obezite ve insülin rezistansı, interlökin ve kemokin sekresyonunda artış ve adiponektin seviyelerindeki düşüş ile ilişkili olabilir (122, 123). Bu çalışmadaki bulgular, PKOS'lularda düşük büyüme hormonu seviyeleri ve artmış kortizol seviyeleri ile ilişkili olarak gelişen santral obezitenin (124-126) kemik üzerindeki potansiyel kötü etkilerinin bu yaş grubunda kemik gücünde önemli derecede bir azalma yapmadığını göstermiştir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalardan yüksek testosteron seviyesine sahip olanlarda kırık riski kontrol grubuna göre anlamlı düşük, normal testosteron seviyesi olan PKOS'lularda ise kırık riski kontrol grubuna göre düşük fakat istatistiki olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda testosteron seviyesi normal ve yüksek hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise kırık riski açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Kırık riskinin PKOS'lularda daha az saptanmasının PKOS'luların daha az fiziksel aktivite yapmalarına ve dolayısıyla daha az travmaya maruz kalmalarına bağlı olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya atılsa da, bu çalışmalar az sayıda hastayla yapılmış ve birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir (127,128). Bu çalışmada ise PKOS'luların spor aktivitesine bağlı incinme ve burkulma gibi yaralanmalarla hastaneye daha fazla başvurduğu saptanmıştır. Bu durum PKOS'luların en azından kontrol grubu kadar fiziksel aktivite yaptığının indirekt bir göstergesidir.




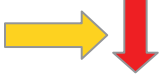




Özetle adı geçen çalışmada PKOS'lularda kırık riskinin önemli derecede düşük olduğu ve bu düşüşün özellikle apendiküler (ekstremiteler) iskelette belirgin olduğu gösterildi. PKOS başlangıç yaşı düşük olanlarda, kırık riski düşüşünün daha fazla olması, PKOS'un iskelet üstündeki etkilerinin pik kemik kütlesine henüz ulaşmayan kadınlarda daha belirgin olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada veriler, hastanelerin veritabanından bilgilerin alınarak elde edildiği için bazı hastaların bilgilerinin eksik kalması, hastaların fiziksel aktivitelerinin direkt olarak sorgulanamaması ve KMY ölçümlerinin yapılmaması çalışmanın eksik yönleridir (11).

Yapılan çalışmalar, PKOS'un çeşitli mekanizmalarla kemik yapımını etkilediğini düşündürmüştür. PKOS'lularda normal kadınlara göre daha düşük 17-beta östradiol

seviyeleri olması kemik üzerine negatif etki yaptığını düşündürse de PKOS'taki diğer bazı değişiklikler aksine kemik üzerine olumlu etki yapar. PKOS'ta artmış olan testosteron ve androstenedion gibi androjenler gerek direkt kemikteki reseptörlerini etkileyerek, gerekse periferik dokularda 17 beta östradiol ve östron'a dönüşerek kemik yapımını artırır (129). PKOS'un patofizyolojisinde önemli yeri olan hiperinsülineminin de osteoblastlara direkt stimülan etkiyle KMY üzerine olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca hiperinsülinemi seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve İnsülin-like growth faktör (IGF)-bağlayıcı globulin (IGFBP) seviyelerini azaltarak kemikler de dahil, hedef organlarda sex steroidlerinin ve IGF'lerin etkisini artırır (130-134).

PKOS'lularda kemik kütlesinin belirlenmesinde birden çok faktörün rol oynadığı anlaşılmaktadır. BKİ, hiperandrojenizmin derecesi, östrojen düzeyleri, hiperinsülinemi, adet düzensizliğinin olması bu faktörlerden bazılarıdır. PKOS'lularda hiperandrojenizm, obezite ve hiperinsülinemi osteoporozdan korurken, amenore, kortizol artışı, tip 2 DM riskindeki artış, hipovitaminoz D ve büyüme hormonundaki düşüş KMY'de düşüğe neden olmaktadır. Hiperandrojenemi ve artmış insülin düzeyleri (osteoblastik aktiviteyi direkt uyararak veya SHBG düzeylerini veya İGF bağlayıcı proteinlerin düzeylerini etkileyerek) PKOS'lularda KMY üzerine pozitif etki yapar (Dixon ve ark. 1989; Zborowski ve ark. 2000, Douchi ve ark. 2001, Cresswell ve ark. 2003). PKOS'lularda sağlıklı gönüllülere göre östrojen düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Gulekli ve ark. 1993). Östradiol seviyelerinin zayıf PKOS'lularda obez PKOS'lulara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. PKOS'luların kemik kalitesi ve kemik gücünün sağlıklı kontrollere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hafif hipoöstrojenemi ile birlikte hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi varlığının oligomenorenin kemik üstündeki negatif etkilerini karşıladığı ve kemik kalitesinin sağlıklı gönüllülerle eşit veya yüksek olduğu gösterilmiştir (73) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: PKOS ile kemik metabolizması arasındaki ilişkinin incelendiği bazı çalışmalar

Araştırmacılar ve hasta sayısı (n)	Yıl	Sonuçlar	PKOS'un kemiğe etkisi
Dixon ve ark. (n=32)	1989	Hiperandrojenizmi olanlarda östrojen eksikliğine rağmen KMY normal	
Di carlo ve ark. (n=600)	1992	Amenoreik PKOS'lularda amenoreik olup PKOS'u olmayanlara göre KMY yüksek	
Dagogo ve ark. (n=32)	1997	Hirsutizmi olanlarda hirsutizmi olmayanlara göre KMY daha yüksek	
Adami ve ark. (n=101)	1998	PKOS'ta KMY değişmiyor Amenoreik PKOS'lularda ise KMY düşük	
Good ve ark. (n=12)	1999	Zayıf PKOS'lularla kontrol grubunun KMY'si arasında fark yok	
Yüksel ve ark. (n=28)	2001	PKOS'lu amenoreik hastalarda PKOS'u olmayan amenoreiklere göre KMY yüksek, amenoresi ve PKOS'u olmayan kontrollere göre KMY düşük	
Katulski ve ark. (n=69)	2014	PKOS'luların tamamı için KMY belirgin düşük Normal kilolu PKOS'lularda KMY anlamlı düşük Kilolu/obez PKOS'lularda KMY kontrollere fark yok	
Rubin ve ark. (n=19.199)	2016	Retrospektif kohort çalışması PKOS'lularda kırık riski kontrollere göre anlamlı düşük	

Sarı ok PKOS'un kemik üzerine olumlu ya da olumsuz etki yapmadığı, yeşil ok PKOS'un kemiği olumlu etkilediği, kırmızı ok PKOS'un kemiği olumsuz etkilediği anlamındadır (3-8, 10, 11).

2.1.4. Tanı

PKOS için önerilen tanı kriterleri hakkında halen tam bir konsensus sağlanamamıştır. PKOS için ilk kabul edilen tanı kriterleri, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1990'da düzenlediği bir konferansta karara bağlanmıştır (26). 1990 NIH kriterlerine göre, PKOS tanısı koyulabilmesi için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve benzer kliniğe yol açabilecek hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 2.2).

2003 yılında Rotterdam'da yapılan toplantıda European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri revize edilmiştir (69,70). Rotterdam kriterleri, benzer kliniği yapabilecek diğer sebepler ekarte edildikten sonra, oligo-anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi olarak belirlenen üç kriterden en az ikisinin bulunması olarak ifade edilmiştir (Tablo 2.2).

Ultrasonografide overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya over hacminin 10 ml'den fazla olması "Polikistik over" olarak tanımlanmıştır. Kistlerin tek bir overde olması tanı için yeterlidir (70).

En son önerilen geniş katılımlı konsensüs, 2006 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporunda belirlenmiştir (74). Bu konsensusa göre PKOS tanısının konulabilmesi için, benzer kliniğe yol açabilecek diğer hastalıkların (prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu vb.) ekarte edilmesi şartıyla hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi) ve over disfonksiyonunun (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik over) gösterilmesi olarak belirlenmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri *	
1990 NIH tanı kriterleri	1. Kronik anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri	1. Oligo-anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler * Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.
2006 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri	1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi) 2. Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik over)

*Önerilen her üç tanı kriter grubunda da PKOS tanısı koyulabilmesi için öncelikle benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir (75).

Tanı kriterlerine dikkat edilirse PKOS'un klinik özellikleri ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm kliniği, biyokimyasal hiperandrojenemi ve polikistik overler olarak özetlenebilir. Tanı koymadan önce adrenal hiperplazi, ağır insülin direnci sendromları ve androjen üreten tümörler, idiyopatik hirsutizm, Cushing sendromu, oligo-amenoreye neden olan hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi PKOS ile benzer kliniğe yol açabilecek durumların dışlanması gerektiği belirtilmiştir (74).

PKOS'luların klinikte başvuru şekilleri, genelde puberte civarında başlayan adet düzensizlikleri (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm belirti ve bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, erkek tipi saç dökülmesi) ve infertilitedir. Hastaların çoğunda obezite bulunmaktadır. Fizik muayenede nadiren virilizasyon bulguları, akantozis nigrikans saptanabilir. PKOS'luların yaklaşık %20'sinde ise adetler düzenli olabilmektedir (76).

Laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenlerde artış görülür. Total testosteron, serbest testosteron, DHEAS ve androstenedion seviyeleri artmıştır. SHBG düzeyleri düşük olduğundan, serbest östrojen ve testosteron düzeyleri artmıştır. LH düzeyleri ve LH/FSH oranı sıklıkla artmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'luların %50-60'ında gözlenebilir. Özellikle obez kadınlarda bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM görülebilir. Genellikle trigliserid ve LDL-kolesterol yüksek, HDL-kolesterol ise düşüktür (15). PKOS'lu kadınlarda %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde PRL yüksekliği görülebilmektedir (29).

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Adet düzensizliğine ve hiperandrojenizme sebep olabilecek hastalıklar ayırıcı tanıda yer almaktadır. Hızlı gelişen hirsutizm ve virilizm bulguları androjen salgılayan tümörler gibi neoplastik bir sebebi düşündürmelidir. Testosteronun 200 ng/dl, DHEAS 7000 ng/ml üzerinde olması adrenal ya da over kökenli bir tümörün varlığını akla getirmelidir.

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, PKOS ayırıcı tanısına giren diğer bir hastalıktır. 17- α hidroksi progesteron (17- α OHP) seviyesinin erken foliküler fazda 2 ng/ml'nin altında olması hastalığın dışlanmasını sağlar. 17- α OHP düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17- α OHP düzeyinin 10 ng/ml'nin üzerinde olması 21 hidroksilaz eksikliği tanısını koydurur.

Cushing Sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında 1 mg deksametazon supresyon testi ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü ile tarama yapılması gerekmektedir.

Tiroid hastalıkları ve hiperprolaktinemi adet düzensizliğine yol açabileceği için ayırıcı tanıya girmektedir. Hiperandrojenizme yol açan eksojen androjenler, steroidler, progestanlar ve fenitoin gibi ilaçların kullanımı da ayırıcı tanıda yer almalıdır (30).

2.1.6.Tedavi

PKOS'ta adet düzensizliği, infertilite, hiperandrojenizm, uzun süreyle karşılanmamış östrojen yüksekliği nedeniyle endometrium kanser riskinde artış, insülin direnciyle ilgili olarak DM ve kardiyovasküler hastalık riski artışı gibi sonuçlar gözlenmektedir. Tedavide bu komplikasyonların engellenmesi öncelikli hedefdir.

Yaşam tarzı değişikliği ve normal vücut ağırlığına ulaşmak tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminin önlenmesinde ve ovulasyonun sağlanmasında etkilidir (25). Vücut ağırlığında % 5-10 kadar bir azalma santral yağ oranını % 30 azaltarak insülin direncini azaltmakta ve ovulasyonu düzeltmektedir (41).

PKOS'da en sık kullanılan ilaçlar olan OKS'ler, over kaynaklı androjen sentezini baskılayarak ve seks hormon bağlayıcı globulin seviyesini yükselterek dolaşımdaki androjen düzeyini düşürmeleri ve dolayısıyla hirsutizmi de düzelterek düşüncesi ile başlanır. Fakat hastaların az bir kısmı OKS tedavisinden fayda görür. Adet düzensizliğinin düzeltilmesi, doğum kontrolünün sağlanması ve endometriumu koruması ise OKS'lerin diğer bazı faydalı etkileridir. Kronik karşılanmamış östrojene maruz kalma amenore, disfonksiyonel uterin kanama, infertilite ve endometrium kanseri (Ca) riskine neden olmaktadır. Anovulatuvar PKOS'lu hastalarda 20'li yaşlardan önce bile endometrium Ca görülebilmektedir. Bu sebeple PKOS'lularda periyodik olarak endometrium biyopsisi yapılmalıdır. Oral kontraseptifler veya progestin ile uzun süreli tedavi endometrium Ca riskini azaltmaktadır. Hirsutizmi olmayan fakat anovulatuvar ve anormal adet kanamaları olan hastalarda OKS'lere alternatif olarak tek başına progestinler de kullanılabilir. Ciddi hirsutizmi olan veya OKS'lere yanıtız hastalarda spironolakton tedaviye eklenebilir. Spironolakton, adrenal ve over kaynaklı androjen üretimini ve 5 α -redüktazı inhibe ederek androjen düzeylerini düşürür. Spironolakton, OKS'lerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gösterirler. Finasterid ve flutamid gibi diğer antiandrojenik ilaçlar da tedavide kullanılabilir (16). Şiddetli hirsutizmi olan ve OKS'lere yanıt vermeyen hastalarda GnRH agonistleri tedavide kullanılabilir. PKOS'lu kadın gebelik istiyorsa, klomifen sitrat veya rekombinan FSH ile ovulasyonun

indüksiyonu gerekebilir. Yüksek LH seviyeleri nedeniyle PKOS'lu gebelerde spontan abortus riski artmıştır. Bu sebeple ovulasyon indüksiyonundan önce 4-6 hafta süre OKS tedavisi verilerek LH baskılanmalıdır. PKOS'lularda insülin direnci ve hiperinsülineminin hiperandrojenizme sebep olmasından dolayı insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlar özellikle glukoz toleransı bozulmuş olan hastaların tedavisindeki yeri önemlidir. En sık kullanılan insülin direncini azaltıcı ajan metformindir (28).

2.2. Wnt Yolu ve Kemik Metabolizması

Kemik kütlesi, mimarisi, biyomekanik özellikleri ve kemik büyümesi modeling ve remodeling süreçleri ile kontrol edilir. Osteoklastlar kemik yıkımı, osteoblastlar ise kemik yapımı ile ilişkili hücrelerdir. Osteositler ise kemikteki üçüncü hücre tipi olup osteoklastlar ve osteoblastların kemik yıkım ve yapım aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar (77). Bu hücreler arasındaki iletişimin anlaşılması için araştırmalar devam etmektedir. Kemik yıkım ve/veya yapımının regülasyonunun bozulması metabolik kemik hastalıklarına (primer osteoporoz, sekonder osteoporoz, m.myelom..) neden olur.

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucunda kemikte kırılabilirlik artışı ve kolay kırık oluşumuna neden olan bir iskelet hastalığıdır (78). OP dünya nüfusunun artması ve yaşlanması neticesinde giderek artan global bir sağlık sorunudur. ABD'de 50 yaş üzerinde yaklaşık 10 milyon kişide OP mevcuttur ve yılda yaklaşık 1,5 milyon fragilite kırığı vakası olmaktadır. 50 yaş sonrası iki kadından birinde ve beş erkekten birinde hayatlarının kalan kısmında osteoporotik kırık gelişeceği hesaplanmıştır (79).

OP tedavisinde osteoklastları hedefleyerek kemik yıkımını azaltıcı etki gösteren antirezorptif ilaçlar ve osteoblastları hedefleyerek kemik yapımını artıran anabolizan ilaçlar kullanılmaktadır. Antirezorptif ilaçlar östrojen, bisfosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) inhibitörleri ve diğer ilaçlardır (80, 81). Halen kullanılan ilaçlar içinde kemik yapımını artıran tek ilaç parathormondur [hPTH (1-84) ve hPTH(1-34)]. PTH tedavisinin 2 yıldan uzun sürdürülmesinin,

fare deneylerinde osteosarkom riskini artırdığı gösterildiğinden 2 yıldan uzun kullanılamazlar. Bu nedenle kemik yapımını artıran yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yakın zamanlardaki araştırmalarda iskelet metabolizması ile ilişkili anahtar yollar tespit edilmiştir. Bu yollardan *Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site* (Wnt) yolu kemik yapımı ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynar (82-85). Wnt yolunun ko-reseptörleri olan *lipoprotein receptor-related protein* (LRP) 5 ve LRP6 genlerinde fonksiyonunu azaltıcı yönde bir mutasyon olduğunda KMY'nin azaldığı, LRP5 geninde fonksiyonu artırıcı yönde bir mutasyon olduğunda ise KMY'nin arttığı, kemirgenlerde ve insanlarda gösterilmiştir (86-89). Sklerostin(SCL) ve Dickkopf-ilişkili protein-1 (DKK1) gibi Wnt inhibitörleri, LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin Wnt'ler ile ilişkisini inhibe eder. Oysaki salgılanan *Frizzled-related proteins* ve diğer Wnt inhibitörleri (Wnt inhibitör faktör-1gibi) direkt Wnt'ler ve *Frizzled* reseptörler ile etkileşerek, Wnt'lerin LRP5/6'ya bağlanmasını engeller (90).

SCL geninde (SOST) fonksiyonu azaltıcı yönde bir mutasyon olması, kemik kütlesinde artışla karakterize bir bozukluk olan sklerostozise neden olur (91, 92). SOST geninde baskılanma ile giden ve fenotipik olarak sklerostozise benzeyen diğer yüksek kemik kütlesi yapan hastalık Van Buchem hastalığıdır (93). Farelerde SCL veya DKK1'in aşırı salgılanmasının kemik yapımını azaltarak KMY'yi düşürdüğü (94, 99), halbuki SCL delesyonu veya DKK1'in *haploinsufficiency*'si (genin bir kopyasının kaybı) kemik yapımında artış ile KMY'yi yükseltir (95, 100-105).

Yeni kanıtlar Wnt sinyalinin kırık tamirinde de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Farelerde LiCl ile Wnt sinyalinin stimülasyonu (106) veya Wnt3a uygulanması (41) kemik iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir. Tersine, farelerde LRP5 genini *knockout* (KO) ederek Wnt sinyalinin inhibe edilmesi, rekombinant DKK1 uygulanması veya DKK1'in adenoviral artmış ekspresyonu ile kemik iyileşme cevabının bozulduğu gösterilmiştir (106, 107). İnsanlarda kaynamayan kırıklardan elde edilen stromal hücrelerde DKK1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş olup, Wnt inhibisyonunun tam iyileşmeyi engellediğini

düşündürmektedir (108).

2.2.1. SCL ve DKK1'in etki mekanizması:

Wnt sinyali, çok hücreli hayvanlarda vücut planının kurgulanması ve postnatal regülasyonu sağlamak için kanonikal ve nonkanonikal yolları kullanır. Kanonikal Wnt sinyali, ekstrasellüler Wnt ligantları olan hücre yüzeyindeki Frizzled ve LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak intrasellüler beta-katenin aktivasyonu sağlar. Wnt sinyali primitif çok hücreli canlılardan memeli hayvanlara ve insanlara kadar çoğu canlıda bulunur (109). Bir Wnt antagonisti olan DKK1 primitif omurgasız hayvanlarda bile gözlenirken, sklerostin kılçıklı omurgalılara kadar gözlenmez. Bu nedenle sklerostinin iskelet gelişiminde ve sürdürülmesinde daha özgün bir rolü olduğu, DKK1'in ise daha genel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Sklerostin eskiden bone morphogenetic protein (BMP) antagonisti olarak değerlendirilmiş fakat artık Wnt sinyalini düzenlediği anlaşılmıştır. SCL ve DKK1 ekstrasellüler LRP5 ve LRP6 ile kompetitif olarak çeşitli Wnt ligantlarının bu koreseptörlere bağlanmasını engeller.

LRP5'te fonksiyon artırıcı mutasyona bağlı yüksek kemik kütlesi olan hastalarla sklerostozis veya Van Buchem hastalığı olan hastalar arasındaki fenotipik benzerlik, sklerostinin Wnt yolunu etkilediği ve DKK1'in Wnt yolu üzerine davranış olarak analogu olduğunu düşündürmüştür. Bunun üzerine yapılan ilk çalışma bu hipotezi desteklemedi ve sklerostinin BMP-6 aracılı osteogenezisi inhibe ettiğini gösterdi. Bu sebeple sklerostinin BMP üzerinden indirekt olarak Wnt aracılı osteogenezisi inhibe ettiği düşünüldü (110). Sonraki bir çalışma ise SCL'nin osteoblastlarda LRP5 üzerinden Wnt sinyalini direkt inhibe edebildiğini gösterdi (111). SCL'nin LRP5/6'ya bağlandığı gösterildi ve bağlanma bölgesinin epidermal büyüme faktöre benzer şekilde ilk iki beta-pervane olduğu, yüksek kemik kütlesi yapan mutasyonların da LRP5'te olduğu tanımlandı.

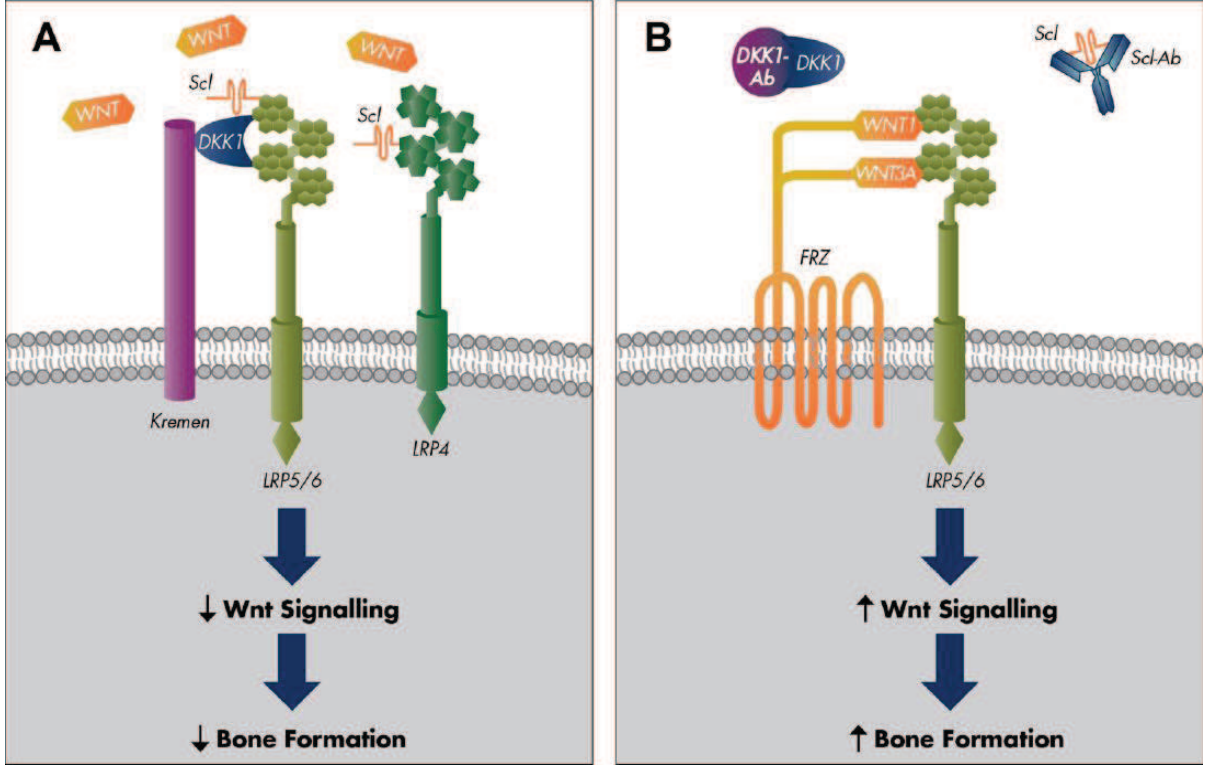
Bulguların çoğu göstermiştir ki, LRP5 mutasyonlarına bağlı yüksek kemik kütlesi sendromları ile SOST genindeki mutasyonlara bağlı gelişen sklerostozis ve Van Buchem hastalığı ortak bir altta yatan mekanizmayı paylaşır.

SCL, sistin bağı içeren protein ailesinin atipik bir üyesidir. Diğer üyelerden farklı olarak, SCL'nin homo veya heterodimer oluşturduğuna dair bir

kanıt yoktur ve oldukça düzensiz amino ve karboksi uçlara sahiptir. SCL'nin merkezi sistin bağı ve üç tane loop bölgesi içerir. Loop 1 ve 3 parmaklı yapıda kıvrımlı beta-tabakalardan oluşur. SCL'nin loop 2 bölgesi ise organize bir yapıda değildir fakat bir ligand veya reseptör ile bağlandığında daha sıkı hale gelir. SCL'nin Wnt sinyalini inhibe etme yeteneğini engelleyen antikorlar loop 2'ye bağlanır. Bu nedenle SCL'nin LRP5/6'ya bağlanması kritiktir.

Yeni çalışmalarda LRP5/6'nın farklı ligand bağlama bölgelerinin olduğu ve dolayısı ile farklı Wnt protein sınıfları ve inhibitörlerinin varlığı saptandı. Wnt1 proteinleri Wnt 1, 2, 6, 7a, 7b, 9a, 9b ve 10b' den oluşur ve LRP5/6'nın beta-propeller 1 bölgesine bağlanır. Wnt3 ise Wnt 3a ve 3b'yi kapsar ve LRP5/6'nın beta-propeller 3 bölgesine bağlanır (Şekil 1). DKK1, LRP5/6'nın beta-propeller 1 ve 3 bölgelerinin her ikisine birden bağlanırken, sklerostin sadece beta-propeller 1'e bağlanır (112-115).

DKK1, hem Wnt1 hem de Wnt2'yi inhibe ederken, SCL sadece Wnt2'yi inhibe eder. Bütün bu bulgular SCL'nin Wnt sinyalinin daha ince bir ayarlayıcısı olduğunu, DKK1'in ise Wnt yolunu daha geniş çapta ve bütünüyle inhibe ettiğini göstermektedir. Bu bulguların kemik biyolojisine önemli yansımaları olmuştur.



Şekil 2.2: SCL ve DKK1'in hücre yüzeyindeki etki mekanizması. A. SCL ve DKK1 LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak Wnt sinyali azaltıp kemik yapımını baskılar. SCL ve DKK1 LRP5/6'nın birinci beta-propeller'ine bağlanarak Wnt sinyalinin Wnt1 sınıfını inhibe eder. DKK1 aynı zamanda LRP5/6'nın üçüncü beta-propeller'ine bağlanarak Wnt sinyalinin Wnt3a sınıfını inhibe eder. DKK1, LRP5 veya 6 ve Kremen reseptörü 1 veya 2 ile üçlü bir kompleks oluşturarak hücre içine geçer. SCL ile LRP4 ve LRP5 veya 6 arasında üçlü bir kompleksin oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. B. SCL-Ab ve DKK1-Ab bu moleküllerin LRP5/6 ile etkileşimini engeller ve böylece Wnt1 ve Wnt3a sınıfı Wnt'lerin sırasıyla birinci ve üçüncü beta-propeller'e bağlanmalarına izin verilmiş olur. Wnt'ler Frizzled (FRZ) reseptörler ve LRP5/6 ile bir kompleks oluşturarak intraselüler bir sinyal oluşturup kemik yapımını artırır. Şekil olarak gösterme amaçlı WNT1 ve 3a aynı anda FRZ reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir, oysa gerçekte bir FRZ reseptörüne sadece bir Wnt molekülü bağlanır (14).

DKK1, aynı zamanda iki üyeli bir protein ailesinin Kremen-1 ve Kremen-2 denen üyelerinden birine bağlanır (116). DKK1'in Kremen proteinlerine bağlanması ile DKK1-Kremen-LRP5/6 üçlü kompleksi oluşur ve kompleksin hücre içine alınmasıyla LRP5/6 hücre yüzeyinden uzaklaştırılmış olur. Kremen moleküllerinin ekstremite ve kemik gelişimindeki önemi bu moleküllerin hedeflenmiş delesyonu olan farelerde gösterilmiştir (117). Kremen1/2 duble homozigot mutant hayvanlarda ön ayaklarda defektler gözlenmiştir. Bu defektlerin DKK1 single alel mutasyonu varlığında arttığı gösterilmiştir. Kremen 1 veya 2'de homozigot mutasyon varlığında normal kemik yapımı ve kemik kütlesi olurken, hem Kremen-1 hem de Kremen-2'de (duble) homozigot

mutasyon varlığında, artmış kemik yapımı ve artmış kemik kütlesi olduğu genç farelerde gösterilmiştir (118).

Wnt sinyali ile kemik yapımı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kemik hastalıklarında anabolik tedaviler geliştirilmesi için yeni bir alan doğurmuştur. Bu çalışmalar kemik metabolizmasının regülasyonunda, özellikle kemik yapımında reseptör-ligand ilişkileri, inhibitör-ligand ilişkileri ve bu yoldaki sinyal akışının mekanizmalarını ortaya koymuştur. Bu temel mekanizmaların açıklanması ile osteoporoz ve kemik tamiri gibi durumların anabolik tedavisine imkan sağlanmıştır. SCL ve DKK1, anabolik tedavilerin yeni hedefi haline gelmiştir.

SCL ekspresyonu primer olarak iskelet ile sınırlı olup, yaşlanma ile azalmazken, DKK1 ekspresyonu ise daha yaygındır ve yaşlanma ile azalır. Çeşitli hayvan modellerinde SCL veya DKK1'in monoklonal antikorlarla inhibisyonunun kemik yapımını, kemik kütlesini ve kemik gücünü artırdığı gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalar kısa süreli çalışmalar olup bu moleküllerin uzun dönem etkileri ve güvenliği için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Hayvan modellerinde Scl-Ab ve DKK1-Ab kemik yapımını stimüle ettiği, kemik kütlesini, kemik gücünü ve kemik iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir. Scl-Ab erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik yapım markırlarını belirgin artırırken, kemik yıkım markırlarını azaltır. DKK1-Ab MM hastalarında kemik kaybını azaltır. Scl-Ab ve DKK1-Ab'nin osteoporoz, kırık iyileşmesi, inflamatuvar kemik hastalığı ve MM'da büyük bir terapötik potansiyelleri olduğu gösterilmiştir (14).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 25.12.2014 tarih ve 050.99-242 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çalışma grubu Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-49 yaş arası PKOS tanısı almış ve daha önce tedavi almamış 36 kadın alındı. PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterleri (135) kullanılarak konuldu. Bu tanı kriterleri; benzer kliniği yapabilecek diğer sebepler (Cushing sendromu, adrenal ya da over kökenli androjen salgılayan tümörler, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, ilaçlar) ekarte edildikten sonra, oligo-anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi (Ultrasonografide overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya over hacminin 10 ml'den fazla olması "Polikistik over" olarak tanımlanmıştır. Kistlerin tek bir overde olması tanı için yeterlidir) olarak belirlenen üç kriterden en az ikisinin bulunması olarak ifade edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Diyabetes mellitus, gebelik olması, Cushing sendromu, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, eşlik eden kardiyovasküler hastalık, malignite, inflamatuvar hastalıklar veya diğer metabolik hastalıkları olanlar, halen veya son 6 ayda oral kontraseptifler, glukokortikoidler, antiandrojenler, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlar, antidiyabetikler, obezite ilaçları ve diğer hormon preparatları gibi ilaçları kullananlar, sigara, alkol ve madde kullananlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Kontrol grubunun seçimi

Sağlıklı kontrol grubu, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer gönüllü kişilerden seçilmiş olup genel toplum örnekleme değildir.

Tanımlanan özellikler yönünden uyumlu bulunan 35 kişi kontrol grubu olarak araştırmaya alınmıştır.

Kontrol olguları adet düzensizliği olmayan, normal ovulatuvar siklusları olan, hirsutizmi ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, oral kontraseptif veya başka bir ilaç kullanmayan, hormonal bir tedavi öyküsü olmayan, en son doğumunu 3 yıl ve daha öncesinde yapmış kişilerden oluşturulmuştur. Fizik muayenede kilo fazlalığı dışında patolojik bulgu tespit edilenler kontrol grubuna alınmamıştır. Sağlıklı kontrol grubuna hormonal tetkik yapılmamıştır.

Tüm olgularla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğinde görüşüldü. Çalışmaya katılan kişilere Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde 'Gönüllü Bilgilendirme Formu' okutulup imzalatılarak aydınlatılmış onamları alındı. Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra istirahat halinde tansiyon arteryel (TA) değerleri ölçüldü. Boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek, BKİ vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Bel çevresi olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre, kalça ölçüsü için ise bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizmin klinik olarak tanısı ve derecelendirmesi için FGS kullanıldı. FGS'nin değerlendirilmesi için üst dudak, alt çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puan verilerek skorlandı. Toplam skorun 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edildi. Adetlerin 35 günden uzun sürmesi veya son bir yılda sekizden az menstrüel siklus gözlenmesi oligomenore olarak değerlendirildi. Son 90 günde adet görülmemesi amenore olarak yorumlandı. Overler USG ile değerlendirilerek 12 adet veya daha fazla 2-9 mm folikül görüntüsü veya over hacmi 10 mL üzerinde olanlar polikistik over olarak kabul edildi.

3.3. Biyokimyasal ölçümler

Tüm hasta ve kontrol grubundaki kişilerden 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00- 09.00 arsında istirahat halinde venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerde açlık erken foliküler fazda kan şekeri (AKŞ), FSH, LH, E2, total testosteron, PRL, DHEA-S, 17-OH progesteron ve

TSH düzeylerine bakıldı. Obez olan veya Cushing sendromunu düşündürecek diğer belirti ve bulguları olanlara bir gece önce 1mg deksametazon oral yoldan verilerek sabah açlık kortizol düzeyine bakmak suretiyle 1 gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) yapıldı. Glukoz, TSH, FSH, LH, E2, progesteron, total testosteron, PRL, DHEAS, 17-OH progesteron, kortizol için vakumlu jelli tüplere kan alındı. Glukoz Roche Cobas c-501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analizöründe enzimatik yöntemle, TSH, FSH, LH, E2, total testosteron, PRL Roche Cobas e-601 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) elektrokemiluminesans immünoassay yöntemi ile çalışıldı.

3.4. Sklerostin ve DKK1 çalışma yöntemi

Sclerostin (ab155440, Abcam, Cambridge UK) ve DKK1 (ab100501, Abcam, Cambridge UK) düzeyleri; serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Sclerostin ve DKK1 için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12'dir.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS bilgisayar paket istatistik programı (Versiyon 19.0; IBM Armonk, NY) kullanıldı. Çalışmada, elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasında normal dağılıma sahip değişkenlerin değerlendirilmesinde Kolmogorov-Simirnov testi kullanıldı. Parametrik değerler için karşılaştırmalarda Student T testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. SCL ve DKK1 ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman's rho analizinden yararlanıldı. Sonuçlar değerlendirilirken bulunan P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4.SONUÇLAR

Tablo 4.1: PKOS grubu ile kontrol grubunun Scl, DKK1 değerleri, demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümler açısından karşılaştırılması

	PKOS	Kontrol	Sonuç
Yaş (yıl)	24,02 ± 5,52	25,77 ± 6,26	AD
BKİ (kg/m ²)	26,61 ± 5,92	23,25 ± 3,20	AD
BKO	0,80 ± 0,06	0,77 ± 0,06	AD
Glukoz (mg/dL)	88,61 ± 5,24	(*)	N
FSH (mIU/mL)	6,59 ± 3,18	(*)	N
LH (mIU/mL)	8,27 ± 4,55	(*)	N
PRL (ng/mL)	19,59 ± 10,12	(*)	N
DHEAS (µg/dL)	279,97 ± 130,91	(*)	N
Testosteron (ng/mL)	0,44 ± 0,18	(*)	N
TSH (mIU/mL)	2,37 ± 0,97	(*)	N
E2 (pg/mL)	41,15 ± 29,52	(*)	N
17OP (ng/mL)	0,95 ± 0,48	(*)	N
FGS	13,25 ± 6,03	1,1 ± 1,3	P<0,05
Sklerostin (pg/mL)	42,68 ± 13,28	45,69 ± 11,79	AD
DKK-1 (pg/mL)	1444,73 ± 611,30	1204,26 ± 660,88	AD

BKİ: Beden kitle indeksi, BKO: Bel kalça oranı, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, PRL: Prolaktin, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, E2:Östradiol, 17OP: 17 hidroksi progesteron, FGS: Ferriman-Gallwey skoru, DKK-1: Dickkopf-1
AD: Anlamli değil N:Normal aralıktta (*): ölçülmedi

PKOS ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 24,02 ± 5,52 ve 25,77 ± 6,26 olarak tespit edildi. PKOS grubunda BKİ 26,61 ± 5,92 kg/m², kontrol grubunda 23,25 ± 3,20 kg/m² olarak bulundu. BKO, PKOS grubunda

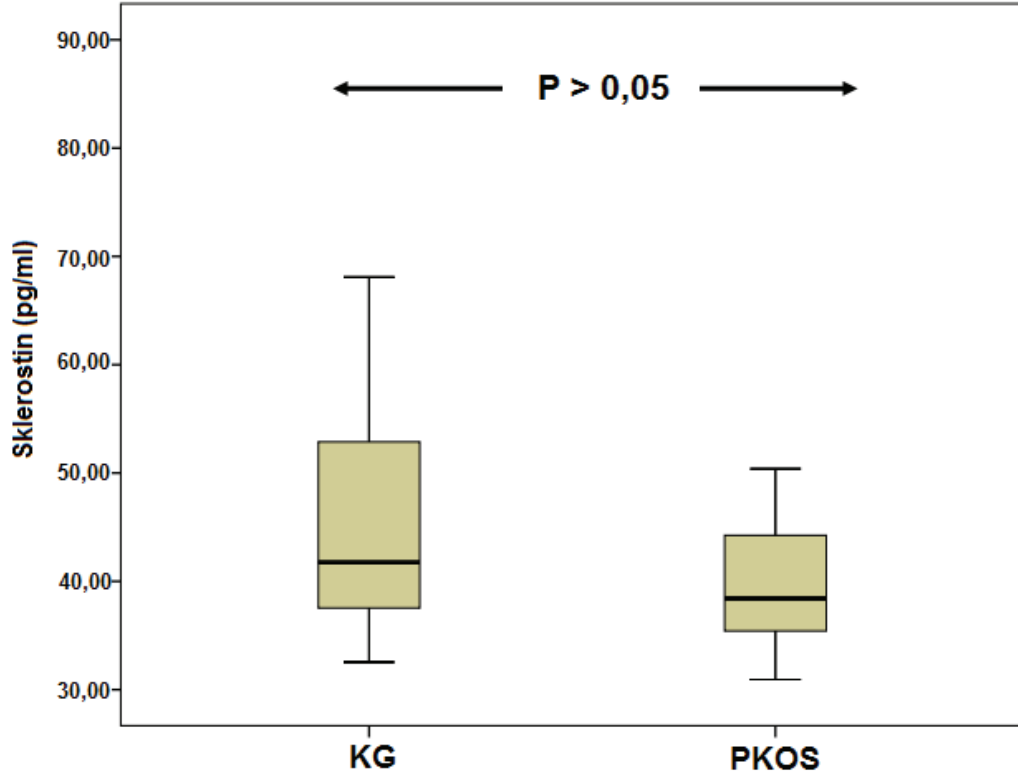
0,80 ± 0,06 kontrol grubunda 0,77 ± 0,06 olarak hesaplandı. PKOS'lularda ayırıcı tanı amaçlı bakılan glukoz 88,61 ± 5,24 mg/dL, FSH 6,59 ± 3,18 mIU/mL, LH 8,27 ± 4,55 mIU/mL, PRL 19,59 ± 10,12 ng/mL, DHEAS 279,97 ± 130,91 µg/dL, Testosteron 0,44 ± 0,18 ng/mL, TSH 2,37 ± 0,97mIU/mL, E2 41,15 ± 29,52 pg/mL olarak saptanmış olup, normal aralıktaydı.

PKOS grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.1).

PKOS grubunda FGS 13,25 ± 6,03 kontrol grubunda 1,1 ± 1,3 olarak bulundu. PKOS grubunda FGS değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0.001) (Tablo 4.1).

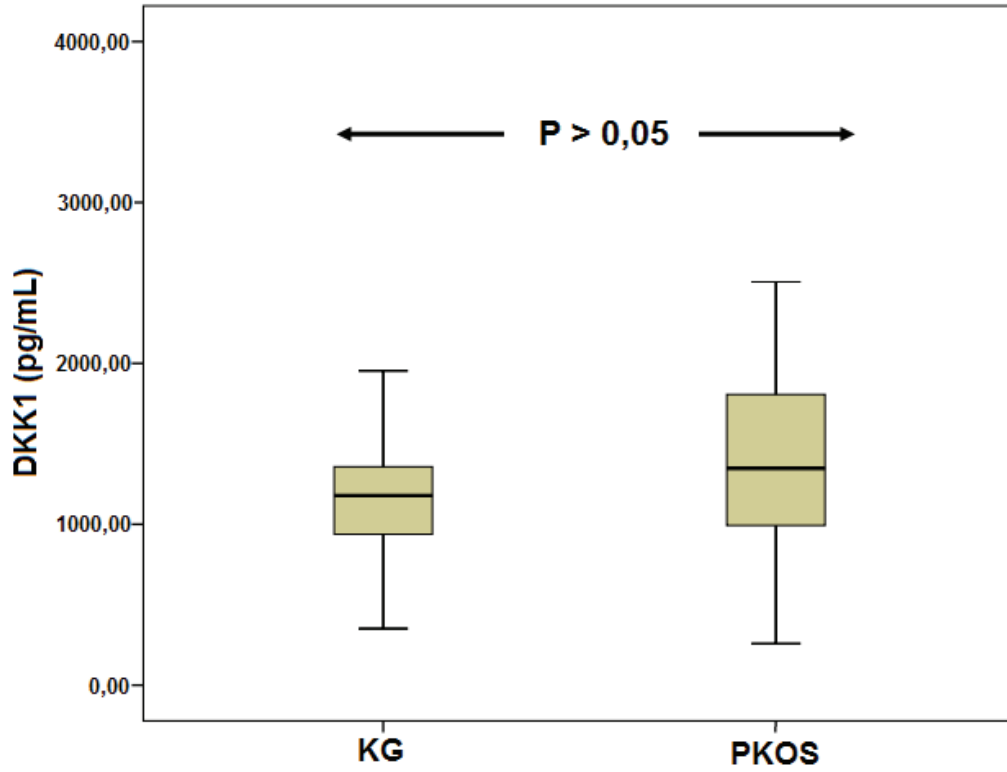
PKOS grubunda sklerostin düzeyi 42,68 ± 13,28 pg/mL, kontrol grubunda ise 45,69 ± 11,79 pg/mL olarak ölçülmüş olup iki grup arasında istatistiki anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. DKK1 düzeylerinin ise PKOS'lularda 1444,73 ± 611,30 pg/mL, kontrol grubunda 1204,26 ± 660,88 pg/mL olduğu gösterilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.1). Her iki grubun Scl ve DKK1 açısından karşılaştırılması aşağıda gösterilmiştir (şekil 4.1 ve 4.2) .

Şekil 4.1: PKOS grubu ve kontrol grubunun Scl açısından karşılaştırılması



KG: Kontrol grubu, PKOS: Polikistik over sendromu grubu

Şekil 4.2: PKOS grubu ve kontrol grubunun DKK1 açısından karşılaştırılması



KG: Kontrol grubu, PKOS: Polikistik over sendromu grubu

PKOS grubundaki hastalar obez olanlar (BKİ 30 ve üzerinde) ve obez olmayanlar (BKİ 30'un altında) olarak iki gruba ayrıldığında, obez PKOS'lularla obez olmayan PKOS'lular arasında Scl ve DKK1 açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (P değerleri sırasıyla 0,20 ve 0,60).

PKOS grubundaki hastalar hirsutizmi olanlar (FGS 8 ve üzerinde) ve hirsutizmi olmayanlar (FGS 8'in altında) olarak iki gruba ayrıldığında; hirsutizmi olan PKOS'lularla hirsutizmi olmayan PKOS'lular arasında Scl ve DKK1 açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,49 ve 0,14).

Non-parametrik analizlerde DHEAS ile sklerostin ve DKK1 düzeylerinin korele olduğu (p değerleri sırası ile 0,027 ve 0,002) saptanmıştır. FSH ile Scl korele (p=0,025) iken FSH ile DKK1 düzeyleri nonkorele (p=0,16) bulunmuştur. E2 ile Scl arasında korelasyon varken (p=0,025), E2 ve DKK1 arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,165). Diğer parametreler arasında korelasyon gösterilememiştir.

5.TARTIŞMA VE ÖZET

Bu çalışmada, henüz herhangi bir tedavi başlanmamış PKOS'lu hastalarda Wnt yolunun doğal inhibitör proteinleri olan sklerostin(Scl) ve DKK1 düzeylerinin nasıl değiştiğini inceledik. Son zamanlarda kemik metabolizmasında önemli bir yere sahip olduğu anlaşılan Wnt yolunun PKOS'dan nasıl etkilendiğini gösteren bir çalışma daha önce literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışma bu açıdan yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, PKOS hastalarında Scl ve DKK1 düzeylerinin sağlık gönüllülerden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgunun PKOS'lularda KMY'nin değişmediğini gösteren çalışmalarla (Adami ve ark.1998, Good ve ark.) uyumlu olduğu söylenebilir. Adami ve ark. yaptığı çalışmada PKOS'lularda KMY'nin kontrol grubu ile benzer olduğu, fakat amenoreik PKOS'luların KMY değerlerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada KMY'nin DHEAS ve testosteron seviyeleri ile korele olduğu da saptanmıştır. Bu çalışmadan, hiperandrojenizmin PKOS'lularda oligo/amenorenin yol açtığı kemik kaybına karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise PKOS grubundaki hastaların DHEAS ve testosteron seviyeleri normal aralıkta idi (biyokimyasal hiperandrojenemi yok). Bunun yanında PKOS grubundaki hastalarda DHEAS ile Scl ve DKK1 düzeylerinin korele olduğu, testosteron seviyeleriyle ise benzer bir korelasyonun olmadığı saptandı. Bu sonuca göre DHEAS ile pozitif korele olarak Scl ve DKK1'in arttığı düşünülürse, DHEAS yüksekliğinde wnt yolunun aktivasyonu azalacak ve kemik yapımı inhibe olacaktır. Bu bulgu Adami ve ark. yaptığı çalışmada saptanan androjen yüksekliği ile KMY yüksekliği arasındaki pozitif ilişki olduğu bilgisi ile çelişmektedir.

Di Carlo ve ark. 1992 yılında yaptığı çalışmada PKOS'lularda KMY'nin gerek PKOS dışı nedenlerle amenoresi olanlar, gerek de sağlıklı gönüllülerden yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma incelendiğinde PKOS grubunda BKİ'nin diğer tüm gruplardan belirgin ve anlamlı olarak yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise PKOS grubununun BKİ, kontrol grubunun BKİ'sinden yüksek fakat aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Ayrıca bizim

çalışmamızda, PKOS grubu obez olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında Scl ve DKK1 açısından anlamlı fark olmadığı saptanmış olup, bu bulgu Di Carlo ve ark. yaptığı çalışma ile uyumsuzdur (obezite kemik yapımını artıran bir faktörse Scl ve DKK1'in düşük olmasını bekleyebiliriz).

1997 yılında Dagogo ve ark. yaptığı çalışmada, 10 tanesi PKOS nedenli toplam 32 tane hirsutizmi kadın çalışmaya alınmıştır. Hirsutizmi olan kadınlarda hirsutizmi olmayanlara göre KMY'nin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise PKOS'lularda hirsutizm ile Scl ve DKK1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. PKOS grubu hirsutizmi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında Scl ve DKK1 açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu Dagogo ve ark. yaptığı çalışmayı desteklememektedir.

Yüksel ve ark. 2001'de yaptığı çalışmada amenoresi olan PKOS'lularda KMY'nin normal populusyona göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki PKOS'lularda amenoreik hasta olmadığından, amenoreik PKOS'lularda Scl ve DKK1 düzeylerinin nasıl değiştiği değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar vardır. Hastaların genç kadın populusyonu olması, bu yaş grubunun KMY için endikasyon taşıması ve radyasyon için etik kaygılar taşınması nedeniyle hastalara KMD yapılmadı. Bu nedenle Scl ve DKK1 düzeyleri KMY ile direkt olarak karşılaştırılamamıştır. Ayrıca hastaların tedavi sonrası Scl ve DKK1 değerlerinin ölçülmemiş olması da çalışmanın bir kısıtlılığı olarak görülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, PKOS'lu kadınlarda sklerostin ve DKK1 düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların KMY ölçümleriyle olan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Her ne kadar amenore bu hastalarda kemik kaybına yol açıyorsa da, hiperandrojenemi ve hiperöstrojenemi gibi durumlar kemik üzerine olumlu etkiler yaparak bu etkiyi dengeliyor görünmektedir. Bu konuda daha büyük populusyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olup, ayrıca bu çalışmalarda hastaların amenore, obezite, hirsutizm ve hiperandrojenemi alt gruplarıyla değerlendirilmeleri daha uygun olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, 2011 July, Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS); *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–11, doi:10.1093/humrep/der396
2. Gardner David G., Shoback Dolores. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Ninth Edition. 2011.445-451
3. Di Carlo C1, Shoham Z, MacDougall J, Patel A, Hall ML, Jacobs HS. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. Feb 1992. *Fertil Steril*. 57(2):314-9
4. Samuel Dagogo-Jack, Nadia Al-Ali, And Mohammed Qurttom. June 1997. Augmentation of Bone Mineral Density in Hirsute Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , Vol. 82, No. 9 , 2821-1825.
5. Dixon JE, Rodin A, Murby B, Chapman MG, Fogelman I (1989) Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clin Endocrinol* 30:271–277
6. Adami S, Zamberlan N, Castello R, Tosi F, Gatti D, Moghetti P. 1998. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol* 48:169–173
7. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Dernal LM, Legro RS. July 1999. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 72:21–25
8. Yüksel O, Dökmetaş HS, Topçu S, Erselcan T and Şencan M. 2001. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab* 19:257–262.
9. S. Kirchengast, J. Huber. June 2001. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* Vol. 16, No.6 1255-1260
10. K. Katulski, S. Slawek, A. Czyzyk, A. Podfigurna-Stopa, K. Paczkowska, N. Ignaszak, N. Podkowa, B. Meczekalski. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* (2014)

37:1219–1224

11. Katrine Hass Rubin, Dorte Glinborg, Mads Nybo, Marianne, Bo Abrahamsen. April 2016. Fracture risk is decreased in women with polycystic ovary syndrome: A register- and population-based cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 31, No. 4, 709-717
12. David G. Gardner, Dolores Shoback. 2011. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Ninth Edition.
13. Wei, J., Li, M., Gao, F., Zeng, R., Liu, G., & Li, K. (2016). Multiple analyses of large-scale genome-wide association study highlight new risk pathways in lumbar spine bone mineral density. *Oncotarget*, 5.
14. Hua Zhu Ke, William G. Richards, Xiaodong Li, and Michael S. Ominsky. Sclerostin and Dickkopf-1 as Therapeutic Targets in Bone Diseases. 2012. *Endocrine Reviews*, October 2012, 33(5):747–783
15. Rosen MP, Cedars MI. Female reproductive endocrinology and infertility. In: Gardner DG, Shoback D. *Basic & Clinical Endocrinology*. Ninth edition, McGraw-Hill, 2011. pp.445-451.
16. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas Kitapçılık, 2001
17. Bulun SE. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Elsevier Saunders, 2011, pp. 622-632.
18. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-191.
19. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207
20. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J* 2001; 94:190-196.
21. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111–122.
22. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981 May-Jun;9(5):219-22.

23. Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
24. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endoc* 1987; 1: 235-245.
25. Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinic Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 231-236
26. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford, England: Blackwell Scientific 1992: 377-384.
27. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:113-131.
28. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S, Polycystic ovaries: A common finding in normal women, *Lancet* 1988; 1:870-872.
29. Karaca Z, Keleştimur F. Polikistik Over Sendromu: Tanı ve Etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2(2):17-22, 2009.
30. Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47;155.
31. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: *The physiology of Reduction ed 2* New York, Rawen Pres. 1994: 1793.
32. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome *JCEM* 1988; 66: 165.
33. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1983; 309: 1206.

34. 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* 1976; 57:1320-1329.
35. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-12284.
36. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin proteinate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-739.
37. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 18(5): 685-706.
38. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-1165.
39. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75-81.
40. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671- 674.
41. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5558-5562.
42. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M, Lorini R, Salvaneschi L, Cuccia M, Severi F. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 May; 48(5): 555-560.
43. Perrin C. White, and Phyllis W. Speiser. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase. *Endocr Rev.* 2000;21 :247.
44. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in

- cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-241.
45. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-353.
 46. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of LH and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-1449
 47. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulin like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988; 122: 581-585.
 48. Pao CI, Farmer PK, Begovic S. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of aminoacids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1561-1568.
 49. Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of LowGrade Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Pharm Des.* 19(32):5775-5791, 2013.
 50. Diamanti- E, Paterakis T, Kandarakis HA. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1092: 175-186, 2006.
 51. Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology.* 137(11):4864-4870, 1996.
 52. Path G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(7):2343-2349. 1997
 53. Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440.
 54. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization. In: Jameson JL. *Harrison's Endocrinology.* Second edition. 2013; pp. 216-221.
 55. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3

56. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-125.
57. Balen AH, Tan SL, Jacobs HSWY. Hypersecretion of luteinising hormone: A significant cause of infertility and miscarriage. *BJOG* 1993; 1082- 1085.
58. Curry TE, Dean DD., Sanders SL. The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989; 54: 501-521
59. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1995; 833: 853.
60. Baird DT. Induction of ovulation cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol.* 1990; 4: 639-650.
61. Hornnes P. Recombinant human follicle stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization Group all anovulatory women. *Fertil Steril*, 1993; 60: 724- 726
62. Legro RS, Kunesman 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* 1999; 84: 165-169.
63. Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-2036.
64. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(1):48-53, 2006
65. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(4):1929-1935, 2005.
66. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Menstrual cycle irregularity and risk for

- future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(5):2013-2017, 2002.
67. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*, 2000; 3:101–105.
68. Potter van Loon BJ, Kluff C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism*, 1993;42:945–949.
69. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1995;44:611–616.
70. Gopal M, Duntley S, Uhles M, et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*, 2002;3:401–404.
71. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20:2414–2421.
72. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*, 2001;103:1410–1415.
73. D. Kassanos et al. May 2010. Augmentation of cortical bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *Human Reproduction*, Vol.25, No.8 pp. 2107–2114
74. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4237-45.
75. Azziz, Ricardo et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 2009 June, Volume 91 , Issue 2 , 456 – 488

76. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-38.
77. Bonewald LF 2011 The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 26:229–238
78. 1993 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 646–650
79. Harvey N, Dennison E, Cooper C 2008 Epidemiology of osteoporotic fractures. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: The American Society for Bone and Mineral Research; 198–202
80. Kawai M, Mo¨ dder UI, Khosla S, Rosen CJ 2011 Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration. *Nat Rev Drug Discov* 10:141–156
81. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC 2011 Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 377:1276–1287
82. Baron R, Rawadi G 2007 Minireview: targeting the Wnt/ beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 148:2635–2643
83. Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ 2009 Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets* 13:485–496
84. Johnson ML, Kamel MA 2007 The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 19:376–382
85. Paszty C, Turner CH, Robinson MK 2010 Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Miner Res* 25:1897–1904
86. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP 2002 High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346:1513–1521
87. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benchekroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tulig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Franklin B,

- McGuire S, et al. 2002 A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 70:11–19
88. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, et al. 2001 LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107:513–523
89. Babij P, Zhao W, Small C, Kharode Y, Yaworsky PJ, Bouxsein ML, Reddy PS, Bodine PV, Robinson JA, Bhat B, Marzolf J, Moran RA, Bex F 2003 High bone mass in mice expressing a mutant LRP5 gene. *J Bone Miner Res* 18:960–974
90. Einhorn TA 2003 Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg Am* 85-A(Suppl 3):82–88
91. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W 2001 Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 10:537–543
92. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu Y, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan J 2001 Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 68:577–589
93. Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, Dioszegi M, Dikkers FG, Hilderling P, Willems PJ, Verheij JB, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W 2002 Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 39:91–97

94. Guo J, Liu M, Yang D, Bouxsein ML, Saito H, Galvin RJ, Kuhstoss SA, Thomas CC, Schipani E, Baron R, Bringham FR, Kronenberg HM 2010 Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab* 11:161–171
95. Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M 2010 Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *J Bone Miner Res* 25:178–189
96. Li J, Sarosi I, Cattle RC, Pretorius J, Asuncion F, Grisanti M, Morony S, Adamu S, Geng Z, Qiu W, Kostenuik P, Lacey DL, Simonet WS, Bolon B, Qian X, Shalhoub V, Ominsky MS, Zhu Ke H, Li X, Richards WG 2006 Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone* 39:754–766
97. Loots GG, Kneissel M, Keller H, Baptist M, Chang J, Collette NM, Ovcharenko D, Plajzer-Frick I, Rubin EM 2005 Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res* 15:928–935
98. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA 2003 Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 22:6267–6276
99. Yao GQ, Wu JJ, Troiano N, Insogna K 2011 Targeted overexpression of Dkk1 in osteoblasts reduces bone mass but does not impair the anabolic response to intermittent PTH treatment in mice. *J Bone Miner Metab* 29:141–14834
100. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, Kurahara C, Gao Y, Cao J, Gong J, Asuncion F, Barrero M, Warmington K, Dwyer D, Stolina M, Morony S, Sarosi I, Kostenuik PJ, Lacey DL, Simonet WS, Ke HZ, Paszty C 2008 Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 23:860–869
101. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, Li Y, Feng G, Gao X, He L 2009 Sclerostin mediates bone response to mechanical

- unloading through antagonizing Wnt/- catenin signaling. *J Bone Miner Res* 24:1651–1661
102. Brommage R, Liu J, Suwanichikul A, Powell DR 2006 High bone mass in sclerostin-deficient knockout mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:392
103. Morvan F, Boulukos K, Cle´ment-Lacroix P, Roman Roman S, Suc-Royer I, Vayssie`re B, Ammann P, Martin P, Pinho S, Pognonec P, Mollat P, Niehrs C, Baron R, Rawadi G 2006 Deletion of a single allele of the *Dkk1* gene leads to an increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res* 21:934–945
104. MacDonald BT, Joiner DM, Oyserman SM, Sharma P, Goldstein SA, He X, Hauschka PV 2007 Bone mass is inversely proportional to *Dkk1* levels in mice. *Bone* 41:331–339
105. Joiner DM, MacDonald BT, He X, Hauschka PV, Goldstein SA, Bone density increases in mice with genetically lowered expression levels of the Wnt inhibitor *DKK1*. Proc 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Diego, California, 2007, Poster 1386
106. Chen Y, Whetstone HC, Lin AC, Nadesan P, Wei Q, Poon R, Alman BA 2007 β -Catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med* 4:e24943.
107. Kim JB, Leucht P, Lam K, Luppen C, Ten Berge D, Nusse R, Helms JA 2007 Bone regeneration is regulated by wnt signaling. *J Bone Miner Res* 22:1913–1923
108. Bajada S, Marshall MJ, Wright KT, Richardson JB, Johnson WE 2009 Decreased osteogenesis, increased cell senescence and elevated *Dickkopf-1* secretion in human fracture non union stromal cells. *Bone* 45:726–735
109. Guder C, Philipp I, Lengfeld T, Watanabe H, Hobmayer B, Holstein TW 2006 The Wnt code: cnidarians signal the way. *Oncogene* 25:7450–7460

110. Winkler DG, Sutherland MS, Ojala E, Turcott E, Geoghegan JC, Shpektor D, Skonier JE, Yu C, Latham JA 2005 Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 280:2498–2502
111. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D 2005 Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280:19883–19887
112. Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, Ventom A, Mulloy B, Muskett FW, Muzylak M, Greenslade K, Moore A, Zhang L, Gong J, Qian X, Paszty C, Taylor RJ, Robinson MK, Carr MD 2009 Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a keyregulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem*
113. Bourhis E, Tam C, Franke Y, Bazan JF, Ernst J, Hwang J, Costa M, Cochran AG, Hannoush RN 2010 Reconstitution of a Frizzled8.Wnt3a.LRP6 signaling complex reveals multipleWntandDkk1binding sites on LRP6. *J BiolChem*285:9172–9179
114. Ettenberg SA, Charlat O, Daley MP, Liu S, Vincent KJ, Stuart DD, Schuller AG, Yuan J, Ospina B, Green J, Yu Q, Walsh R, Li S, Schmitz R, Heine H, Bilic S, Ostrom L, Mosher R, Hartlepp KF, Zhu Z, Fawell S, Yao YM, Stover D, Finan PM, Porter JA, Sellers WR, Klagge IM, Cong F 2010 Inhibition of tumorigenesis driven by different Wnt proteins requires blockade of distinct ligand-binding regions by LRP6 antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15473–15478
115. Gong Y, Bourhis E, Chiu C, Stawicki S, DeAlmeida VI, Liu BY, Phamluong K, Cao TC, Carano RA, Ernst JA, Solloway M, Rubinfeld B, Hannoush RN, Wu Y, Polakis P, Costa M 2010 Wnt isoform-specific interactions with coreceptor specify inhibition or potentiation of signaling by LRP6 antibodies. *PLoS One* 5:e12682
116. Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, Delius H, Hoppe D, Stannek P, Walter C, Glinka A, Niehrs C 2002 Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/_-catenin signalling. *Nature* 417:664–667

117. Ellwanger K, Saito H, Cle´ment-Lacroix P, Maltry N, Niedermeyer J, Lee WK, Baron R, Rawadi G, Westphal H, Niehrs C 2008 Targeted disruption of the Wnt regulator Kremen induces limb defects and high bone density. *Mol Cell Biol* 28:4875–4882
118. Schulze J, Seitz S, Saito H, Schneebauer M, Marshall RP, Baranowsky A, Busse B, Schilling AF, Friedrich FW, Albers J, Spiro AS, Zustin J, Streichert T, Ellwanger K, Niehrs C, Amling M, Baron R, Schinke T 2010 Negative regulation of bone formation by the transmembrane Wnt antagonist Kremen-2. *PLoS ONE* 5:e10309
119. De Laet C, Kanis JA, Od en A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11): 1330–8.
120. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2562–72
121. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618–37.
122. Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(4):281–96.
123. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981–1030.
124. Vahl N, Jorgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Orskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 1):E1108–16.

125. Glintborg D, Hermann AP, Hagen C, et al. A randomized placebo controlled study on the effects of pioglitazone on cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009;91(3): 842–50.
126. Glintborg D, Stoving RK, Hagen C, et al. Pioglitazone treatment increases spontaneous growth hormone (GH) secretion and stimulated GH levels in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5605–12.
127. Alvarez-Blasco F, Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Diet composition and physical activity in overweight and obese premenopausal women with or without polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(12):978–81.
128. Eleftheriadou M, Michala L, Stefanidis K, Iliadis I, Lykeridou A, Antsaklis A. Exercise and sedentary habits among adolescents with PCOS. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(3):172–4.
129. Barnes R, Rosenfield R. 1989 The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*. 110:386–399.
130. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, et al. 1996 Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study [published erratum appears in *Bone* 1996 Nov;19(5):566]. *Bone*. 18:545–9.
131. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. 1996 Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care*. 19:1388–1392.
132. Ernst M, Steiner T, Bosshard G, Froesch ER. 1985 Effects of insulin and insulin-like growth factor I (IGF-1) on colony formation of osteoblastic cells in a serum free medium [Abstract]. *Calcif Tissue Int*. 37(Suppl 38):57.
133. Nestler J, Powers I, Matt D, et al. 1991 A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 72:83–89.

134. Guidice LC. 1997 Role of insulin-like growth factors (IGF), and IGF binding proteins in PCOS. In: Azziz RNJ, Dewailly D, eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincott-Raven; 507–519.
135. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 19, 41–47
136. Daniele G, Winnier D, Mari A, Bruder J, Fourcaudot M, Pengou Z, Tripathy D, Jenkinson C, Folli F. 2015 Aug. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* ;38(8):1509-17.