

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA YÜKSEK MOLEKÜLER
AĞIRLIKLI ADİPONEKTİN (HMWA) DÜZEYİNİN İNSÜLİN REZİSTANSI
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. MERYEM KURU PEKCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYLİN PELİN ÇİL

Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2012/69
proje
numarası ile desteklenmiştir.

KIRIKKALE
2013

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

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

Tez Savunma Tarihi: 22.07.2013

Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Aykan YÜCEL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Doç. Dr. Aylin Pelin ÇİL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığıım, yetişmemde büyük emeği olan tez hocam Doç. Dr. Aylin Pelin Çil'e, eğitimime katkıda bulunan değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Nevin Sağsöz'e, Prof. Dr. Volkan Noyan'a , Doç. Dr. Aykan Yücel'e, Yard. Doç. Dr. Zeynep Özcan Dağ'a, Yard. Doç. Dr. Özlem Banu Tulmaç'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathanedeki sağlık çalışanları ve personeline, bugünlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük katkısı olan, kendileriyle gurur duyduğum, destek ve sevgilerini hiç esirgemeyen başta canım anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşime teşekkür ederim.

| | |
|---------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| TABLO LİSTESİ..... | iii |
| KISALTIMA LİSTESİ..... | iv-v |
| ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER..... | vi |
| ABSTRACT KEYWORDS..... | vii |
| | |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1.1Tanım..... | 2 |
| 2.1.2 Prevelans | 4 |
| 2.1.3Fizyopatoloji..... | 4 |
| 2.1.4 Uzun Dönem Sağlık Riskleri..... | 11 |
| 2.1.5 Klinik..... | 16 |
| 2.1.6 Adiponektin..... | 18 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 4.BULGULAR..... | 29 |
| 5.TARTIŞMA | 34 |
| 6.SONUÇ | 38 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 40 |

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların olgulara göre dağılımı

Tablo 2. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının PKOS tanı kriterleri ve insülin rezistansı varlığı açısından değerlendirilmesi

Tablo 3. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Tablo 4. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının HMWA, HOMA-IR ve lipid profillerine göre karşılaştırılması

Tablo 5. PKOS' lu hastalarda HMWA ve HOMAIR ile diğer parametreler arası korelasyon

KISALTMA LİSTESİ

1. ADA: Amerikan Diyabet Birliği
2. ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
3. AEPS: Androgen Excess Society PCOS Phenotype
4. AKŞ: Açlık Kan Şekeri
5. ASRM: American Society for Reproductive Medicine
6. BKO: Bel Kalça Oranı
7. CYP: Sitokrom
8. KÜTF: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
9. DM: Diabetes Mellitus
10. DHEASO4: Dehidroepiandrostenodion Sülfat
11. DEXA: Dual enerji x-ışını absorbsiyometresi
12. ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
13. ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology
14. E2: Estrodiol
15. FAI: Serbest Androjen Indexi
16. FFA: Serbest Yağ Asidi
17. FGS: Ferriman Gallwey Skorlama
18. FSH: Follikül Stimulan Hormon
19. FM: Fizik Muayene
20. GH: Growth Hormon
21. GLUT: Transmembran Glikoz Transporter
22. GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon
23. HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein(High Density lipoprotein)
24. HMWA: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin
25. HOMA: Homeostatic Model Assessment
26. HT: Hipertansiyon
27. IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü(İnsülin Like Growth Factor)
28. IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
29. IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

30. IR: İnsülin Rezistansı
31. IRSI : İnsülin Reseptör Substratları
32. IU: Uluslararası Ünite(İnternational Ünit)
33. KAH: Koroner Arter Hastalığı
34. LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein(Low Density Lipoprotein)
35. LH: Lüteinizan Hormon
36. NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
37. NGT: Normal Glukoz Toleransı
38. NIH: National Institutes of Health
39. 17 OHP: 17 Hidroksi Progesteron
40. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
41. PKO: Polikistik Over
42. PKOS: Polikistik Over Sendromu
43. PRL: Prolaktin
44. SHBG: Seks Hormonu Bağlayan Globülin(Sex Hormone Binding Globuline)
45. USG: Ultrasonografi
46. TA: Total Adiponektin
47. TG: Trigliserit
48. TNF: Tümör Nekroz Faktör
49. TSH: Tiroid Stimulan Hormon
50. TT: Total Testosteron
51. VKI: Vücut Kitle İndeksi
52. VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS) `lu hastalar ileri yaşlarda Tip 2 diyabet (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) geliştirme riski altındadır. KAH risk faktörlerinden başlıcaları DM, insülin rezistansı, dislipidemi ve hipertansiyondur. Son zamanlarda ise Adiponektin de bu risk faktörleri arasında gösterilmektedir. İnsülin rezistansı hem tip 2 DM hem de PKOS hastalığının patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Her ne kadar Adiponektin düzeyleri yapılan bazı çalışmalarda hem tip 2 DM hem de PKOS hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuş ve insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiş ise de bunun aksine anlamlı farkın izlenmediği çalışmalar da mevcuttur. Adiponektinin yüksek (HMWA) ve düşük molekül ağırlıklı formları bulunmaktadır ve HMWA`nin düşük moleküler ağırlıklı formlara göre daha aktif form olduğu gösterilmiştir. Son dönemde PKOS`lu hastalarda HMWA ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda adinopektindense HMWA`nin PKOS`lu hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiş ve PKOS`da ortak olarak bulunan yüksek androjen seviyeleri ve santral obezite ile HMWA daki azalmanın nedeni açıklanmaya çalışılmıştır. Adinopektin salınımının regülasyonunda vücut kitle indeksi ve insülin rezistansı dışında androjenlerin de rolü olduğu ortaya konmuştur. Ancak PKOS`lu hastalarda HMWA`nin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır.

Biz bu çalışmada, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalarda serumda HMWA düzeyinin insülin rezistansı ile ilişkisini ve bu ilişkiye etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma ile PKOS`lu hastalarda HMWA nin PKOS`unun demografik özellikleri, insülin rezistansı, androjen ve lipid profili ile ilişkisi gösterilerek literatüre PKOS patogenezi ve kliniğiyle ilgili yeni bilgiler sunulmuş olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, HMWA, yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, insülin direnci , hiperandrojenemi

SUMMARY

Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) have the risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD) in advanced age. The main risk factors for CVD are Diabetes Mellitus, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. In addition to other risk factors, recently adiponectin is also accepted as a risk factor. Insulin resistance plays an important role in the pathogenesis of PCOS and also type 2 Diabetes Mellitus. In some studies Adinopectin levels are reported to be significantly lower in patients with type 2 diabetes and PCOS and it is associated with insulin resistance. In contrary to this finding other studies report no significant difference. Adiponectin has high (HMWA) and low molecular weight forms. It is shown that compared to low molecular weight forms HMWA is more active. Recently in all studies about HMWA in patients with PCOS, the results with HMWA have been shown to be more significant compared to adiponektin. The reason for the decline in HMWA is explained by the finding of high androgen levels and central obesity in PCOS. Other than the role of body mass index and insulin resistance, androgens have a role in the regulation of adiponectin secretion. However, there are relatively few studies investigating HMWA in patients with PCOS.

In this study we aim to asses the relationship between serum HMWA levels and insulin resistance, and the factors affecting this relationship in patients with PCOS diagnosed according to the Rotterdam criteria.

With this study, reporting the correlation of HMWA with the demographic characteristics of PCOS, insulin resistance, and androgen profile we will be able to add new insights into the pathogenesis and clinic of PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, HMWA, high molecular weight adiponectin, insulin resistance, hyperandrogenemia

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk kez 1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanmıştır (1). Yaklaşık %5-15 prevalansı ile reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (2). Bu hastalık düzensiz menstruel siklus, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. PKOS'lu kadınlar belirgin klinik heterojenite gösterirler: hirsutizm, akne, obezite ve akantozis nigrikans bu kişilerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4).

İnsülin direnci ve hiperinsulinemi PKOS'un ortak özelliklerinden olup bu durumun patofizyolojisiyle ilişkilidir (5,6). Patogeneizde, hiperinsulinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağımlı androjen yapımının artışı rol oynamaktadır. Hiperinsulinizmin de overyan androjen sekresyonu stimülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (2).

PKOS'da kadınların büyük bir kısmında insülin direncine rastlanmaktadır. Bu oran değişik çalışmalara göre %30–70 arasında değişmektedir. Dolayısıyla bu kadınlarda Tip 2 Diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) riski de artmıştır. PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenemi, hiperinsulinemi ve obezite, bu hastalarda daha sonra ortaya çıkabilecek hipertansiyon, dislipidemi, DM ve KAH'ı gelişimi için risk faktörü olarak düşünülmektedir (7,8).

Pek çok adipokinin salınımında görev alan adipoz doku sistemik insulin duyarlılığında rol oynayan esas endokrin organdır. Adiponektin diğer adipokinlerden farklı olarak antidiyabetik etkilidir ve yağ dokusu kitlesi ile ters orantılı olarak obezlerde dolaşımdaki miktarı azalmaktadır (9,10).

Adiponektinin insulin duyarlılaştırıcı, antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri olduğuna (11) ve bu biyolojik etkilerin çoğunun AMP kinaz aktivasyonu aracılığıyla olduğuna inanılmaktadır (12). Adiponektin düşük, orta ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere üç farklı multimer kompleks halinde dolaşımda bulunmaktadır. Son çalışmalar adiponektinin yüksek moleküler ağırlıklı kompleks halinde bulunan formunun (yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin (HMWA)) serumdaki aktif formu

olduğunu göstermektedir (13-15). HMWA en potent biyolojik form olup insülin direnci regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır (15-16), HMWA azalması ile birlikte tip 2 DM riski de artmaktadır (17).

Biz bu çalışmada, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalarda serumda yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyinin (HMWA) insülin rezistansı (IR) ile ilişkisini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik over sendromu

2.1.1 Tanım

Polikistik over sendromu olarak isimlendirilen sendrom ilk kez 1935 yılında «Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries» başlıklı makalelerinde Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanmıştır (1). Klinik bulgular değişmekle birlikte oligo-anovulasyon, klinik-biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik overler ortak bulgulardır (18). Aradan geçen süre içerisinde PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar sürmektedir.

PKOS tanımı son yıllarda farklılıklar göstermektedir. PKOS tanısı, klinik belirti ve bulgularla, biyokimyasal belirteçler üzerine kurulmuştur. Tanıda dünya genelinde birlikteliği sağlayabilmek amacı ile kendi aralarında etkin çeşitli sağlık örgütleri geniş tabanlı toplantılar ve kongreler düzenlemiştir. İlki; 1990 yılında NIH Concensus Conference olup PKOS için tanı kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre PKOS'un majör kriterleri [önem sırasına göre] şöyledir (19):

- i) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- ii) Oligo-anovulasyon
- iii) ve diğer bilinen hastalıkların ekarte edilmesi

PKOS tanımlamasında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) - American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından konsensus organize edilmiş ve PKOS yeniden tanımlanmıştır. 2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde PKOS tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu tanı kriterlerine göre aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu olarak ifade edilmiştir.

- i) Oligo ve/veya anovulasyon
- ii) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- iii) Polikistik overler

Diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir (20). Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı; overlerde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikül olması ve over hacminin >10 ml olması olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Bu bulguların en az bir overde görülmesi tanı için yeterli kabul edilmiştir (20).

2006 yılında yapılan geniş katılımlı konsensus toplantısında Androgen Excess Society PCOS Phenotype (AEPS) Task Force raporu açıklanmıştır (21). Sendromun özellikleri için;

- i. Overyan disfonksiyon (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- ii. Hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi)
- iii. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, şiddetli insülin rezistansı sendromları ve androjen üreten neoplaziler; idiyopatik hirsütizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Daha sonra 2007 yılında Yunanistan'ın Thessaloniki kentinde PKOS'ta infertilite yönetimine değinilmiştir (22-23). Bu toplantıların sonuçları da ardışık olarak Human Reproduction ile Fertility and Sterility dergilerinde yayınlanmış ve büyük ilgi uyandırmıştır (20-22). Ekim 2010'da Hollanda'nın Amsterdam kentinde PKOS konsensus toplantısı yapılmış ve PKOS ile ilgili son bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır. Reprodüktif ve postreprodüktif dönemde karşılaşılan problemler ve riskler değerlendirilmiştir. Bunları özetleyecek olursak; hirsütizm, akne, kontrasepsiyon, menstruel siklus anomalileri, yaşam kalitesi, uzun dönemde kardiyovasküler problemler ve kanser riskleridir (18).

Obezite de PKOS'da görülebilen bir bulgudur. PKOS'lu kadınların %50'sinden fazlası obezdir. Android obezite olarak tanımlandığı şekliyle yağ dokusu santral yerleşimlidir. Artmış bel kalça oranı insülin direncine işaret eder (24).

Hirsutizm, hiperandrojenizm için iyi bir gösterge olup PKOS'lu hastaların %70'inde görülmektedir. PKOS'tan şüphelenen durumlarda hiperandrojenizmin biyokimyasal olarak da değerlendirilmesi gerekmektedir. Akne ve alopesi ortak bir bulgu olmayıp, hiperandrojenizm de delil olarak kullanılabilir. Hirsutizmin major olarak görüldüğü PKOS'lu hastalarda tedavi ile androjen üretimi ve dolaşan serbest testosteron miktarı ve ona paralel olarak kıl foliküllerindeki androjen bioaktivitesi azalmaktadır. Sistemik tedavi ile akne vulgarisi olan PKOS'lu hastalarda tedavi sağlanmakta ancak terminal kılların tedaviye cevabı 6 ay içinde olmaktadır (20). Akantosiz nigrikans, aksilla, kasık, deri kıvrımları ve boyunda görülebilen artmış pigmentasyon ve papillomatoz ile karakterize görüntüdür. İnsülin direnci ve artmış insülin düzeylerine işaret eder (25).

2.1.2 Prevelans

Polikistik over sendromu (PKOS) bayanlarda görülen en sık endokrin bozukluk olup, sıklığı National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6-10, genişletilmiş Rotterdam kriterlerine göre %15 oranında değişmektedir (18).

2.1.3 Fizyopatoloji

PKOS'un fizyopatolojisi henüz aydınlatılmamış olup; insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.3.1 Hipotalamo-Hipofizer bozukluklar

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (26).

PKOS'lu hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (27). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH- β gen ekspresyonunu, FSH- β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (28-29).

PKOS'da yüksek LH seviyeleri, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine neden olur ve sonuç olarak ovaryen androjenlerde artış meydana gelir. Teka hücreleri tarafından çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezlenir. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde, FSH etkisi ile aromatzasyon sonucu östron ve östradiole dönüştürülürler. Aşırı LH artışı, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda gözlemlenen kronik östradiol yüksekliği, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını arttırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Olguların çoğunda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitudunun artması ile ilişkili olabilir (30-33).

2.1.3.2 İntrensek over patolojisi

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik folikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları da daha fazladır. Artmış intra overyan androjenler tablodaki kısır döngünün oluşmasında rol

oyunmaktadır. Bu kısır döngü ile, yükselmiş androjen düzeyleri, extraglanduler olarak androjen-östrojen dönüşümünü artırırken SHBG sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır (34).

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür; yüksek konsantrasyonlarda ise aromatisasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest östradiol ve androstenedion'un, periferik dönüşümünden oluşan östron'un oluşturduğu negatif feed-back etki ile FSH düzeyinde düşme gözlenir. PKOS'lu hastalarda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaktadır, fakat foliküller tam maturasyon ve dolayısıyla ovulasyon safhasına ulaşamazlar (30).

Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirirler. Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryan stromal dokuyu artırır. Stromal dokudaki artış ise LH uyarısını ve dolayısıyla androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde artış, normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi indüklemektedir (32).

Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (34).

2.1.3.3 Abartılmış adrenarş

Overde androjen üretimi, ovaryan follikülde teka interna tabakasının belirgin bir fonksiyonudur. Adrenal gland ve overde başlangıç substratı olan kolesterolden androstenadion oluşumuna kadar kullanılan enzimler, overde LH'ın ve adrenal glandda ACTH'ın kontrolindedir. PKOS'da temel bozuklukta bir diğer görüşte; intraovarian androjen ve GnRH etkisi altındaki overian 17-OHP seviyesinde artış olduğu esasına dayanır. Gonadotropin etkisindeki 17-OHP artışının overdeki P450c17 enziminde bir disregülasyon sonucu olduğu ileri sürülmektedir (35).

2.1.3.4 İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu

durumlarda insülin direncinden bahsedilir. İnsülin direnci; hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere 3 düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör, özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar (36). İnsülin direnci, verilen belirli bir glukoz miktarına karşı alınan normal insülin cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır (37).

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuvar hiperinsülinemi, hem zayıf hemde obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (38). Ancak obez olmayanlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda insülin düzeyleri daha yüksek, LH, SHBG, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyleri daha düşük bulunmuştur (39).

Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasında bir ilişki mevcuttur. Hiperinsülinemi 3 yolla hiperandrojenemi yapar:

1) İnsülin benzeri growth faktör-1(IGF-1) reseptörleri ve insülin reseptörleri aynı yapıdadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını artırıcı etkisi mevcuttur. IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini artırmaktadır.

2) Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder. SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesini sağlamaktadır.

3) Yemek sonrasında olduğu gibi artmış insülin düzeyleri karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 miktarı azalmaktadır. IGFBP-1 düzeylerindeki azalma IGF-1 düzeylerindeki artış ile sonuçlanmaktadır. IGF-1 artışı teka androjen sentezinin artması ile hiperandrojenizme ve endometrial hiperplazi ve endometriyum kanserine yol açar (40).

İnsülin direnci mevcut olan hastalarda klinik bulgular, hedef dokudaki insülin direncinin pankreas tarafından kompanze edilmediğine göre değişmektedir. Başlangıçta kompanzasyon etkin olup, tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Birçok hastada pankreasın beta hücreleri, sonunda bu tempoya cevap verememekte ve insülin düzeyleri azalarak önce glukoz toleransında bozulmaya yol açmakta daha sonra tip 2 insüline bağımlı olmayan diyabet gelişmektedir (41).

Diyabet tüm hasta gruplarında ateroskerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner arter tutulumuna neden olmaktadır (42).

Cinsiyetin, insülin düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkide etkisi belirgin değildir. Veriler, östrojenin vasküler sistemde insülinin, aterosklerotik etkilerini değiştirdiğini göstermektedir (43).

Jinekoid obezitesi olan kadınlarda da insülin ile koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durumda hiperinsülinemi; ya sadece belirli risk faktörlerini taşıyan gruplarda veya belli etnik gruplarda ateroskleroz için risk faktörüdür. Ya da insülin direncinin göstergesi olmaktan başka bir rolü yoktur (44). İnsülin direncinde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi (FFA) miktarında artış vardır. Bu artış dolaşımdaki FFA miktarını arttırarak, karaciğerin trigliseridden zengin very low-density lipoprotein (VLDL) partiküllerinin salınımını arttırmasına ve bu da kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliseridden zengin high-density lipoprotein (HDL) ve low-density lipoprotein (LDL) partiküllerinin oluşumuna neden olur. Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir (45).

Hiperandrojenizm ve insülin direncinde ilave olarak sıklıkla akantozis nigrikansa da rastlanmaktadır. Akantozis nigrikansın histolojik özellikleri hiperkeratoz ve papillomatozdur. Hiperandrojenik bir kadında akantozis nigrikansın varlığı hiperinsülinemi varlığına ve hiperinsülineminin şiddetine bağlıdır. Akantozis nigrikansın oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak normal kadınlarda da görülebileceğinden hiperandrojenizmin kesin bir bulgusu olarak kabul edilmemektedir (46).

Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da yaş ve kilolarına göre eşleştirilmiş normal kadınlara göre insülin direnci daha fazla izlenmektedir (47). Bu nedenle insülin direncini arttıran obezite dışında nedenlerin varlığı düşünülmektedir. Örneğin PKOS'lu hastalarda artmış bazal insülin sekresyonuna rağmen yetersiz postprandial

yanıtla karakterize pankreatik beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir (36). İnsülin, reseptörüne bağlanarak bir dizi postreseptör olayı başlatır. Fosforilasyonla insülin reseptör substratları (IRSI-4) transmembran glikoz transporter (GLUT 4) ile glukoz alımını ve intrasellüler protein sentezini arttırlar. Tirozin fosforilasyonu reseptörün tirozin kinaz aktivitesini arttırırken, serin fosforilasyonu azaltır. PKOS'lu kadınların %50 kadarında artmış serin fosforilasyonu ve normal iletimin baskılanması söz konusudur (48).

Metabolik sendrom; santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hipertansiyon ve yüksek açlık kan şekeri gibi bulguları bir arada bulunduran ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ve artmış tip 2 diyabet riski ile karakterize sendromdur (49). PKOS ve metabolik sendromun patofizyolojisinde insülin direnci ortaktır. PKOS'un metabolik sendromun kadınlara özgü bir prezentasyonu olabileceği iddia edilmiş hatta PKOS'a 'sendrom XX' ismi önerilmiştir (50). Metabolik sendromda %61 oranında artmış KAH riski olduğu ve bunun sendromu oluşturan faktörlerin tek başına oluşturduğu riskten daha fazla olduğu gösterilmiştir (51). Metabolik sendromda kardiyovasküler riski arttıran nedenler arasında oksidan/antioksidan dengenin oksidasyon yönünde bozulması, inflamasyonun ve dislipideminin varlığı, endotel disfonksiyonu sayılabilir. Oksidan stresin arttığında da HDL-K düzeyindeki düşüklük ve buna bağlı koruyucu mekanizmalarda yetersizlik, hipertrigliseridemi, HT ve obezite de gösterilmiş olan NADPH oksidaz yolunun Metabolik sendromda uyarılmış olması ileri sürülmektedir (52). Holvoet ve arkadaşları ile Sigurdardottir ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, metabolik sendrom hastalarında okside-LDL düzeylerini metabolik sendrom olmayan gruba göre yüksek bulmuşlar ve oksidan stresin arttığını belirtmişlerdir (53-54). Ancak Sjögren ve arkadaşları ise hastalık yakınması olmayan 289 kişide yaptıkları çalışmada metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında okside-LDL açısından bir fark saptamamışlar, bunun grubun sağlıklı ve yakınması olmayan kişilerden oluşmasından dolayı henüz hastalığın başlangıç dönemleri olduğundan olabileceğini ileri sürmüşlerdir (55).

2.1.3.5 Genetik faktörler

Polikistik over sendromu hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (56).

PKOS`la ilgili olarak yapılan genetik araştırmaların hepsinde hastalıkla ilişkili anormalliklere yönelinmiş ve steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler arasında steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri PKOS`la ilişkisinin varlığı yönünden incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte CYP11A'nın allelik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS `un hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır. Aksine CYP17 ve CYP21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS`daki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır (57-60).

PKOS`lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (61,62).

Sonuç olarak bu bölge önemli sayılır ve PKOS için aday bir gen içerebilir. Bu metabolizmada PKOS için diğer aday genler resistin, leptin ve TNF-alfa`dır. Ancak son ikisi için bir ilişki ortaya konmamıştır (63-65).

2.1.3.6 Obezite

PKOS`lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Çoğu olguda menstruel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS`da görülen obezite android tiptedir. Karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan, metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır

(4030,31,66). Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyleri, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granuloza hücrelerinde GH reseptörleri bulunur. GH ve FSH, IGF-1 sentezini artırır ve sonuç olarak teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (66).

Farklı ülkelerdeki PKOS populasyonları arasında; aşırı kilolu olarak adlandırdığımız VKI 25-30 kg/m² arasında olan grupta, obez olarak adlandırdığımız VKI >30 kg/m² olan oldukça geniş bir populasyon bulunmaktadır. Aşırı kilolu PKOS'lu oranı İtalya'da %10 iken, Kuveyt'te %37'dir. En fazla obezite görülme olasılığı ise ABD'de %61, Avustralya'da ise % 76'dır (). Afrikalı, Amerikalı yada İspanyol bayanlar daha obez olup, metabolik problemlere daha yatkındırlar. Afrikalılar hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha fazla risk altında iken, İspanyol bayanlarda ise metabolik sendrom ve Tip 2 DM daha sık görülmektedir. Ortadoğu ve Akdeniz orjinli bayanlarda hirsutizm prevalansı oldukça yüksektir. Kültürel, sosyal ve etnik farklılıklar PKOS'lu hastalarda farklı manifestasyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır (69-70). PKOS'lu hastalarda yaşam kalitesi ve sağlıklı davranışları etkileyen farklılıklar görülmektedir (71). Örneğin Asyalı bayanlar genel olarak daha kısa olup, daha düşük vücut kitle indexi (VKI) ve daha ılımlı hiperandrojenemik fenotipe sahiplerdir. Güney Asyalılarda metabolik sendrom görülme sıklığı daha fazla olup; bu kişiler tip 2 DM, santral obezite gibi metabolik risk faktörleri açısından daha fazla risk altındadırlar (69). Metabolik risk için görülen en büyük risk faktörü akantozis nigricans'tır.

PKOS'lu hastalar aynı kilodaki kontrol grubu ile eşleştirilerek karşılaştırıldığında daha fazla vücut yağ oranına sahip oldukları görülmektedir. Fazla abdominal ya da visseral yağ adipozitesi olanlarda daha fazla insulin direncinin olduğu görülmektedir ki bu da daha fazla üreme ve metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (72). Ayrıca birkaç çalışmada VKI ile menstrüel düzensizlikler arasında ilişki kurulmuştur (73,74).

2.1.4 Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.1.4.1. Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

İnsülin direnci PKOS'lu hastalarda önemli bir özelliktir. Eldeki veriler PKOS'lu hastaların bozulmuş glukoz toleransı (IGT), GDM ve tip 2 DM açısından risk altında olduğunu göstermektedir (74-76). IGT yada diyabet riski oligoovulatuvar/ anovulatuvar ve hiperandrojenizmi olan obez hastalarda daha da fazladır (77).

PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (78).

Anovulatuvar, hiperinsülinemik kadınlarda genel popülasyona göre insüline bağımlı olmayan diyabet riski 5-10 kat fazladır ve başlangıç yaşı da yaklaşık 30 yıl daha erkendir (79).

Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk etmeni olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

Tip 2 DM açısından risk altında olan bayanlarda ilk tedavi olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Eğer kalori kısıtlaması yada yaşam tarzı değişikliğine cevap alnamazsa metformin ile tedavi denenebilir. Aşikar diyabeti olanlarda metformin güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (80).

2.1.4.2 İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom

PKOS'lu obez hastalarda insülin direnci normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (76). Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonu olan klasik NIH PKOS fenotipli hastalarda bu durum daha sıklıktadır. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan menstruel siklusu düzenli olan bayanlarda metabolik anormallikler daha az görülmektedir (74,81,82).

PKOS'lu hastalarda insülin direncinin hücresel ve moleküler mekanizması, diğer insülin direnci oluşturan obezite ve tip 2 DM gibi durumlardan farklılık içermektedir. İnvivo koşullarda defekt işareti olarak iskelet kaslarında insülin cevabı azalmakta iken, karaciğerde insülin direnci yalnızca PKOS'lu obez hastalarda görülmektedir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda pankreatik B hücre disfonksiyonu tip 2 DM risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş olup, özellikle birinci derece yakınlarında tip 2 DM

olanlar daha fazla risk altındadırlar (36). Hiperinsulinemi PKOS'lu hastalarda doğrudan üreme sistemini etkilemektedir. Klasik NIH PKOS'lu hastalarla, aynı yaş ve kilodaki üreme çağındaki normal hastalar kıyaslandığında bu grubun metabolik sendrom açısından daha fazla risk altında olduğu görülmüştür (76).

Adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve hiperinsulinemi ile korelasyonunun obezite veya yağ miktarı ile olan korelasyondan daha kuvvetli olduğu görülmüştür (83). İnsülin direnci ile adiponektin arasındaki bağlantıyı gösteren bu çalışmalara bakıldığında adiponektin insülin direnci ve metabolik sendrom gelişmesine sebep olabilen bir mekanizma içinde yer alabileceği gibi adiponektin salınımı insülin tarafından kontrol ediliyor olabilir, yani dolaşımdaki adiponektin sadece insülin direncini gösteren bir marker olabilir (84). Bu konuda yapılan hayvan çalışmalarına bakıldığında obezite ve tip 2 diyabeti olan kemirgen çalışmasında adiponektin verilerek insülin direnci düzeltilmiştir (85). Genleri değiştirilerek adiponektini fazla üreten farelerde insülin direnci kaybolmuştur (86). Ayrıca adiponektin geni kromozom 3p27 üzerinde lokalize edilmiştir ve bu bölgenin tip 2 diyabet ve obeziteye genetik yatkınlık ile ilgisi tespit edilmiştir (87).

2.1.4.3 Kardiyovasküler Hastalık

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite ve santral yağlanma nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık (KVH) için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (4). Aynı zamanda metabolik sendrom gelişme riski de artmıştır (88,89).

PKOS'lu hastalarda metabolik disfonksiyon varlığında yaşla birlikte KVH'da risk artışı görülmektedir. KVH riski için kullanılan markerlar metabolik disfonksiyon varlığını da yansıtmaktadır. Obezite varlığında risk artışı daha fazla olmaktadır. Normal VKI olan kişilerde insülin direncinin derecesi abdominal obezite miktarı ile koreledir. IGT, metabolik sendrom, tip 2 DM, dislipidemi varlığında KVH riskinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. PKOS olmayanlarla kıyaslandığında PKOS'lu hastalarda KVH riskinin üç kat daha fazla görüldüğü, özellikle de VKI ile eşleştirildiğinde bu durumun iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bölgesel

farklılıklar da risk artışında rol oynamaktadır. PKOS fenotipinin şiddeti de obez yada nonobez hastalarda KVH riskinde rol oynamaktadır (90,91).

Uzun dönem metabolik disfonksiyon varlığında PKOS'lu hastalarda özellikle menapozla birlikte KVH riski artmaktadır. Bu metabolik disfonksiyon insülin direnci temelinde oluşup, obeziteden bağımsız olarak gelişmektedir. Ardışık olarak bu durum adölesan dönemde başladığında PKOS'lu hastalarda IGT ve tip 2 DM olasılığı dört kat daha fazla olup, dördüncü dekatta PKOS'luların %40'ında görülmektedir ve kilo alımıyla birlikte glisemik kontrol de bozulmaktadır. İnsülin direnci vasküler disfonksiyona neden olup, total ve abdominal adipoziteyle de ilişkilendirilmiştir. Karotid intima ortalama kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonunun şiddeti NIH kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş olan hastalarda, yaş ve VKI'dan bağımsız olarak kontrol grubuna göre daha fazladır. Bununla birlikte NIH yada Roterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalarda KVH morbidite ve mortalitesindeki veriler yetersizdir (92-95).

2.1.4.4 Dislipidemi

PKOS'lu hastalarda PKOS olmayanlarla kıyaslandığında trigliserit, LDL, kolesterol oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (90,91). HDL serum seviyeleri PKOS'da normal kadınlardakinden önemli derecede düşüktür. PKOS'da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar. Bu kişilerde aterojenik olan apolipoprotein B oranı apolipoprotein A'dan daha fazladır. Hepatik trigliserid lipaz etkisiyle VLDL ve orta dansiteli lipoprotein LDL kolesterole dönüşür. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2'yi, kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (96,97).

NIH kriterleri kullanıldığında Roterdam kriterlerine göre PKOS açısından daha büyük farklılıklar olduğu saptanmıştır. Metabolik bozukluğu göstermede bel çevresi ölçümü ve non-HDL kolesterol oranları daha kullanışlı olan klinik göstergelerdir.

Endotelyal vasküler disfonksiyon ve metabolik bozukluklar PKOS'lu hastalarda daha fazla karşımıza çıkmaktadır. KVH riskini yansıtan pekçok biyokimyasal, inflamatuvar ve trombotik faktör PKOS'lu hastalarda dolaşımda fazla miktarda bulunmaktadır. Bu markerların bir kısmı insülin direnci ile koreledir (90,91).

2.1.4.5 Kanser

PKOS üreme fizyolojisinde bozulma ile seyreden ortak bir reproduktif bozukluktur. Bu durum endometrium, over, meme kanser risk artışı ile doğrudan ilişkili olup; diğer reproduktif ve metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilebilir. Ancak her bir kanser tipi için sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (93,95,98,99).

PKOS'da kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojenin persistan olarak endometriumun stimülasyonu bazı kadınlarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. PKOS ile endometrium kanserinin ilişkisi konulu bir vaka kontrollü çalışmada artmış androstenedion seviyelerinin premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat artmış endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Tersine, endometrium kanserli genç kadınlarda anovulasyon ile birlikte menstrüel düzensizlikler ve PKOS hikayesi yaygındır (101). PKOS'da artmış endometrial kanser riskini öne süren bu gözlemlere rağmen direkt ilişki için deliller yetersizdir ve bazı vakalarda terstir (101). PKOS'lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında yaşlı postmenapozal kadınlarda görülen kötü diferansiye veya indiferansiye formlarına kıyasla lezyon genellikle iyi diferansiyedir. Genç PKOS hastalarda endometrial kanserin histolojik paterninin tedaviye yaklaşımda etkisi tam belli değildir. Postmenapozal kadınlara kıyasla premenapozal kadınların endometrial dokularında östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonuna daha sık rastlanır.

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda genellikle risk artışı gösterilememiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun, çalışmanın düzeni ve hastaların seçimi konusunda yetersiz olduğu düşünülmüştür. Örneğin, yapılan bir çalışmada, PKOS olduğu tahmin edilen kronik anovulatuvar kadınların retrospektif analizinde artmış risk bulunamamıştır (102). Sonuç olarak, yapılan diğer çalışmalar

da göz önüne alınca, meme kanseri ile PKOS'un ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu kesin bir pozitif ilişki göstermek için yetersizdir.

Kanser ve steroid hormon çalışması bulgularına dayanarak PKOS ile ovarian kanser arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar, kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir (102). Ancak tersine, uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda artmış bir ovarian kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir.

2.1.4.6 Hipertansiyon

Hipertansiyon; genetik, fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet gibi pek çok faktörden etkilenir. İnsülin rezistansı olan ancak obez olmayan PKOS'lu kadınların daha sık hipertansiyon geliştirdiklerine ait veriler bugün elimizde yoktur, ancak obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir.

Yapılmış olan bir çalışmada 33 PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 oranında bulunurken , popülasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 bulunmuştur (93).

Aşık diyabeti olmayan bireylerde, santral obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir.

2.1.5 Klinik

Hastalık genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo –amenore, disfonksiyonel uterus kanaması) , hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (103).

Hiperandrojenizmin klinik yansıması hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferrimann-Gallwey yöntemi ile değerlendirilir (104). Bu yöntemde üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın üst ve alt kısımları, üst ve alt abdomen, kol ve bacakların üst

kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır; toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 ise hirsutizm olarak tanımlanır.

Günümüzde oligo-ovulasyon için kabul edilen kriter, yılda altı veya daha az sayıda adet görmektir. Polikistik over sendromu aynı zamanda anovulasyona bağlı kadın infertilitesinin en sık nedenidir. İnfertiliteden sorumlu olarak anovulasyon gösterilmiştir (105).

Hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü ($>10\text{ml}$) polikistik over olarak tanımlanır (20,105). Bu bulgunun bir overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Oral kontraseptif kullanan kadınların %14'ünde bu ultrasonografik bulgular görülebilir (106). Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir (107).

Polikistik over sendromunda obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (108). Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir. Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı olarak adlandırılır. Kalp damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolestrol komponenti olan HDL-2 düzeyi ile iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu (ters orantı şeklinde) belirlenmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlık kontrollerine göre bel/kalça oranı artmıştır (109).

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Akantozis nigrikans PKOS hastalarında ciltte ortaya çıkan hiperpigmente lezyonun adıdır. Sıklıkla insülin direnci olan kişilerde görülür (110).

Her ne kadar siklus anomalileri üreme çağında görülse de PKOS'lu hastalarda spontan ovulasyon da olabilmektedir. Bunun ne sıklıkta olduğu bilinmemekte (111) ancak siklustaki ovulasyon yüzdesi 32'lere kadar çıkmaktadır. Oligomenore ya da amenore tanısı alanların %90'ında PKOS tanısı konma olasılığı olup, %95 yetişkin de oligomenoreik yada amenoreiktir (112). PKOS tanısı koyabilmek için kullanılan kriterler arasında menstruel düzensizlikler de yer almaktadır. PKOS'lu amenoreik hastalar; oligomenoresi olan veya düzenli menstruel siklusu olanlarla

kıyaslandığında daha şiddetli hiperandrojenizm ve yüksek antral folikül sayısı olduğu görülmüştür. Menapoza doğru yaklaştıkça bu bayanlarda daha düzenli menstruel siklus olduğu görülmüştür (92,113).

2.1.6 Adiponektin

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerle obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusunun artmasıdır (114). Yapılan çalışmalar yağ dokunun sadece bir enerji depo organı olmadığı aynı zamanda endokrin organı gibi fonksiyon gösterdiğine işaret etmektedir. Yağ doku hücreleri adipositlerin salgıladığı proteinlere adipositokin adı verilmiştir. Adipositokinler otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla bazı metabolik fonksiyonları kontrol etmektedirler. Leptin ve adiponektin insülin duyarlaştırıcı etki gösterirken; örneğin resistin, TNF- α , IL-6 insülin antagonisti etki göstermektedir (84).

Adiponektin 244 aminoasitden oluşan kompleman faktör C1q ailesine ait, 28 kDa bir proteindir (9,115-117). Globüler baş ve fibröz kuyruk kısımlarını içerir. Bütün haline “full-length adiponektin” denilirken, serumda proteazlarca kesilerek oluşturulan sadece globuler kısmının varlığında “globuler adiponektin” olarak isimlendirilir. Ancak adiponektin plazmada tama yakın oranda full-length yapıda bulunur. Globuler yapının plazmada oldukça küçük miktarda saptandığı rapor edilmiştir (115,118). Yapılan çeşitli biyokimyasal analizler sonucunda adiponektinin esas olarak homotrimerlerden oluştuğu, bu homotrimerlerinde daha sonra multimerik komplekslere dönüştüğü saptanmıştır. Serumda trimer ve heksamer yapıda düşük moleküler ağırlıklı, oligomer yapıda orta moleküler ağırlıklı ve multimerlerden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) olarak bulunur (9). HMW adiponektinin düşük moleküler ağırlıklı formlara göre daha aktif form olduğu gösterilmiştir (13).

Erişkinde adiponektinin plazma seviyesi genellikle 3 ile 30 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişmektedir. Yağ dokusu kompartmanlarından (subkutan ve visseral) birbirine benzer oranda salgılandığı saptansa da (119), adiponektin sekresyonu bazı kompartman spesifik özellikler gösterir. Örneğin, izole edilen visseral yağ hücresinden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonu vücut kitle indeksi (VKI) ile güçlü negatif korelasyon gösterirken, subkutan yağ hücresinde bu gözlenmemiştir

(120). Sağlıklı bireylerde ve hayvanda dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Diğer adipokinlerden farklı olarak yağ dokusu kitlesi ile ters orantılı olarak obezlerde dolaşımında miktarı azalmaktadır (10,85,121,122).

2.1.6.1 Adiponektin ve İnsulin Direnci

PKOS'da hiperinsülinizm ve insülin direncinin hiperandrojenizme yol açtığı, hiperandrojenizmin de abdominal yağlanmaya neden olduğu düşünülürse; artan abdominal yağlanma ile adiponektin düzeylerinin azalması ve böylece insülin direncinin daha da artması bu kısır döngüyü açıklar (123).

Adiponektin düzeyleri ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen bir derlemede, düşük adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom için muhtemel bir belirteç olduğu, gün içinde değişim göstermediği, çok az miktarda kan örneğinde bile güvenle ölçülebileceği vurgulanmaktadır (124).

Çok sayıda hormonal sinyal, nükleer hormon reseptörleri (125) ve santral sinir sistemi (126) tarafından regüle edilen beyaz adipöz doku artık çok sayıda biyolojik aktif adipokin salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (127). Bu adipokinlerden bazıları insülin sinyalini, glukoz ve lipid metabolizmasını modüle ederek direkt veya indirekt olarak insülin sensitivitesini etkilemektedir (128). Bu adipokinlerden adiponektin antidiabetik ve antiaterojenik etkilerinden ötürü ilgi çekmekte ve diabetes ile metabolik sendromda yeni terapötik bir araç olması umud edilmektedir (115). Yapılan tüm genom analizi çalışmaları ile adiponektinin kodlandığı kromozom 3q27 bölgesinin metabolik sendrom ve tip 2 diyabete yatkınlık oluşturan lokus olduğu bulunmuştur (87,129,130). Bu bölgeye ait tek nukleotid polimorfizmleri ile hipoadiponektinemi, insülin direnci ve artmış tip 2 diabetes riski arasındaki ilişki saptanmıştır (131,132). Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diabetes, koroner kalp hastalığını predikte eder (133). Diabetes gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (134). Tip 2 diabetes bireylerin 1. derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu

gösterilmiştir (135).Ayrıca adiponektin promotor polimorfizmleri ile serum adiponektin seviyeleri arasında ilişki kurulmuş olup bu durum bireylerin OGTT sonuçları ile korelasyon göstermiştir (136). Weyer C. ve arkadaşları 144 hastada yaptıkları çalışmada, insülin direnci olan ve tip 2 diyabetli hastalarda plazma adiponektin düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (83). Knobler H. ve arkadaşları uzun zamandır (6.2 ± 1.3 yıl) takip ettikleri ve ilk ölçülen kan şekeri 100-125 mg/dl arasında değişen 588 hastanın adiponektin düzeylerini de ölçmüşler ve bu hastalardan daha sonra diyabet açığa çıkan grupta diyabet olmayanlara göre daha düşük adiponektin düzeyleri saptamışlardır (137).

Birçok hastalıkla adiponektin düzeyleri arasında ilişki kurulmuştur. İlk olarak, VKI ile ters orantılı olacak şekilde obezitede azaldığı gösterilmiş (10) başka bir çalışmada ise vücut kilosunda azalma ile düzeylerinin arttığı saptanmıştır (138). Bu negatif korelasyon adiponektin ile visseral yağ dokusu kitlesi arasında daha belirgindir (139,140). Gavrilu A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyleri ile VKI, BKO ve bel çevresi arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (141). Adiponektin ile BKO ve bel çevresinin VKI'ya göre daha güçlü bir ilişkisi olduğunu bulmuşlar ve böylece santral yağ dağılımının serum adiponektin düzeylerinin belirlenmesinde total yağ kitlesinden daha güçlü bir belirleyici olduğunu öne sürmüşlerdir. Yang W. S. ve arkadaşlarının aşırı kilolu ve obez 180 Asyalı bireyde yaptığı bir çalışmada ise adiponektin ile BKO oranları arasında; VKI 40 kg/m^2 olan 47 morbid obez hasta grubunda (hastaların %26'sı) negatif korelasyon bulunmuş iken, VKI'leri $22-40 \text{ kg/m}^2$ arasındaki obez ve aşırı kilolu grupta ilişki bulunmamıştır (142).

Plazma adiponektin konsantrasyonları tip 2 diabetlilerde eşit vücut kitle indeksine sahip kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (143). Hızla Tip 2 DM geliştirilen maymun modellerinde de plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (134). Visseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir (140,144,145). Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır ancak visseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Visseral adipöz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe

edici faktörler salınıyor olabilir (146). Prospektif ve uzun süreli çalışmalar düşük adiponektin seviyelerinin diabetin yüksek insidansı ile birlikte olduğunu göstermektedir (147-149). Hipoadiponektineminin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (150). Düşük plazma adiponektin seviyeleri, kardiyovasküler hastalık (151,152) ve hipertansiyon (153) gibi çeşitli durumlarda insülin direnci ile birlikte sıklıkla gözlenmektedir.

Tip 1 ve Tip 2 diabetik farelerde sirküle adiponektin seviyesindeki akut bir artışın hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunun ve endojen glukoz üretiminin inhibisyonu ile bazal glukoz seviyesinde geçici bir düşüşü başlatması nedeniyle adiponektinin vücudu insüline duyarlılaştırabileceği savunulmaktadır (154). Ayrıca adiponektinin *invivo* olarak insülin direnci üzerine kronik etkileri adiponektin transgenik (155) ve adiponektin eksikliği (156) olan farelerde araştırılmıştır. Globuler adiponektin transgenik ob/ob fareler insülin direnci ve diyabette kısmi iyileşme göstermiştir (86). Adiponektin, transgenik farelerde insülin aracılı endojen glukoz üretimini baskılamıştır (155). Adiponektin eksik olan fareler standart diyetle beslendiklerinde neredeyse normal insülin duyarlılığı göstermekle birlikte 2 hafta süresince yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetle beslendikleri zaman ciddi insülin direnci geliştirmişlerdir (157,158). Ancak diğer bir grup çalışmacı adiponektin eksik olan farelerde iskelet kasında artmış yağ asidi oksidasyonu gözlemlenmiş ancak standart veya yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde insülin duyarlılığı veya glukoz toleransı üzerine herhangi bir etki gözlememişlerdir (159). Obezite ve diyabetin yoğun görüldüğü Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada adiponektin seviyeleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre daha az oranda tip 2 diyabet geliştiği saptanmıştır (160). Bu çalışmada ayrıca yüksek adiponektin seviyelerinin, bel çevresi, açlık glukoz, 2. saat glukoz veya açlık insülin düzeyleri ile karşılaştırıldığında tip 2 diyabet gelişimi için daha fazla koruyucu olduğu göstermiştir. Diğer çalışmalarda da bu bulgular doğrulanmıştır (145,147,148,161,162). O halde adiponektinin insülin direncinde ve tip 2 diyabet gelişimindeki rolüne şüphe yoktur. Ancak insülin direnci ve hipoadiponektinemi arasındaki ilişkinin neden sonuç ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (115). Japonyada düzenlenen vaka kontrol çalışmasında hipoadiponektinemi grupta (plazma seviyeleri 4 µg/ml'den daha düşük) multipl metabolik risk faktörlerinde artış

saptanmış ve hipoadiponektineminin metabolik sendromda anahtar bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (151). Prospektif bir çalışma ise erkeklerde yüksek adiponektin konsantrasyonlarının düşük akut myokard infarktüsü riskine eslik ettiği gösterilmiştir (152). Mutasyon sonucu gelisen genetik hipoadiponektinemi aynı zamanda metabolik sendromun klinik fenotipini oluşturmaktadır (163). Bu klinik deliller hipoadiponektineminin kardiyovasküler hastalıkta önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Plazma adiponektin düzeylerinin kardiyovaskuler hastalıklar (143,164), hipertansiyon (153) ve metabolik sendrom (165) gibi insulin direnci ile ilişkili olabilecek hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada HMWA'nin daha aktif form olduğu (13,166-168) ve insulin direnci ve tip 2 diyabete karşı da koruyucu olduğu hipotezi desteklenmiştir. Ayrıca adiponektin geninde mutasyonun multimerizasyonun bozulmasına neden olarak plazmada HMWA miktarında azalmaya neden olduğu, bunun da insulin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (166).

Lara-Castro ve arkadaşları (16) tip 2 diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve normal glukoz toleransı (NGT) olan toplam 68 birey ile yaptıkları kohort çalışmasında HMWA/TA oranının glukoz ve insulin seviyeleri ile total adiponektine oranla daha anlamlı bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Hara ve arkadaşları (15) HMWA için selektif ölçüm tekniği olan ELISA yöntemini (169) kullanarak HMWA/TA oranının yalnız plazma TA miktarına kıyasla insulin direnci ve metabolik sendromu tahmin etmede daha güçlü olduğunu saptamışlardır. Fisher ve arkadaşları da yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında, HMWA/TA oranının TA miktarına göre OGTT esnasındaki 2.saat glukoz değerleri ile, istatistiksel olarak daha anlamlı olacak şekilde, negatif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (14). Aso ve arkadaşları (170) HMWA/TA oranının tip 2 diyabetiklerde koroner arter hastalığı (KAH) riskini belirlemede yalnız adiponektin ölçümüne kıyasla daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Seino ve arkadaşları yaptıkları kesitsel bir çalışmada yaşları 30 ile 65 arasında değişen Japon erkekleri üzerinde insulin direncini ve metabolik sendromu öngörmede yalnız HMWA ölçümü ile HMWA/TA oranının ölçümünü karşılaştırmışlardır (171). Sonuç olarak sadece HMWA ölçümünün insulin direnci ve metabolik sendromu öngörmede en az HMWA/TA oranı kadar güce sahip

olduğunu göstermişlerdir. Lara-Castro ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında ayrıca TA ve multimerleri ile metabolik sendrom komponentlerinin ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda total adiponektin, HMWA ve HMWA/TA oranı ile santral yağ dağılımı (hem bel-kalça oranı hem de DEXA ile trunkal-alt ekstremite yağ kitlesi oranı ile ölçülmüş) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunsa da toplam vücut yağ kitlesi ve VKI ile bir ilişki saptayamamışlardır (16). Toplam yağ kitlesi kontrol edilerek yapılan analizde de bel çevresi ölçümü ile sırasıyla TA ve HMWA ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu veriler HMWA düzeylerinin insulin direnci ve ilişkili hastalıklar (metabolik sendrom, Tip 2 DM, KAH.vb.) için daha sensitif bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Adiponektin hipertansif bireylerde insülin direncinden bağımsız olarak düşünülmektedir (172). Hipoadiponektinemili kişilerde endotele bağımlı vasoreaktivite görülmektedir. Bu durum visseral obezitede gelişen hipertansiyonun en azından bir mekanizması olabilir (153). Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kontrollere göre adiponektinin plazma konsantrasyonları düşük bulunmuştur (173). Düzenlenen Kaplan-Meier analizi, renal yetmezlikli İtalyan bireylerde, yüksek adiponektin konsantrasyonlarının diğer gruplara göre kardiyovasküler ölümden daha uzun süre korunmakta olduğunu göstermiştir (174).

PKOS'lu hastalarda adiponektinin multimerik formlarının insulin rezistansı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; PKOS'lu hastalarda hem total adiponektin hem de HMWA düzeylerinin normal kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu, HMWA'nın tüm bayanlar arasında insulin rezistansını göstermede total adiponektine göre daha önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HMWA'deki azalma hem PKOS hem de PKOS olmayan grupta insulin rezistansında artma ile ilişkilendirilmiştir (175).

HMWA'nın adipozite ile olan ilişkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (13,89,167,168) ayrıca PKOS'lu hastalarda bu ilişki yalnızca bir çalışmada gösterilmiştir (176). Bu çalışmada PKOS'ta; HMWA ile free testesteron ve BKO'nun VKI ve insulin sensitivitesinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Androjenler ve BKO arasındaki bu kombine ilişki daha önce PKOS'ta gösterilmemiştir. PKOS'lularda bakılan VKI ve insulin direnci; HMWA'ya önemli bir katkı sağlamaktadır. Dolaşımda yüksek androjen ve santral obezite PKOS'da

ortak olarak bulunmuş olup bu da HMWA daki azalmanın nedenini açıklamaktadır (176).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına Mart 2012- Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran toplam 82 jinekoloji hastası çalışma kapsamına alındı. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Olgular PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu olmak üzere iki grup halinde toplanarak incelendi. Çalışma öncesinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alındı (2012/41 numaralı karar) ve çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklendi(Proje no: 2012/69)

3.1 Hasta Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 16-40 yaş arası, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 43 kadın hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı, ömenoreik, non-hirşut 16-40 yaş arası 43 kadın ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara çalışmanın ayrıntılarıyla ilgili bilgi verildi ve ardından çalışmaya katılmak isteyenlere onam formu imzalatıldı. Eğer çalışmaya katılan PKOS'lu hastalar 18 yaşından küçükse ise ebeveynlerinden onam alınarak onam formu imzalatıldı. Hastaların jinekolojik hikayeleri alınıp muayeneleri yapılarak çalışma formuna kaydedildi.

Kontrol grubundan 4 hasta, 2 sinde biyokimyasal hiperandrojenemi, 2'inde hiperprolaktinemi tespit edildiğinden çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunu 43 PKOS'lu ve 39 kontrol hastası oluşturdu.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

PKOS grubu:

Çalışmaya katılmak isteyen 16-40 yaş arası Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalar çalışma grubu olarak alındı. PKOS tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

1. Menstrüel irregülarite (oligomenore (34 günden uzun süren menstrüel siklus) ya da amenore (6 aydan daha uzun süren ya da ardışık 3 siklus adet görememe)
2. Klinik hiperandrojenemi ((hirsutizm ($FGS \geq 8$), akne, androjenik alopesi) ya da biyokimyasal hiperandrojenemi (Total testosteron (TT), Dehidroepiandrostenedion sulfat (DHEAS) degerlerinin normal kontrol grubu için ortalamalarının +2SD üzerinde olan hastalar).
3. Ultrasonda polikistik over görünümü (en az bir over hacmi $>10ml$ ya da en az bir overde ≥ 12 folikül (2-9mm)]

Kontrol grubu:

Kontrol grubunu 16-40 yaş arası sağıklı, ömenoreik, hirşut olmayan, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastalar oluşturdu.

Çalışma ve kontrol grubu için çalışmaya alınmama ve çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar,
- Hormonal ilaç kullanan hastalar
- Diğer hiperandrojenemi etyolojileri (Hipotiroidizm, Cushing, non klasik adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi)
- Klinik hiperandrojenemisi olmayıp biyokimyasal hiperandrojenemi tespit edilen hastalar
- Çalışmaya devam etmek istemeyen olgular

3.2 Biyokimyasal Testler

Hastalara ilk değerlendirmeden sonra 10-12 saatlik gece açlığı sonrasında, saat 08:30 ila 10:30 arasında standart 75 gr OGTT yapıldı. OGTT sonuçları ADA 2010 tanı ölçütlerine göre değerlendirildi. Buna ek olarak bütün olguların en az 10 saat açlık sonrası açlık kan şekeri, açlık serum insulini, HDL, Trigliserit, total kolesterol düzeyleri ölçüldü. LDL düzeyi ise Friedeway formülü [$LDL = \text{total kolesterol} - (VLDL + HDL)$] ile hesaplandı.

PKOS'lu olgulardan ve kontrol grubundan ayrıca androjen profili (DHEASO₄, total testesteron, SHBG, 17 AOHP), TSH, PRL, HMWA düzeyleri ölçümü için kan alındı. Alınan kanlar 3000/dk devirde 7 dakika santrüfüj edildikten sonra ayrılan serumlar -70 ° C de çalışılana kadar saklandı. Hormonal parametreler için alınan kanlar KÜTF Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı.

Hormon parametrelerinden 17-AOHP, SHBG Dia.Metra (Dia.Metra Italy) marka kitler kullanılarak "Enzyme-linked immunosorbent assay" (ELİSA) yöntemi ile manuel olarak (μ -Quant Bio-Tek Instruments Inc. USA) μ -Quant Bio-Tek cihazı kullanılarak çalışıldı. 17-AOHP için ölçülebilir en düşük değer 0.09 ng/ml olarak tespit edilmiş olup intra-assay değişkenlik (CV) \leq % 7.4, inter-assay değişkenlik \leq % 13 olarak bildirilmiştir.

Hormon parametrelerinden, TSH, PRL, insulin ve androjen profillerinden DHEASO₄, Total testesteron, Beckman Coulter marka kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle (Beckman Coulter Inc. U.S.A) çalışıldı.

3.2.1 HMWA Ölçümü

Alınan kan örneklerinin serumları ayrıştırılarak -80 ° C'de saklandı. ELISA yöntemi (Sandwich format Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kullanılarak R and D systems marka kitlerle kantitatif selektif HMWA ölçümleri yapıldı.

3.3 Ultrasonografik Değerlendirme:

Katılımcılar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından kullanılan Siemens Accuson Antares USA marka cihaz ile virjin olanlarda abdominal (Siemens Accuson CH6-2 5.71 MHz. Abdominal Probe USA) ve virjin olmayanlarda transvajinal ultrasonografi ile (Siemens Accuson EC9-4 6.15 MHz. Transvajinal Probe USA) over büyüklükleri ve morfolojileri açısından değerlendirildi. Over hacmi (0,5x en x boy x yükseklik) formülü kullanılarak hesaplandı (177). Ultrasonografide over hacmi >10ml ya da overde ≥ 12 folikül (2-9mm) olması polikistik over görünümü lehine yorumlandı.

3.4 Diğer

Çalışmaya katılan tüm olguların demografik verileri; yaşı, kilosu, boyu kayıt edildi. Bel ve kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı, kilo ve boy ölçümleri alınarak VKI hesaplandı. Vücut yağ oranı ölçümü için endokrinoloji polikliniğindeki TANİTA cihazı kullanıldı. Hirsutizm Ferriman Gallwey skorlama (FGS) sistemi kullanılarak değerlendirildi ve FGS ≥ 8 olan hastalar hirsut kabul edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm olgularda aşağıda belirtilen ölçümler yapıldı.

Vücut Ağırlığı (kg): Olgular üzerinde anlamlı ağırlık farkı oluşturmayacak (yaklaşık 0.1kg) giysiler varlığında ve ayakkabısız iken aynı tartı aleti ile ölçümler yapıldı.

Boy (cm): Olgular dik ve sırtları duvara dayalı iken kafa-ayak tabanı mesafesi (yaklaşık 0.5 cm hata payı), çalışma boyunca aynı mezur kullanılarak ölçüldü.

Vücut Kitle İndeksi (kg/m²): VKI=Boy/(vücut ağırlığı²) formülü ile hesaplandı. (VKI = ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi)

Bel Çevresi: Hastalar ayakta ve kollar yanda olacak şekilde 12. kosta alt sınırı ile iliak krest arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü. Çalışma boyunca aynı mezur ile ölçüm yapıldı ve 0.5 cm hata payı ile ölçüldü. Bu değişken visseral adipositenin bir göstergesi olarak kabul edildi.

Kalça Çevresi: Büyük torakanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bu değerlerle bel/kalça oranları hesaplandı.

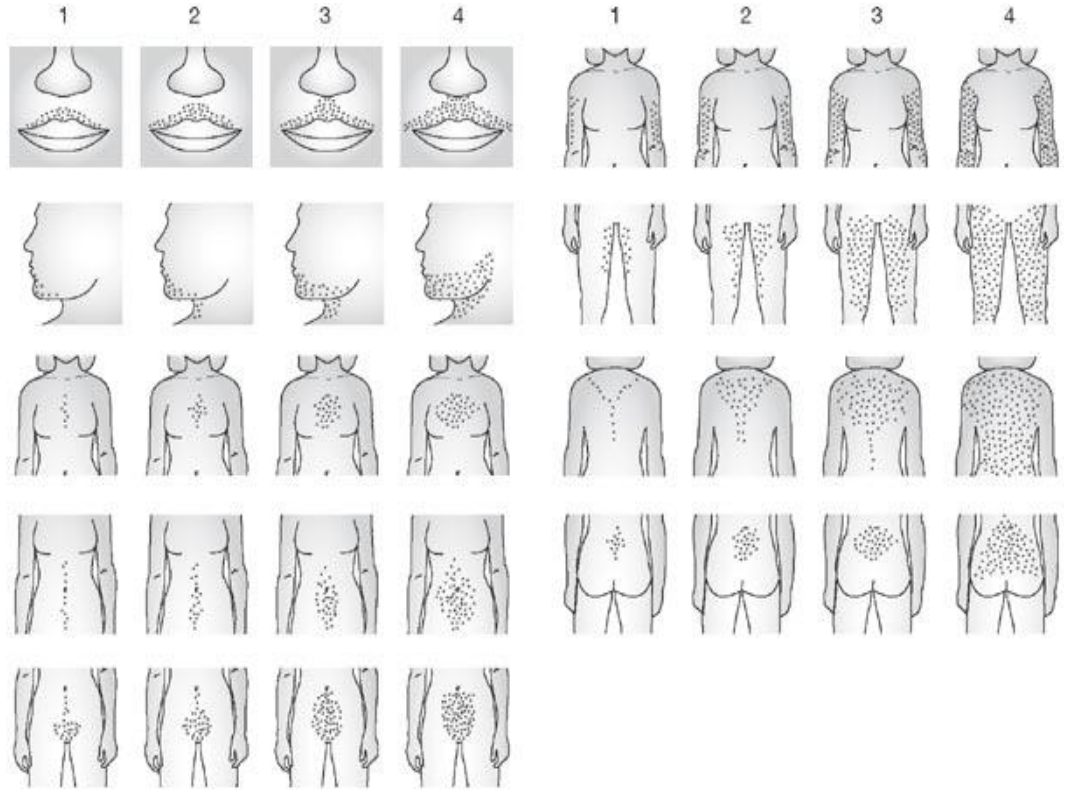
Kan Basıncı: Hastaların 20 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ koldan ideal bir sfingomanometre ile ölçüldü.

HOMA-IR: Açlık kan şekeri ve açlık serum insülin düzeyleri kullanılarak Homeostatic Model Assessment (HOMA) insülin direnci düzeyleri her hasta için hesaplandı. [Açlık kan şekeri (mg/dl)x açlık insülin düzeyi(uU/ml)/405].

75 gr OGTT: 10-12 saatlik açlığı takiben sabah alınan (0.dakika) kan örneklerinden sonra 75 gr oral glukoz alınmasını (250cc %30 Dextroz solüsyonu) takiben 120. dakikada diğer kan örnekleri alındı.

FAI: Serbest androjen indeksi ölçümü $(3,47 \times \text{Total Testosteron}/\text{SHBG}) \times 100$

FGS: Hirsutizm değerlendirmesi Modifiye Ferriman Goldway skorlama sistemi ile yapıldı.



Yildiz BO (2008) *Nat Clin Pract Endocrinol Metab`den alınmıştır (178)*

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 programı kullanıldı. Çalışma PKOS ve kontrol olmak üzere iki gruptan oluştu. Gruplar arası karşılaştırmalar independent samples-t test ile yapıldı. HMWA ile diğer tüm parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değeri 0,05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde önemlilik seviyesi alındı.

4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına Mayıs 2012 – Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran toplam 86 jinekoloji hastası çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubundan 4 hasta çıkarılma kriterlerine

uyduğu için çalışma dışı bırakıldı. Olgular PKOS ve kontrol olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendiler. Grupların olgulara göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların olgulara göre dağılımı

| Gruplar | Olgu sayısı | (%) |
|---------|-------------|-------|
| Kontrol | 39 | 47,6 |
| PCO | 43 | 52,4 |
| Toplam | 82 | 100,0 |

PKOS`lu hastalar ve kontrol grubunun PKOS tanı kriterleri ve insülin rezistansı varlığı açısından değerlendirilmesi Tablo 4.2’de görüldüğü şekildedir. PKOS`lu hastaların %20`sinde insulin rezistansı tespit edilmiştir (HOMA-IR 2.5`un üzerinde).

Tablo 4.2. PKOS` lu hastalar ve kontrol gruplarının PKOS tanı kriterleri ve insülin rezistansı varlığı açısından değerlendirilmesi

| | PKOS (N=43) | Kontrol (N=39) |
|--|-------------|----------------|
| Oligo-anovulasyon sıklığı | 36 (%83) | 0 |
| USG PKO sıklığı | 42 (%98) | 21 (%53) |
| Hiperandrojenemi | 43 (%100) | 0 |
| Klinik Hiperandrojenemi | 38 (%88) | 0 |
| Biyokimyasal Hiperandrojenemi | 22 (%51) | 1 (%2) |
| Hiperandrojenemi+Oligo-anovulasyon | 36 (%83) | 0 |
| Insülin Rezistansı (1:HOMAIR>2,5 ya da 2. saat OGTT>140) | 9 (%20) | 0 |

PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri incelendiğinde iki grup yaş ve VKI açısından benzerken, PKOS grubunda bel-kalça oranı ve FGS anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut kitle indeksi, yağ kitlesi ve yüzdesi PKOS'lu hastalarda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlığa erişmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

| | PKOS (Ort±SD) N= 43 | Kontrol (Ort± SD) N=39 | p değeri |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------|
| Yaş | 21,81 ± 3,78 | 22,97 ± 4,16 | 0,190 |
| VKI(kg/m ²) | 22,10 ± 2,91 | 21,58 ± 2,81 | 0,415 |
| Bel / Kalça Oranı | 0,75 ± 0,05 | 0,72 ± 0,05 | 0,031 |
| Yağ yüzdesi (%) | 22,00 ± 7,79 | 21,96 ± 7,45 | 0,561 |
| Yağ miktarı (kg) | 14,71 ± 8 ,59 | 13,44 ± 6,59 | 0,486 |
| FGS | 11,09 ± 3,99 | 1,97 ± 1,49 | 0,000 |
| Sistolik TA | 106,10 ± 10,21 | 110,29±10,42 | 0,082 |
| Diastolik TA | 68,05 ± 6,79 | 70,00±6,41 | 0,204 |

PKOS'lu hastalar ve kontrol grupları androjen ve lipid profili, insülin rezistansı ve HMWA açısından karşılaştırıldığında, DHEA-SO₄, SHBG, FAI, total testesteron, insülin ve HOMA-IR PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$), HMWA ise PKOS grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki grupta lipid profilleri benzerdir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PKOS' lu hastalar ve kontrol gruplarının HMWA, HOMA-IR ve lipid profillerine göre karşılaştırılması

| | PKOS (Ort ±SD) N=43 | Kontrol (Ort±SD) N=39 | (p) |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| DHEASO4 (ug/dl) | 274,47 ± 91,49 | 213,42 ± 80,04 | 0,003 |
| SHBG (nmol/L) | 39,00 ± 21,94 | 74,46 ± 40,42 | 0,000 |
| Total Testosteron (ng/mL) | 0,62 ± 0,22 | 0,37 ± 0,15 | 0,000 |
| FAI | 7,93 ± 7,32 | 2,14 ± 1,58 | 0,000 |
| HMWA (ng /mL) | 5049±2961,34 | 7493 ± 2939,86 | 0,001 |
| AKŞ(mg/dL) | 83,54 ± 10,26 | 82,89 ± 9,66 | 0,776 |
| İnsulin (uU/mL) | 8,41 ± 5,65 | 5,75 ± 1,81 | 0,007 |
| HOMA-IR | 1,72 ± 1,13 | 1,19 ± 0,42 | 0,009 |
| Trigliserit (mg/dL) | 95,01 ± 54,35 | 84,10 ±41,00 | 0,353 |
| Kolesterol (mg/dL) | 160,70 ± 26,56 | 164,97 ± 25,53 | 0,497 |
| HDL (mg/dL) | 53,37 ± 11,29 | 53,19 ± 9,51 | 0,945 |
| LDL (mg/dL) | 88,07 ± 20,77 | 94,84 ± 21,76 | 0,186 |

PKOS' lu hastalarda HMWA ve insulin rezistansının diğer değişkenlerle arasındaki ilişkiye bakıldığında, hem HMWA hem de insulin rezistansi ile VKI, yağ yüzdesi, yağ miktarı, FGS ve trigliserit arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu ilişki HMWA ile negatif yönde iken HOMA-IR ile pozitif yöndedir. Bunlara ek olarak HMWA biyokimyasal hiperandrojenemi markerlarından FAI ile negatif ilişki göstermektedir. HOMA-IR ile HDL arasında da anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

HMWA ile HOMA-IR arasında negatif yönde bir ilişki olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PCOS`lu hastalarda HMWA ve HOMAIR ile diğer parametreler arası korelasyon

| Variable | HMWA | | HOMAIR | |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | Correlation | p value | Correlation | p value |
| HMWA | 1 | . | -0,07 | 0,579 |
| Yaş | -0,121 | 0,313 | -0,15 | 0,207 |
| VKI | -0,390 | 0,001 | 0,252 | 0,034 |
| Bel kalça oranı | -0,110 | 0,372 | 0,077 | 0,533 |
| Yağ Yüzdesi | -0,247 | 0,044 | 0,404 | 0,001 |
| Yağ Oranı | -0,281 | 0,022 | 0,442 | 0,000 |
| FGS | -0,391 | 0,001 | 0,267 | 0,025 |
| DHEASO4 | -0,135 | 0,280 | 0,022 | 0,856 |
| SHBG | 0,274 | 0,026 | -,252 | 0,040 |
| Total Testost. | 0,013 | 0,917 | -0,027 | 0,824 |
| FAI | -0,258 | 0,042 | 0,139 | 0,265 |
| Trigliserit | -0,261 | 0,031 | 0,283 | 0,021 |
| Kolesterol | -0,059 | 0,633 | 0,151 | 0,227 |
| HDL | 0,186 | 0,129 | -0,384 | 0,001 |
| LDL | -0,003 | 0,981 | 0,199 | 0,109 |

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, insülin direncinin sıklıkla görüldüğü bir durumdur. Adiponektin ise obezlerde ve insülin direnci olanlarda (metabolik sendrom, tip 2 DM vb) azalan, yağ hücrelerinden salgılanan bir proteindir (84). Adiponektinin fizyolojik olarak aktif formu olduğu düşünülen HMWA ile insülin rezistansı, PKOS, obezite ilişkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (16,175,176). Adiponektin düzeylerinin, PKOS'lulardaki diğer tanı parametreleri ile ilişkisi, sendromun etyopatogenezi konusunda bilgi verebileceği gibi hangi parametrelerin gelecekte metabolik riske işaret ettiğini de belirleyebilir.

Metabolik sendromun parametreleri olan insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve dislipidemi durumları kardiyovasküler hastalıklarda özellikle koroner arter hastalığının gelişmesinde önemli yer teşkil etmektedirler (179). Buna rağmen metabolik sendromun moleküler esasları henüz aydınlatılamamıştır.

Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son birkaç yılda anlaşılmaya başlanan fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden biri olan adiponektin de son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.

Biz çalışmamızda; PKOS tanısı almış hastalarda insülin rezistansı ile HMWA arasındaki ilişkiyi inceledik. PKOS grubunda insülin rezistansını (HOMA-IR) anlamlı olarak yüksek, HMWA düzeylerini ise daha düşük bulduk.

Çalışmamızda PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının hormon ve lipid profili karşılaştırıldığında, DHEASO₄, SHBG, FAI, total testesteron, insülin, HOMAIR, FSH, LH, E₂ değerleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, HMWA düşük bulunmuştur.

Literatürde PKOS'lu grup ile yaş ve kilo olarak benzer kontrol gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken (180-182), bizim çalışmamızla korele olarak, PKOS grubunda adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır (123,183-188). Biz bu farklı sonuçların PKOS tanısı alan grupların heterojenliğinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Oligoanovulasyonu ve overlerin PKO ile uyumlu görünümü olan fakat hiperandrojenizmi olmayan PKOS'lu

olguların endokrin ve metabolik özellikleri daha az belirgindir ve bu hastalarda daha az insülin direnci görülür (189). Biz çalışmamızda HMWA ile klinik ve biyokimyasal hiperandrojenemi arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösterdik.

Obezlerde PKOS'lu olsun veya olmasın kan adiponektin düzeyleri daha düşüktür (10,138,179-183,190,191). Bundak ve arkadaşları (192) ülkemizde yaptığı bir çalışmada Türk çocuklarında VKI değerlerinin batı toplumlarıyla benzer olduğunu göstermişlerdir. Literatürde de obez PKOS ve obez olmayan PKOS gruplarını karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuçlar olduğu görülmektedir (179-183,190,191). Santral obezitesi olan olgularda kan adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (83). Nitekim bizim çalışmamızda PKOS hastalarıyla kontrol grubu kıyaslandığında VKI, yağ yüzdesi, yağ miktarı ile HMWA düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak negatif bir korelasyon saptanırken, aynı korelasyon bel kalça oranı için bulunmamıştır. PKOS hastalarında obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, bu durum, bu hastalara ek riskler getirmektedir (193). Santral obezite metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Pasquali ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada, normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında, ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranında artış saptamıştır (109). Bu durum, santral yağ depolanmasının, obeziteden bağımsız bir mekanizma ile geliştiğini düşündürmektedir. Günümüzde visseral yağ dokusu, metabolik ve endokrin bir organ olarak değerlendirilmektedir (128). Abdominal visseral yağ miktarındaki artışın, PKOS hastalarında sık rastlanan insülin rezistansının, dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik ve proinflamatuvar durumlara yol açabileceği bilinmektedir. Yağ dokusu, parakrin ve endokrin yollarla, leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) , interlökin 6 (IL-6) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi medyatörlerin miktarlarında artma veya azalmaya neden olabilir; bu nedenle, bu medyatörlerin PKOS hastalarındaki seviyeleri, normal popülasyondan farklıdır (123,194). Ancak, santral obezitenin sadece bel/kalça oranıyla tanımlanması da her zaman yeterli değildir. Abdominal yağlanmayı dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemiyle değerlendiren ve normal kilolu PKOS olgularında bile belirgin santral obezite olduğunu bildiren çalışmalar vardır (195).

Biz de çalışmamızda santral obeziteyi değerlendirmede bel/kalça oranını kullanarak bu ilişkiyi göstermiş olduk.

Adiponektin düzeylerinin azalmasıyla insülin direncinde artma beklenir. Çünkü adiponektin kasta ve karaciğerde insülinin etkisini arttırmaktır. Bu etkisiyle adiponektin bir insülin duyarlılaştırıcı (insulin sensitizer) gibi işlev görmektedir. PKOS'lularla yapılan pek çok çalışmada da bu ilişki gösterilmiştir (180,181,185,188,190,196,197). Fakat literatürde bu ilişkinin izlenmediği veya insülin direncinin, düşük adiponektin düzeylerinin majör göstergesi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (192,187,191,198). PKOS hastalarında insülin direncinin nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda ortak bir sonuca ulaşılamamıştır. Legro ve arkadaşları, PKOS'da insülin rezistansı için, açlık glukoz/açlık insülin oranını, tarama testi olarak önermektedir (199). Ancak, insülin rezistansına karşı koyacak insülin sekresyonu olmaması durumunda, insülin düzeylerine bağlı olan testlerin sensitivitelerini yitirdikleri ve bu testlerin yetersiz kalabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Açlık kan şekeri değerleri ölçümlerinin, PKOS için iyi bir tarama testi olmadığını Dokras ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göstermiştir (200). De Ugarte ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PKOS'ta insülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assessment values for insulin resistance) ile araştırılmış ve bu yöntemle PKOS'ta insülin direnci prevalansı %64 olarak saptanmıştır (201). Legro ve arkadaşlarının başka bir çalışması ise, açlık glukoz/insülin oranı ile PKOS'lu olgularda insülin direnci prevalansı %33 olarak saptanmıştır (199). Biz çalışmamızda insülin direncini gösterebilmek için açlık glukoz ve insülin oranına bakarak HOMA-IR skorlarını hesapladık. HOMA-IR yöntemiyle, insülin rezistansı araştırılmasında; PKOS grubunun HOMA-IR düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. HOMA-IR cut-off değerini 2.5 olarak aldığımızda PCOS grubunun %20.9'unda (9/43) insülin rezistansının yüksek olduğunu gördük. Biz hem HOMA-IR değerleri ile hem de glukoz ve insülin değerleriyle serumdaki yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Tüm bu parametrelerde insülin direnci arttıkça yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin değerlerinin düştüğünü gördük. Hem adiponektinin kodlandığı kromozom 3q27 bölgesi ve polimorfizmleri (87,129-132) hem de adiponektin promotor polimorfizmleri (208) ile serum adiponektin seviyeleri

arasında ilişki kurulmuş olup, bu durum bireylerin insülin sensitivitesi sonuçları ile korelasyon göstermiştir. Yine önemli olarak hem insanlarda hem de hayvan modellerinde adiponektin düzeyinde azalma VKI'dan bağımsız olarak tip 2 DM ve insülin direncinin bir çok göstergesi ile negatif korelasyon göstermiştir (83,143). Düşük adiponektin seviyeleri tip 2 DM gelişimini de ön görebilmektedir (145,147,160-162). Bu sonuçlar ışığında insülin direncinde ve tip 2 DM gelişimindeki rolüne şüphe yoktur. Ancak insülin direnci ve hipoadiponektinemi arasındaki ilişkinin neden sonuç bağlamında ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (115). Yine adiponektinin aktif formu olan HMWA'nin de insülin direnci ve tip 2 diyabete karşı da koruyucu olduğu hipotezi desteklenmiştir (166).

Çalışmamızda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyleri ve insülin rezistansı ile lipid profili arasındaki ilişki de incelendi ve HMWA düzeyi ile trigliserit düzeyi arasında anlamlı ilişki mevcutken, LDL, kolesterol ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Biz çalışmamızda hem HMWA hem de insülin rezistansı ile VKI, yağ yüzdesi, yağ miktarı, FGS ve trigliserit arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca HOMA-IR ile HDL arasında da negatif bir ilişki bulundu. VKI ve vücut yağ oranı yüksek PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı daha fazladır. Trigliserit ve HDL ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki olması da bu hastalarda HDL düşüklüğü ve trigliserit yüksekliğinin insülin rezistansına zemin hazırlayan parametreler olduğunu göstermektedir.

Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, sağlıklı, obez olmayan 204 erkek ve 214 kadında aterojenik lipid profili (artmış total kolesterol, LDL, trigliserit, azalmış HDL) ile düşük adiponektin düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (202). PKOS'lu gruplarda yapılan çalışmalarda da aterojenik lipid profili olan olgularda adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (179,190,203). On dokuz PKOS 'lu kadının incelendiği bir çalışmada (198) ise lipid değerleri ile adiponektin seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Sağlıklı kadınlarda androjen düzeyleri ile adiponektin arasında ilişki gösterilememiştir (141). PKOS'lu olgularda artan androjen düzeyleri ile artan total adiponektin düzeyleri bildirildiği gibi (183,185,204); ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (123,181,203). Androjen düzeylerinin ölçülmesinde laboratuvar

yöntemlerinin önemi büyüktür. Total testosteron ölçümünün kadınlarda yetersiz kaldığı bilinmektedir (205). Serbest testosteron düzeyleri en kıymetli bilgiyi sağlar. Fakat serbest testosteronu en iyi ölçen 'equilibrium dialysis ve ultrasentrifugasyon' yöntemi zor ve pahalı bir yöntemdir (206). Bu nedenle biz de çalışmamızda serbest testosteron ölçümü yerine sonuçları korele olan FAI kullandık ve PKOS'lu hastalarda HMWA ile FAI arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit ettik. Serum adiponektin düzeyinin androjenlerle geri dönüşümlü olarak düşürülebildiğini gösteren çalışmalar vardır (207). Hiperandrojenik adolesanlarda metformin ve dördüncü jenerasyon oral kontraseptiflerle yapılan tedaviye bir androjen reseptör blokörü olan flutamidin eklenmesiyle vücut ve abdominal yağlanmada azalma, adiponektin düzeylerinde artma görülmüştür (208). Bu çalışmayı yürüten araştırmacının obez olmayan genç bayanlarda yaptığı bir başka çalışmada, metforminin testosteron düzeylerini düşürdüğü, adiponektin düzeylerini artırdığı ve santral obeziteyi azalttığı gösterilmiştir (209).

PKOS'da hiperinsülinizm ve insülin direncinin hiperandrojenizme yol açtığı, hiperandrojenizmin de abdominal yağlanmaya neden olduğu düşünülürse; artan abdominal yağlanma ile adiponektin düzeylerinin azalması ve böylece insülin direncinin daha da artması bu kısır döngüyü açıklar (192). Bizim çalışmamızda da HMWA ve HOMA-IR vücut yağ kitlesi, hiperandrojenemi ve lipid profilinden trigliseritle ilişkili bulunmuştur. Ancak HMWA ile insülin rezistansı arasındaki ilişki anlamlı seviyede değildir. Her ne kadar HMWA ile HOMA-IR arasındaki negatif ilişki anlamlı olmasa da bu ilişkinin anlamlı olmamasının çalışmadaki hasta sayısının azlığı dolayısıyla PKOS'lu hastaların yalnız %20'sinde insülin rezistansı olması ve grubun çoğunluğunun VKI normal olan hastalardan oluşmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu ilişkilerin netleşmesi için PKOS hastalarının IR varlığı, VKI ve PKOS fenotiplerine göre kategorize edilildiği daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

- PKOS grubunda insülin rezistansını (HOMA-IR) anlamlı olarak yüksek, HMWA düzeylerini ise daha düşük bulduk.

- PKOS'lu hastalar ve kontrol gruplarının hormon ve lipid profili karşılaştırıldığında, DHEASO₄, SHBG, FAI, total testosteron, insulin, HOMAIR, FSH, LH, E2 değerleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, HMWA düşük bulunmuştur.

- Biz çalışmamızda HMWA ile klinik ve biyokimyasal hiperandrojenemi arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösterdik.

- Bizim çalışmamızda PKOS hastalarıyla kontrol grubu kıyaslandığında VKI, yağ yüzdesi, yağ miktarı ile HMWA düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak negatif bir korelasyon saptanırken, aynı korelasyon bel kalça oranı için bulunmamıştır.

- Biz çalışmamızda hem HMWA hem de insulin rezistansı ile VKI, yağ yüzdesi, yağ miktarı, FGS ve trigliserit arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca HOMA-IR ile HDL arasında da negatif bir ilişki bulundu. VKI ve vücut yağ oranı yüksek PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı daha fazladır. Trigliserit ve HDL ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki olması da bu hastalarda HDL düşüklüğü ve trigliserit yüksekliğinin insülin rezistansına zemin hazırlayan parametreler olduğunu göstermektedir.

- Bizim çalışmamızda da HMWA ve HOMA-IR vücut yağ kitlesi, hiperandrojenemi ve lipid profilinden trigliseritle ilişkili bulunmuştur. Ancak HMWA ile insülin rezistansı arasındaki ilişki anlamlı seviyede değildir. Her ne kadar HMWA ile HOMA-IR arasındaki negatif ilişki anlamlı olmasa da bu ilişkinin anlamlı olmamasının çalışmadaki hasta sayısının azlığı dolayısıyla PKOS'lu hastaların yalnız %20'sinde insulin rezistansı olması ve grubun çoğunluğunun VKI normal olan hastalardan oluşmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu ilişkilerin netleşmesi için PKOS hastalarının IR varlığı, VKI ve PKOS fenotiplerine göre kategorize edilildiği daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmada PKOS tanısı almış hastalarda HOMA-IR skoru ile HMWA arasındaki ilişki inceledik. PKOS'lu hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında HOMA-IR düzeylerinin yüksek, HMWA düzeylerinin ise düşük olduğu bulundu. HMWA ile HOMA-IR arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. PKOS grubunda insulin rezistanlı hasta sayısının az olması ve grubun çoğunluğunun VKI normal olan hastalardan oluşması HMWA ile HOMA-IR arasında belirgin bir ilişki saptanamamasına sebep olmuş olabilir. Bu ilişkilerin netleşmesi için PKOS

hastalarının IR varlığı, VKI ve PKOS fenotiplerine göre kategorize edildiği daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- 1- Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29: 181-191.
- 2- Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, et al. Obesity-Related Lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Adolescent Health* 2010; Oct.: 474-481.
- 3- Hacıhanefioğlu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: Chaos? *Fertil Steril* 2000; 73: 1261–1262.
- 4- Ancien P, Quereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 7 2: 32–40.
- 5- Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med.* 2006; 12: 324–332.
- 6- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 535–582.
- 7- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of group of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 499–507.
- 8- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4006–4011.

- 9- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8: 264-280 .
- 10- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipospecific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys. Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
- 11- Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol.* 2007; 40: 55–67.
- 12- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002; 8: 1288–1295.
- 13- Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9073-9085.
- 14- Fisher FF, Trujillo ME, Hanif W, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005; 48: 1084-1087.
- 15- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357-1362.
- 16- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249–259.
- 17- Nakashima R, Kamei N, Yamane K, et al. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 200 ; 91: 3873–3877.

- 18- Bart C, J. M. Fauser, Basil C, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Fertility and Sterility. 2012; Vol. 97, No:1.
- 19- Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, Merriam GR [eds]. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992; 377-384.
- 20- The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PKOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2004; 19: 41-47.
- 21- Ricardo Azziz, Enrico Carmina, Didier Dewailly, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin.Endocrinol.Metab.November 2006; 91(11): 4237–4245.
- 22- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008; 89: 505–522.
- 23-Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome.Hum.Reprod. 2008; 23: 462–477.
- 24- Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. Am. J. Med. 1995; 98: 27-32.
- 25- Schwartz RA. Acanthosis nigricans. Journal of the American Academy of dermatology 1994; 31: 1-19.
- 26- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1989; 31: 87-120.

- 27- Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 1320-1329.
- 28- Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 177-207.
- 29- Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, et al. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 1995; 92: 12280-12284.
- 30- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973: 256-257.
- 31- Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1998; 27: 877-903.
- 32- Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 386-399.
- 33- Marshall JC and Eagieson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 295-322.
- 34- Speroff L, Fritz M.A. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 7 th Edition, 2010: 474.*
- 35- Kirshner MA, Bardin CV. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972; 21: 667-688.

- 36- Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 520–527.
- 37- Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin resistant states. *Endocr. Rev.* 1991; 12: 3.
- 38- Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod. Biomed. Online* 2003; 7: 602-605.
- 39- Insler V, Shoham Z, Barash A, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum. Reproduction* 1993; 8: 379.
- 40- San Roman GA, Magottin DA. Insulin-like growth factor binding proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian disease: cellular source and levels in follicular fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1010.
- 41- Dunaif A, Finegood DT. B-cell dysfunction independent, of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 942.
- 42- Yenigün M. Diabetik kardiyovasküler olayların patogenezi . *Kardiyovasküler diyabet kitabından.* Yenigün M(ed), İ.Ü Basımevi Film Merkezi. 1997; İstanbul s.115-222.
- 43- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956; 4: 20-34.

- 44- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 761–811.
- 45- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 453-458.
- 46- Yılmaz M. ve ark. Polikistik Over Sendromuna Güncel Yaklaşım. *Haseki Tıp Bülteni* 2009; 2.
- 47- Dunif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insülin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989; 38:1165-1174.
- 48- Tasoula Tsilchorozidou, Caroline Overton, Gerard S. Conway. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology.* 2004; Volume 60, Issue 1, pages 1–17.
- 49- Ehrmann Da, Liljenquist RD, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2006; 91: 49-53.
- 50- Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14: 365-370.
- 51- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 812-819.
- 52- Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, et al. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46(4): 499-505.

- 53- Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004; 53: 1068-1073.
- 54- Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIR study). *J. Intern. Med.* 2002; 252: 440-447.
- 55- Sjogren P, Basu S, Rosell M, et al. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2580-2586.
- 56- Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7: 3-7.
- 57- Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4174.
- 58- Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, et al. 17 alpha hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1998; 11: 133-137.
- 59- Escobar-Moreale HF, San milian JL, Smith RR, et al. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999, 72: 629-638.
- 60- Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 13: 1315-1317.

- 61- San Milian JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 797-802.
- 62- Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 446-449.
- 63- Korhonen S, Rompanen EL, Hiltunen M, et al. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol.* 2002; 16: 271-274.
- 64- Tong Y, Liao WX, Roy AC, et al. Association of Acd polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;74: 1223-1226.
- 65- Conway GS, Conway E, Walker C, et al. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 51: 97-99.
- 66- Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol. Survey* 1999; 18: 403-413.
- 67- Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20–24 years, continuing through 32–41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 206–212.
- 68- Ching HL, Burke V, Stuckey BG. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 373–379.

- 69- Wijeyaratne CN, Seneviratne RA, Dahanayake S, et al. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a large database from a specialist endocrine clinic. *Hum. Reprod* 2011; 26: 202–213.
- 70- Kalra P, Bansal B, Nag P, et al. Abdominal fat distribution and insulin resistance in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009; 91: 1437–1440.
- 71- Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005; 84: 766–769.
- 72- Lord J, Thomas R, Fox B, et al.. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1203–1209.
- 73- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966–1982.
- 74- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2010; 16: 347–363.
- 75- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 2006; 12: 673–683.
- 76- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev* 1997; 18: 774–800.

- 77- Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 513–517.
- 78- 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 Jan; 84(1): 165-169.
- 79- Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1995 Jan 16; 98(1A): 33-39.
- 80- Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 148–151.
- 81- Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2571–2579.
- 82- Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 4965–4972.
- 83- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
- 84- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb; 89(2): 447-452.

- 85- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001; 7: 941-946.
- 86- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 2461-2468.
- 87- Vionnet N, Hani El H, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1470-1480.
- 88- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005; 90: 1929-1935.
- 89- Wild R. Polycystic ovary syndrome: A risk for coronary artery disease? *Am. Journal Obstet. and Gynecol.* 2002; 186: 35-43.
- 90- Zhao X, Zhong J, Mo Y, et al. Association of biochemical hyperandrogenism with type 2 diabetes and obesity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010; 108: 148–151.
- 91- Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117: 145–152.
- 92- Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and

hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 767–776.

93- Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–586.

94- Cibula D, Cifkova R, Fanta M, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785–789.

95- Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 101–105.

96- Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ(ed). *Polycystic ovary syndrome*. New York. Springer –Verlag, 1996 : 201-209.

97- Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . *Semin Reprod Endocrinol*. 1996; 14: 445-449.

98- Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol*. 1996; 88: 554–559.

99- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 2009; 19: 398–405.

100- Potischman N, Hoover RN, Brinton RN, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 1996; 88: 1127- 1135.

- 101- Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post- menopausal women. *Oncol Rep.* 2000; 7: 89-93.
- 102- Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 403-407.
- 103- Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary 1. Clinical and histological features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 22: 325-338.
- 104- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 140: 815-830.
- 105- Prins EA. Treatment at infertile patient with polycystic ovarian syndrome. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002; 57: 2565-2572.
- 106- Clayton RN, Ogden V, Bodgkinson I, et al, How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Endocrine!* 1992; 137: 127.
- 107- Polson DW, Adani O, Wads Werth I, et al. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872.
- 108- Aziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2745-2749.
- 109- Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S. et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm. Res.* 1993; 39: 179-187.
- 110- Legro RS. Diagnostic criteria in polycystic (Warty syndrome. *Int J. Reprod. Med.* 2003; 21: 267-275.

- 111- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002; 57: 755–767.
- 112- Kumarapeli V, Seneviratne RA, Wijeyaratne CN, et al. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168: 321–328.
- 113-Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-513.
- 114- Işılçay L, Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-713.
- 115- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005; 26: 439-451.
- 116- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem (Tokyo)* 1996; 120: 803-812.
- 117- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26746-26749.
- 118- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 2005-2010.
- 119- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and

subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.

120- Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 5662-5667.

121- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 10697-10703.

122- Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Ito T. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in Japanese men with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2005; 52: 241-244.

123- Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod.* 2006; Sep; 21 (9): 2257-2265.

124- Brooks NL, Moore KS, Clark RD, et al. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes Obes. Metab.* 2007; May; 9(3): 246-258.

125- Chawla A, Saez E, Evans RM. Don't know much bile-ology. *Cell*, 2000; 103: 1-4.

126- Obici S, Feng Z, Arduini A, et al. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat. Med.* 2003; 9: 756-761.

127- Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat. Med.* 2006; 12: 43-44.

128- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548-2556.

- 129- Mori Y, Otabe S, Dina C, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002; 51: 1247-1255.
- 130- Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 14478-14483.
- 131- Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-540.
- 132- Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2206-2212.
- 133- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
- 134- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
- 135- Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: 443-448.

- 136- Schwarz PE, Towers GW, Fischer S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care* 2006 ; 29: 1645-1650.
- 137- Knobler H, Benderly M, Boyko V, et al. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 87-92.
- 138- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3815-3819.
- 139- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.
- 140- Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 1274-1278.
- 141- Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4822-4831.
- 142- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes. Res.* 2002; 10: 1104-1110.
- 143- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595-1599.

- 144- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.* 2004; 68: 975-981.
- 145- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 87-90.
- 146- Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288: 1102–1107.
- 147- Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2015- 2020.
- 148- Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*, 2003; 26: 3226-3229.
- 149- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 2003; 361: 226–228.
- 150- Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 871–876.
- 151- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 22: 85-89.
- 152- Pischon T, Girman CJ, Gokhan S, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291: 1730-1737.

- 153- Ouchi N, Mitsuru O, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003; 42: 221–224.
- 154- Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001; 7: 947- 953.
- 155- Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2004; 145: 367-383.
- 156- Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 2654-2660.
- 157- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25863-25866.
- 158- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* 2002; 8: 731-737.
- 159- Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 34658– 34661.
- 160- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002; 360: 57-58.
- 161- Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, et al. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2498-2503.

- 162- Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 2002 ; 51: 1884-1888.
- 163- Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51: 2225-2228.
- 164- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 22: 85-89.
- 165- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 167-175.
- 166- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 40352-40363.
- 167- Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 1304-1309.
- 168- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ. Res.* 2004; 94: 27-31.
- 169- Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, et al. A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin. Chim. Acta* 2006 ; 372: 47-53.

- 170- Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes*, 2006; 55: 1954-1960.
- 171- Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism*, 2007; 56: 1493-1499.
- 172- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004; 43: 1318-1322.
- 173- Ouchi N, Kihara S, AritaYN, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules, *Circulation*, 1999; 100: 2473-2476.
- 174- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, the most abundant adipocytederived protein, is functionally related to metabolic risk factors and predicts cardiovascular outcomes in end stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 134-141.
- 175- Tao Tao, Edmond P, Wickham, et al. Distribution of adiponectin multimeric forms in Chinese women with polycystic ovary syndrome and their relation to insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 2010; 163: 399–406.
- 176- O'Connor, N. Phelan, T. Kyaw Tun, et al. High Molecular Weight Adiponectin Is Selectively Reduced in Women with Polycystic Ovary Syndrome Independent of Body Mass Index and Severity of Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* March 2010; 95(3): 1378–1385.
- 177- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 219–222.
- 178- Yildiz BO . *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008

179-Xita N, Papassotiriou I, Georgiou I, et al. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers *Metabolism*. 2007; Jun; 56(6): 766-771.

180-Gülçelik NE, Aral Y, Serter R, et al. Adiponektin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22(9): 511-515.

181- Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004; 61(6): 738-746.

182- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J.Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun; 88(6): 2619-2622.

183-Glintborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 Aug; 155(2): 337-345.

184- Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am. J. Med.* 2006 Apr; 119(4): 356.e1-6.

185- Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005; 83(6): 1708-1716.

186- Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D et al. Decrease in adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome after an oral glucose tolerance test. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1): 222-224.

187- Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2005 Mar; 152(3): 389-394.

- 188-Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005; 12(2): 129-134.
- 189- Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, et al. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(10): 3922-3927.
- 190- Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, et al. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J. Endocrinol. Invest.* 2004 Jun; 27(6): 528-534.
- 191- Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, et al. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2003; 18:1790.
- 192- Bundak R, Furman A, Gunoz H, et al. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006 Feb; 95(2): 194-198.
- 193- Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1988; 722: 121-134.
- 194- Escobar-Morreale, H.F. et al. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 251-282.
- 195- Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean woman with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 1255-1260.
- 196- Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a

randomised placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156(2): 263-269.

197- Dulcuzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Metab.* 2003; 88(8): 3626-3631.

198-Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, et al. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol. Genet. Metab.* 2005 May; 85(1):61-69.

199- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2694–2698.

200-Anuja Dokras, MD PhD, Melinda Bochner, et al. Screening Women With Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106: 131.

201- De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.* 2005; 83:1454–1460.

202-Im JA, Kim SH, Lee JW, et al. Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism.* 2006 Nov; 55(11): 1546-1550.

203-Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witord E, et al. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 22(6): 325-331.

204-Vrbikova J, Dvorkova K, Hill M, et al. Determinants of circulating adiponectin women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005; 60: 155-161.

205-Taieb J, Mathian B, Millot F, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1381.

206-Gruschke a, Kuhl H. Validity of radioimmunological methods for determining free testosterone in serum. *Fertil Steril.* 2001; 76: 576.

207- Nishizawa H,et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitising adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.

208-Ibanez L, Valls C, Cabré S, De Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Sep; 89(9): 4716-4720.

209-Ibanez L, Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 39-43.