

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

şef Op. Dr. Ferit SOYLU

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE OVARYAN HACİM İLİşKİSİ

The relationship between ovarian volume and insulin resistance in
polycystic ovary syndrome patients

Tez Danışmanları:
Op.Dr. Ferit SOYLU
Op. Dr. Levent ERKAN

Uzmanlık Tezi
Dr. Cenk GEZER
İzmir-2007

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan kıymetli hocamız II.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Sayın Op. Dr. Ferit SOYLU'ya, tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanlarım Op. Dr. Levent ERKAN ve Op. Dr. Orkan TATLI'ya , tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Kliniği Uzmanı Dr. Fatma Demet İNCE'ye sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım .

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm asistanlık sürem boyunca bana gösterdiği destek ve yardımlarını hiçbir şeyle ödeyemeyeceğim eşim Dr. Naciye Sinem GEZER'e ve beni yetiştiren fedakar anneme, babama, ve ağabeyime şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
3.MATERYAL VE METOD.....	40
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ.....	63
7.ÖZET.....	64
8.SUMMARY.....	65
9.KAYNAKLAR.....	66

GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların, büyük bir kısmı adet düzensizliklerinden yakınmaktadır. Bu hastaların çoğunda kronik anovulasyon ve polikistik over sendromu mevcuttur. Bir çok sistemi etkileyen polikistik over sendromu (PKOS), uzun zamandan beri jinekolojik endokrinolojinin en çok araştırılan konularından biri olmuştur. Literatür incelendiğinde PKOS' un diagnostik kriterleri ve patogenezi hakkında tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Kadınlardaki en yaygın endokrinopati olan PKOS' un, patogenezi halen bilinmemekte ve tedavisi semptomatik olarak yapılmaktadır (1,2). Bu hastalar genellikle adet düzensizliği, infertilite ve hirsutizm şikayetleri ile başvururken, bu sürecin bir parçası olan, insülin direnci ve metabolik sonuçları, karşılanmamış östrojen ve uzun dönem riskleri hakkında bilgi sahibi olmadıkları için; bunları taramak ve erken dönemde önlem almak ve de gerekirse tedavi etmek hekimin görevi olmalıdır.

Metabolik anormalliklerle giden PKOS'un en belirgin özelliklerinden biri insülin direncidir (3). Bilindiği gibi insülin direnci; polikistik over sendromu olan kadınların büyük bir kısmında (değişik çalışmalara göre %30-70) rastlanmaktadır ve dolayısıyla bu kadınlarda Tip II Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalıkları riski de artmıştır.

Polikistik over ve insülin direnci ile ilgili tartışmalı konuların bazıları şunlardır:

- 1) Bu hastalarda insülin direncini saptamak için hangi yöntem tercih edilmeli?
- 2) Taranacak hasta grubu nasıl seçilmeli?
- 3) İlk taramada insülin direnci saptanmadığı takdirde tarama hangi sıklıkla tekrarlanmalı?
- 4) İnsülin direnci açısından hangi grup hastalar daha çok risk altındadır?

Bu tezin amacı, oligo-amenore, hirsutizm şikayetleri olup, polikistik over sendromu tanısı alan hastaları değişik klinik ve laboratuvar bulgularına göre alt gruplara ayırarak, PKOS tanı kriterlerinden biri olan artmış ovaryan hacmin insülin direnci ile ilişkisini araştırmak ve insülin direncini öngörmedeki değerini saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Polikistik Over Sendromu

Chereau, S. Leventhal'den 90 yıl önce, 1844 yılında insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler tanımlamıştır. İlk defa 1935 yılında Stein-Leventhal (4) tarafından tarif edilen, anovulasyonla seyreden semptomlar kompleksi olan Polikistik over sendromu (PKOS), üçlü klasik triad (amenore, obezite, hirsutismus) şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra bu tanıma oligomenore, hiperandrojenizm (klinik bulguları ve laboratuvar ölçümleri) ve diğer endokrin bozuklukların yokluğu (adrenal hiperplaziler, tümörler, tiroid disfonksiyonları ve hiperprolaktinoma) eklenmiştir (5).

Yüksek LH seviyesi 1958 yılında rapor edilmiş ve tanı için bir kriter olarak kabul edilmiştir. 1971 yılında da radyoimmünoasseyin bulunması biyokimyasal tanıya güveni sağlamıştır. Aslında 1962'li yıllarda klinik prezantasyondaki çeşitliliğin bilinmesine rağmen, 1976 yılında normal LH düzeyli PKOS'lular olabileceği de görülmüştür. Bir diğer dönüm noktası da PKOS ile insülin direnci ilişkisinin 1976 yılında Kahn ve arkadaşları ve 1981 yılında da Burghen ve arkadaşları tarafından keşfedilmesidir. İlk olarak Swanson ve arkadaşları PKOS'lu kadınlarda USG bulgularını tanımlamışlardır (3).

Günümüzde polikistik over sendromu tanısı diğer metabolik hastalıkların tamamen dışlanması ile koyulabilmektedir, ancak klinikte her klinisyen tarafından kullanılacak en son tanı kriterleri 2004 yılında alınmış olan Rotterdam kriterlerinden iki tanesinin bulunmasıdır. Bu kriterler :

- 1) Oligomenore ya da anovulasyon.
- 2) Hiperandrojenizmin klinik yada biyokimyasal belirtileri.
- 3) Polikistik overler; her overde 12 yada daha fazla 2-9 mmlik foliküller ve veya artmış ovaryan hacim(>10 ml) olarak belirlenmiştir. Daha önceleri kural olan polikistik overler, günümüzdeki kriterler ile zorunluluk olmaktan çıkmış ve böylelikle hasta yelpazesi genişletilerek tanı alamayan hastalar için söz konusu olan uzun dönem sorunlarının önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Polikistik over sendromu; tipik olarak kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile kendini belli eden, en sık rastlanan endokrin hastalıklar arasında yer alan, heterojen prezentasyonları olabilen bir sendromdur. Eskiden beri, PKOS olan hastalarda esas sorunun oligomenore , infertilite ve hirsutizm olduğu biliniyordu; son zamanlarda, bu hastalarda metabolik bir bozukluk olan insülin direncinin ve hiperinsülineminin patogenezi, hastaların uzun vadeli prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu artık bilinmektedir. Dolayısıyla bu hastalar Tip II DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşımaktadırlar. Aynı zamanda kronik anovulasyon sonucu olan endometrial hiperplazi ve dolayısıyla endometrium kanserine bu hastalarda daha sık rastlandığı unutulmamalıdır.

Polikistik Over Sendromunun Prevalansı

PKOS, anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindiği halde, bu grup hastalarda PKOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'u PKOS' dan yakınmaktadırlar (6, 7, 8). Bu hastaların %50-65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda tip II DM mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada, endokrin hastalıkları polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirildi, oligomenoresi olan hastaların %75'inde, amenoresi olan hastaların ise %30'unda ultrasonografik olarak polikistik over saptandı. Bu kadınların %60'ında hirsutizm mevcuttu ve hastaların %90'nında ise yüksek LH ve/veya serum androjen değerlerinde yükselme saptandı (9, 10). Bu çalışmayla uyum gösteren; Güneydoğu İngilteredeki bir infertilite merkezinde yapılan çalışmada, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı onaylandı. Bu çalışmada oligomenoresi olan hastaların %90'nında, amenoresi olan hastaların %37'sinde, genel olarak da anovuluar infertilitesi olan hastaların %73'ünde PKOS saptandı (11). Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk gösterdi (12). Franks S.'nin yaptığı çalışmada polikistik overler, hirsutizmi olan fakat düzenli adet gören 46 hastanın, 40'ında (%87) ultrasonografik olarak gösterildi (10).

Ultrasonografik olarak polikistik overlerin, adet düzensizliği olmadan görülmesi önemli bir bulgudur:

1) Morfolojik olarak polikistik over oluşumu, basit bir şekilde kronik anovulasyon sonucu geliştiği düşüncesine karşı bir bulgudur.

2) Bu hastalardaki morfolojik ve biyokimyasal bulguların; adet düzensizliği (anovulasyon) olan hastalarla benzerlik göstermesi, adet düzensizliği olmadan hirsutizm olması, altta yatan aynı sebebe bağlı değişik klinik prezentasyonlar olabileceğini düşündürür.

3) Klinik olarak sadece hirsutizmi olan kadınlara, idiopatik hirsutizm tanısı konmasına karşı bir göstergedir.

Buna destek olarak, hirsutizmi olup, adet düzensizliği olmayan hastaları kapsayan çalışmalarda, hastaların %50'sinde ultrasonografik olarak PKO saptandı (13, 14). Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO'ye sık rastlanmaktadır (10, 13, 15, 16). Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstrüasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır (12, 17, 18). Anovulasyonu olan bir hasta grubunun da uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir, dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi ve USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'un bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür (19, 20).

Hiç bir jinekolojik şikayeti olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %22'sinde ultrasonografik olarak PKO saptandı ve şikayetleri olmadıkları halde; ultrasonografik, klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (21). USG'de PKO saptanan kadınların %75'inde adet düzensizliği saptanırken, overleri normal olan kadınların sadece birinde adet düzensizliği saptandı. Objektif olarak değerlendirildiklerinde; USG'de PKO olanların %45'inde hirsutizm saptanırken, overleri normal olanların sadece %7'de hirsutizm saptandı. Bu çalışmada genel olarak USG'de PKO saptanan kadınların yaklaşık %94'ünde, en az PKOS göstergesi olan bir semptom veya bulgu saptandı. Bu kadınlarda polikistik overlerin, infertilite ve genel morbidite üzerindeki etkisi hala araştırma konusudur.

Polikistik Over Sendromunun Etiyolojisi

Menstrüel siklusta ovulasyon fonksiyonunun normal olması kompleks etkilerin dinamik bir şekilde koordinasyonuna bağlıdır. Fonksiyondaki anormallik fizyolojik proseste yer alan basamaklardan herhangi birindeki uyumsuzluğa bağlı olabilir. Böylece östradiol sinyalinde küçük bir yetmezlik, merkezi cevapta anormalliğe, dolayısıyla follikül büyüme ve gelişmesinde bozukluk veya yetmezliğe yol açmaktadır. Sistem içindeki feedback mekanizmalarının etkisiyle fonksiyon bozukluğu devam edebilmekte ve anovulasyon sürekli bir hal alabilmektedir.

Hipofiz tümörü, anoreksia nervoza, gonadal disgenezi ve obezite varlığı haricinde etiyojolojiyi yalnızca anormal menstrüel fonksiyon ile izah etmek mümkün değildir. Etiyojolojiyi tam olarak belirlemek genellikle imkansız olup, her zaman gerekli de değildir. Problemin başlangıçtaki nedeni ne olursa olsun, fonksiyon bozukluğunun sonuçta yol açtığı klinik tablo kolayca tanınmakta ve tedavi edilebilmektedir. Anormal menstrüel fonksiyona sahip veya amenoreik olup başka bir hastalığı bulunmayan hastalar üç kategoriden birisi içerisine girecektir:

1.Ovaryan Yetmezlik: Hipergonadotropik hipogonadizm tablosu mevcut olan bu hastalarda genellikle genetik olarak follikül dokusu bulunmaması sonucunda over hiçbir gonadotropin uyarısına cevap verememektedir.

2.Santral Yetmezlik: Hipogonadotropik hipogonadizm tablosu mevcut olan bu hastalarda hipotalamik veya hipofizer supresyon sonucu serum gonadotropinleri anormal şekilde düşük veya normal olabilmektedir.

3.Anovulatuvar Fonksiyon Bozukluğu: Gonadotropin ve östrojen sentezi senkronize olmayan ve ovulasyon gerçekleşmeyen hastalar birkaç klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir.

Polikistik Over Sendromunun Klinik Özellikleri

A.Kronik Anovulasyon: Kronik anovulasyonun klinik özellikleri; düzensiz menstrüasyon, oligomenore ve amenoredir. Anormal kanamalar genellikle menarş ile başlar (20, 22). Kronik anovulasyonun nedeni; progesteronla karşılanmamış asiklik

östrojene bağı endometriumun aşırı stimülasyonudur. Buna bağı endometrial hiperplazi gelişir. Bu hastalarda endometrial adenokarsinoma gelişme riski normal kadınlardan daha yüksektir (23). Primer infertil olguların %46'sında, sekonder infertil olguların %26'sında PKOS görülmektedir.

B.Hiperandrojenemi: Hirsutizm ve akne hiperandrojeneminin klinik bulgularıdır. Androjenler, özellikle androjenlere duyarlı bölgeler olan çene, üst dudak, yüz, abdomen, göğüs ve ekstremitelerdeki pilosebace ünitelere etki ederek, Insulin Like Growth Factor 1 (IGF-1) gibi birçok diğere faktörler ile birlikte kıllanmayı arttıırırlar. Hiperandrojenemide başlıca artan androjen olan Testosteron (T),5-alfa redüktaz aktivitesi ile Dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Bu da pilosebace ünitesindeki androjen reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (24, 25).

C.Obezite ve İnsülin Direnci: PKOS ilk tarif edildiğinden beri obezite klinik bulgular arasında yer almıştır. Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ile over hacmi, infertilite, hirsutizm, menstrüel bozukluk arasında pozitif bir korelasyon vardır. Santral obezite, hiperandrojenizm ve insülin direnci arasında kompleks bir ilişki vardır (26, 27, 28, 29). Obezite PKOS'lu kadınlarda, hiperinsülineminin patogeneğinde en önemli rolü oynar. Obezite insülin direncinin şiddetini arttırabilir ancak, mutlak ön koşul değildir (26, 27, 28, 29).

D.Akantozis Nigrikans (AN): Gri, kahverengi, bazen verrüköz olabilen derinin renk değıştirdiğı bir hastalık olup; insülin direncinin işaretidir. Genelde boyun, koltuk altında, memelerin altında görülür. Hipertekozis ve papilomatozis AN'ın histolojik karakteristik özellikleridir. AN'ın hiperandrojenik kadınlarda görülmesi, hiperinsülineminin varlığına ve ciddiyetine işaret eder. Genellikle periferal insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. AN gelişiminde; insülin, growth faktörler ve IGF'nin etkili olduğı sanılmaktadır. Ancak AN normal kadınlarda da görülebilmektedir. AN'ın varlığı her zaman hiperandrojenemi ve hiperinsülinemiye işaret etmez. AN'ın eşlik ettiğı hiperandrojenemi(HA) ve insülin direnci (IR) , HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır ve klinik olarak belirgin hiperinsülinemik PKOS'lulara eşlik edebilir (29, 30, 31).

Polikistik Over Sendromunda Fizyopatogenez ve Bulgular

Jinekologlar ve endokrinologların yıllar boyunca kafasını karıştıran soru polikistik over oluşumuna yol açan nedenlerdir. Mantıklı olması ve olayın kliniğini açıklayabilmesi bakımından cazip olan bir izah tarzı mevcuttur. Tipik polikistik over, anovulasyon hali bir müddet için devam ettiğinde ortaya çıkmaktadır. Tanıda ister, ultrasonografi , isterse klinik veya biyokimyasal kriterler kullanılsın, herhangi bir zaman diliminde anovulatuvar hastaların yaklaşık olarak %75'inde polikistik overlerin mevcut olduğu belirlenmiştir (11, 32). Anovulasyonun birçok nedeni olduğu için polikistik overlerin de birçok nedeni vardır. Yukarıda adı geçen fonksiyon bozukluklarından herhangi biri mevcut olduğunda benzer bir klinik tablo ve tipik over görüntüsü oluşabilmektedir. Bir başka deyişle, polikistik over merkezi veya lokal bir defekt sonucunda oluşmamakta, fonksiyonel bir bozukluk bu tabloya yol açmaktadır.

A)Anovulasyonun Patogenezi:

Normal bir ovulasyonun oluşabilmesi için menstrüel sistemin tüm parametreleri arasında koordinasyon mevcut olmalıdır. Yani hipotalamus-hipofiz aksı, feedback sinyalleri ve over içerisindeki lokal cevapların normal şekilde işlemesi gerekmektedir. Ovulasyon kaybı, bu düzeylerin herhangi birisindeki faktörlerde normalden sapma halinde gelişmektedir. Sonuçta disfonksiyonel bir durum oluşmakta; anovulasyon ve polikistik over tablosu ortaya çıkmaktadır.

Menstruasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında; östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisinden kurtulan ön hipofiz, daha fazla follikül stimulan hormon (FSH) salgılamaktadır. FSH'daki bu ilk artış, follikül büyümesi ve steroid sentezi için gereklidir. Follikülün daha da büyümesiyle follikülün içerisinde oluşan otokrin/parakrin faktörler, follikülün FSH'ya karşı duyarlılığının devam etmesini sağlamakta, böylece follikül içerisindeki mikroçevredeki androjen üstünlüğü yerini östrojen üstünlüğüne bırakmaktadır ve de sağlıklı bir follikül ömrü için bu değişikliğin oluşması şarttır. FSH ve aktivinin birlikte ve sürekli şekilde yaptıkları uyarı sonucunda granüloza hücrelerinde luteinizan hormon (LH) reseptörleri oluşmaktadır. Bu da

ovulasyon ve luteinizasyonun oluşması için bir ön şarttır. Dolaşımdaki östradiol düzeyinin ani olarak yükselmesi, ovulasyonun tetiğini çekmektedir. Ön hipofiz düzeyinde (muhtemelen aynı zamanda hipotalamus düzeyinde) pozitif feedback cevap sonucunda siklusun ortasında yumurtanın atılması ve korpus luteumun oluşması için gerekli olan LH artışı oluşmaktadır. Ovulasyondan sonra ikinci bir östradiol artışı ile birlikte progesteron artışı da olmakta ve böylece düşük FSH ve LH düzeyleri ile karakterize, 14 günlük bir luteal dönem oluşmaktadır. Korpus luteumun gelişmesi ile birlikte hormon düzeylerinin de azalması, FSH'nın yeniden artmasını mümkün kılmakta, böylece yeni bir siklus başlamaktadır.

Erken folliküler dönemde immatür folliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından oluşturulan aktivin, FSH'nın aromataz aktivitesi ile FSH ve LH reseptörlerinin oluşumu üzerindeki etkilerini arttırmakta, aynı zamanda teka hücrelerinden androjen sentezini baskılamaktadır. Geç folliküler dönemde ise granüloza hücreleri tarafından oluşturulan inhibin aktivinin azalması ile birlikte, teka hücrelerinin LH ve insülin-like growth factor-1 (IGF-1) uyarılarıyla gerçekleştirdikleri androjen sentezini arttırmakta, böylece granüloza hücrelerinde daha fazla östrojen yapımı için substrat hazırlamaktadır. Olgun granüloza hücrelerinde aktivin, erken luteinizasyon ve progesteron sentezini engelleyici etki yapmaktadır.

Dominant follikül, FSH uyarısı ile en yüksek düzeyde aromataz aktivitesine ve en fazla LH reseptörlerine sahip olan folliküldür. Bu follikül en fazla östrojen (merkezi feedback etki için) ve en fazla inhibin salgılama (hem lokal hem de merkezi etki için) özelliklerine sahiptir. Bu başarı ancak yeterli düzeyde aktivin ve büyüme faktörü varlığıyla birlikte sağlanabilmektedir. FSH'nın etkinliğini arttıran aktivin proteinleri folliküler gelişiminin erken döneminde, follikülün FSH'ya karşı duyarlılığını arttırmak üzere en yüksek düzeyde salgılanmaktadır.

Androjenler uygun konsantrasyonda, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve inhibin sentezini arttırıcı etki yapmakta, daha sonra da inhibin LH uyarısıyla, teka hücrelerinde oluşan androjen sentezini arttırmaktadır. LH uyarısıyla teka hücrelerinde oluşan androjen sentezi IGF-1'in otokrin etkisiyle daha da artmaktadır. Follikülün gelişmesiyle inhibin salgısı; LH kontrolü altına girmektedir. Ovulasyonun ve luteal

fonksiyonun başarılı olabilmesi inhibin salgısının LH etkisi altına girmesine, merkezi olarak FSH'yı baskılaması, lokal olarak ise LH etkisini arttırmasına bağlıdır.

Tekrarlayan menstrüel siklusları, hipotalamus-hipofiz aksı ile over arasındaki mesajları taşıyan klasik hormonlar (FSH, LH, östradiol, inhibin) ile ovulasyonu oluşturacak follikül içerisinde birbiri ardı sıra oluşan aktiviteleri koordine eden otokrin, parakrin faktörler (IGF-1, IGF-II, aktivin ve diğerleri) idare etmektedir. Korpus luteum ürünleri (östradiol, progesteron, inhibin) ile FSH arasındaki negatif feedback ilişkisi, menstrüasyon esnasındaki ilk FSH yükselmesini sağlarken; östradiol ile LH arasındaki pozitif feedback ilişki ovulasyonun gerçekleşmesindeki uyarıyı oluşturmaktadır. Over içerisinde IGF-1, IGF-II, inhibin ve aktivin, follikülün büyümesi ve fonksiyonlarını gösterebilmesi için gerekli reseptörlerin modifikasyonunu sağlamaktadır. Menstrüel siklus fonksiyon bozukluğu, bu uyarıcı maddelerden herhangi birindeki anormallik sonucunda veya uyarılara cevap alınamaması sonucunda olabilmektedir.

a)Merkezi Defektler

Miktarı ve zamanlaması normal olan feedback uyarıları mevcut olmasına rağmen hipotalamus-hipofiz aksı bu uyarılara cevap veremeyebilir. Bunun bir örneği amenoreye neden olan hipofiz tümörleridir.

Kesin olarak kanıtlanması güç olmakla birlikte hipotalamus içerisinde fonksiyon bozukluğu genelde ovulatuvar yetmezliğin nedeni olarak gösterilmektedir. Follikülün gönderdiği steroid sinyallerine hipofizin normal ovulatuvar cevabı verebilmesi belli sınırlar içerisinde pulsatil gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salgısı mevcut olmasına bağlıdır. 13 ile 19 yaşları arasındaki genç kızlarda pulsatil GnRH salgısı yerleşinceye kadar normal bir siklus oluşmamaktadır. GnRH'in oluşturduğu supresyon arttıkça disfonksiyon da artmakta ve klinik tablo değişmektedir. Stres ve anksiyete, sınırda anoreksia nervoza, kuvvetli bir diyetten sonra akut kilo kaybı, normal GnRH pulsatil salgısını inhibe etmektedir. Ovulasyon oluşturan gonadotropin artışı oluşmamakta, yalnızca homeostatik hipofiz-over fonksiyonu devam etmektedir.

Merkezi ovulatuvar fonksiyon bozukluğunun en azından bir nedeni belirlenmiştir; hiperprolaktinemi, prolaktin düzeyindeki artış, bir kadının luteal faz yetmezliğinden

anovulasyona ve sonuçta tam bir GnRH supresyonu ile amenoreye kadar uzanan bir spektrum içerisinde ilerlemesine neden olmaktadır. Normal ovulasyon oluşmayan kadınlarda galaktorenin araştırılması ve serum prolaktin düzeyinin belirlenmesi tanı açısından önem taşımaktadır. Hastada galaktore veya yüksek serum prolaktin düzeyi mevcut olması ovulasyon indüksiyonunda dopamin agonistlerinin tercih edilmesini gerektirmektedir.

Anovulatuvar kadınlarda midfolliküler dönemde LH (ve muhtemelen GnRH) puls frekansları ile amplitüdü, normal kadınlara oranla daha yüksektir (33).

b) Anormal feedback sinyalleri

Sistem içerisindeki yetersizliklerin yanı sıra dışarıdan bazı faktörlerin etkisi de anormal sıkluslara neden olabilmektedir. Siklus süresince gerekli değişikliklerin oluşabilmesi için östradiol düzeyleri morfolojik olaylarla senkronize bir şekilde artmalı ve azalmalıdır. Sinyal yetersizliğinin iki şekilde olması mümkündür:

1. östradiol düzeyleri başlangıçtaki büyüme uyarısını yapmak için yeterli FSH artışını sağlayacak düzeye kadar inmeyebilir.

2. östradiol düzeyleri, ovulatuvar LH artışını uarmak için gerekli pozitif uyarıcı etkiyi oluşturacak düzeye ulaşamayabilir.

1) FSH Uyarısının Kaybı:

Yeni bir siklusun başlayabilmesi için, seks steroidlerinin kandaki miktarları en alt düzeye inmekte ve böylece siklusun başlangıcındaki ilk olay olan FSH artışı olabilmektedir. Bu kritik dönemde yüksek düzeyde östrojen varlığının devam etmesi, follikül büyümesi ve olgunlaşması için yeterli düzeyde FSH uyarısının oluşmasına izin vermeyerek yeni bir siklusun başlamasını bozacaktır. Kandaki östrojen düzeyinde gerekli azalmanın oluşabilmesi için östrojen sekresyonunun azalması, klirens ve metabolizmasının normal şekilde sürmesi ve gonad dışı kaynaklardan dolaşıma önemli miktarda östrojen girmemesi gerekmektedir.

2) Sürekli Östrojen Sekresyonu:

Seks steroidlerinin sürekli sekresyonuna bağlı anovulasyon için en sık rastlanan örnek gebeliktir. Nadiren bir over veya sürrenal tümöründen de sürekli olarak yüksek

miktarda östrojen salgılanabilir. Böyle bir hasta anovulasyon veya amenore yakınmasıyla doktora başvurabilir.

3)Anormal Östrojen Klirensi ve Metabolizması:

Tiroid veya karaciğer hastalıkları varlığında östrojen klirensi ve metabolizmasında bozulma olabilir. Bu nedenle anovulasyonun ayırıcı tanısında dikkatli bir anamnez ve fizik muayene önem taşımaktadır. Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi çeşitli steroidlerin metabolik klirenslerini değiştirmesinin yanı sıra periferde birbirine çevrilme hızlarını da değiştirerek anovulasyona neden olabilmektedir. Anovulatuvar ve amenoreik kadınlarda görülebilen hipotiroidin belirlenebilmesi için tiroid-stimulan hormon (TSH) düzeyinin ölçülmesi gereklidir.

4)Ekstraglandüler Östrojen Sentezi:

Kandaki östrojen düzeyine, ekstraglandüler katkı bazen önemli oranlarda olabilmektedir. Sürrenal guddesi dolaşıma değerlendirmeye alınabilecek düzeyde östrojen salgılamamakla birlikte, indirekt olarak total östrojen düzeyine katkıda bulunmaktadır. Bu da 19 karbonlu androjenik prekürsörlerin ve özellikle androstenedionun (A) ekstra gonadal olarak periferde östrojene dönüşümü ile gerçekleşmektedir. Bu şekilde psikolojik veya fiziksel stres sürrenalden östrojenik prekürsör salgısını arttırabilmekte, daha sonra bu prekürsörün östrojene çevrilmesi ile menstrüel siklusun yeniden başlayabilmesi için kandaki östrojen düzeyinin azalması gereken bir dönemde östrojen düzeyi yüksek kalabilmektedir. Yağ dokusu androstenedionu östrojene dönüştürebildiğinden, vücut ağırlığı arttıkça bu dönüşümün oranı da artmaktadır (34). Bu mekanizma, obezite ile anovulasyon arasındaki bilinen ilişkiyi açıklayan mekanizmalardan bir tanesidir.

5)LH Uyarısının Kaybı:

Gonadlardan östrojen salgısı hemen her zaman tamamen ortadan kalkmamaktadır. Ancak gonadal disgenezi ve over yetmezliği mevcut olan hastada hiç östrojen salgısı mevcut olmadığından amenore ve infertilite oluşacaktır. Klinisyenler sık olarak gonadotropin ve östrojen salgısı mevcut olan ancak ovulasyon oluşmayan hastalarla karşılaşmaktadır. Siklus ortasında gonadotropin artışını uyararak kritik östradiol

düzeğine ulaşamamasının nedeni steroid sentezindeki nispi bir yetmezlik olabilir. Perimenopozal kadın, kalan yaşlı follüküllerinde steroidlere karşı duyarsızlığı yansıtan terminal bir anovulasyon dönemine girmektedir. Bu yetmezlik intrinsek follükül zayıflığına veya follükül-gonadotropin ilişkisinde bozukluğa bağlı olabilir. Her iki durumda da sonuç; siklus ortasında uygun zamanda gerekli östradiol düzeylerine erişilememesidir.

c) Lokal Ovaryan Etkiler

Follükül içindeki kritik dengelerin bilinmesi anovulasyon ile sonuçlanacak yetersizlik olasılıklarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Lokal otokrin/parakrin faktörler follükül içerisindeki FSH reseptörlerini arttırmak suretiyle follükülün FSH'ya karşı duyarlılığını arttırarak, FSH düzeyindeki azalmaya rağmen follükülün atreziye uğramasını engellemektedir. Buna ilaveten bu faktörler LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılmasını arttırarak follükülün siklus ortasındaki LH uyarısına cevap verebilmesini mümkün kılmaktadır. Aşağıdaki lokal ovaryan aktivitelerin herhangi birinde yetersizlik veya normalden sapma olduğu takdirde follükülün büyümesi durabilmekte ve ovulasyon gerçekleşmemektedir.

1. Siklusun 5. ile 7. günleri arasında dominant follükül seçilmekte ve siklusun 7. gününe kadar periferde östradiol düzeyleri önemli ölçüde yükselmektedir.

2. Dominant follükülden kaynaklanan östradiol sürekli olarak artmakta ve negatif feedback etkiyle FSH salgısı üzerinde gittikçe kuvvetlenen bir baskı yapmaktadır.

3. İnsülin-like growth factor 1 (IGF-1) gonadotropin uyarısıyla teka hücrelerinde sentez edilmekte, östradiol ve büyüme hormonu da bu sentezi arttırmaktadır.

4. IGF-1; granüloza hücrelerinde proliferasyonu, aromataz aktivitesini ve progesteron sentezini uyarmaktadır, insülin-like growth factor-II varlığının dominant follükülde daha fazla önem taşıdığı düşünülmektedir.

5. FSH, IGF bağlayıcı protein(IGFBP) sentezini inhibe ederek, IGF'nin etkinliğini arttırmaktadır.

6. FSH; granüloza hücrelerinde inhibin ve aktivin sentezini arttırmaktadır.

7. Aktivin; FSH reseptör sentezi, aromatisasyon, inhibin/aktivin sentezi ve LH reseptör sentezi gibi FSH etkinliklerini arttırmaktadır.

8. İnhibin teka hücrelerinde androjen sentezini uyaran LH'nın bu etkisini arttırarak granüloza hücrelerinde aromatisasyon ile östrojene dönüşecek substrat miktarını arttırmaktadır.

9. FSH düzeylerini azaltıcı etki yapan östradiolde siklusun ortasında görülen artış LH salgısı üzerinde bir pozitif feedback etkisi yapmaktadır. Geç folliküler dönemde LH düzeyleri sürekli yükselerek teka hücrelerinde androjen sentezini uyarmaktadır.

10. Östrojenin pozitif etkisi ile siklus ortasında LH kantitatif olarak artarken yine östrojen gonadotropin molekülünün kalitesini (biyoaktivitesini) de düzeltici etki yapmaktadır.

11. FSH uyarısıyla granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin ve daha önemsiz olan follistatin hipofizden FSH salgısını doğrudan inhibe etmektedir.

12. FSH, granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin görünmesini uyarmaktadır.

Morfolojik gelişme ile hormonal uyarı arasında kesin bir koordinasyon gereklidir. Bu dengeyi bir enfeksiyon olayı, endometriozis varlığı, trofik hormon reseptörlerinde anormal kalitatif ve kantitatif değişiklikler (over duyarsızlığı) bozabileceği gibi, gonadotropinlerin moleküler yapısının uygun olmaması da (glikojenik hormonların heterojenitesi) biyolojik etkilerin bloke olmasına neden olabilmektedir.

Ovaryan Follikül İçerisindeki Androjen Konsantrasyonunun Önemi:

FSH uyarısıyla oluşan aromatisasyonda, substrat görevi yapan androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini arttırmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda granüloza hücreleri, androjenleri daha etkin olan ve östrojene çevrilemeyen 5 alfa türevlerine dönüştürmekte ayrıca aromataz aktivitesini ve FSH'nın LH reseptörlerini uyarmasını inhibe edebilmektedir (35). Böylece lokal androjen konsantrasyonunun, kritik bir sınırın üzerine çıkması halinde dominant follikül oluşumu engellenmekte ve follikül atreziye uğramaktadır. Bu olay, normal siklusta yalnızca bir follikülün ovulasyon aşamasına kadar gelmesinin sağlanması bakımından önemlidir. Ancak aşırı androjen konsantrasyonları (kaynağı ne olursa olsun) normal siklus oluşumunu bozmakta ve kronik anovulasyona neden olabilmektedir.

d)Aşırı Vücut Ağırlığı

Anovulasyonu ve PKOS olan kadınlarda obezite sıklığının %35-60 olduğunu bilinmektedir (13, 30, 32, 36). Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

B) Polikistik over sendromunda bulgular ve polikistik over:

Polikistik over sendromu tanısı konulurken spesifik bir endokrin veya klinik kriter üzerinde ısrar edilmesi, bu hastaların gerçekte üyesi oldukları geniş spektrumdan ayrılarak bu spektrumun izole bir parçası içerisinde yorumlanmasına neden olmaktadır. Bu durum özellikle polikistik over sendromu tanısı koyulmasında ultrasonografi kullanıldığında görülmektedir (overlerde gerdanlığa benzer şekilde dizilmiş follükül kistleri). Normal kadınların %25 kadarında polikistik overlerin tipik ultrasonografik bulguları görülmektedir (21, 37). Oral kontraseptif kullanan kadınların bile % 14 kadarında bu ultrasonografik bulgu izlenmiştir.

Normal siklusta dalgalanma gösteren karakteristik hormon düzeylerinin aksine, sürekli anovulasyon varlığında gonadotropinler ve seks steroidlerinde bir "sabit hal" mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu sürekli hal rölatif olup bu klinik problemin anlaşılması için biraz abartılı anlatılmaktadır. Sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda hem östrojen, hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup, bunlar LH uyarısına bağımlıdır (38, 39). Dolaşımda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17 hidroksiprogesteron (17OHP) ve östrondüzeyleri yükselmektedir (40). Testosteron, androstenedion ve DHA doğrudan over tarafından salgılanırken DHEAS'ın tamamına yakını sürrenal tarafından salgılanmaktadır.

Overler artmış miktarda östrojen salgılamamakta ve östradiol düzeyleri erken foliküler fazdaki konsantrasyonlara eşdeğer bulunmaktadır (41). Total östrojendeki artış fazla miktardaki androstenedionun östrona dönüşmesinden kaynaklanmaktadır. Hem östron hem de östradiol, düşük miktarda olmakla birlikte hatırı sayılır düzeyde

salgılanmaya devam etmektedir (42). Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri, karaciğerde sentezi üzerine etki yapan hormonların dengesi ile kontrol altında tutulmaktadır. Testosteron inhibe edici, östrojen ve tiroksin uyarıcı etki yapmaktadır. Polikistik overlere sahip anovulatuvar kadınlarda testosteron artışına bağlı olarak, hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda ise insülinin doğrudan karaciğer üzerine etkisi sonucunda dolaşımdaki SHBG düzeylerinde yaklaşık %50 azalma olmaktadır.

Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda; daha yüksek LH veya normal LH konsantrasyonları fakat düşük veya normal alt sınırlarda FSH düzeyleri mevcuttur (43, 44). LH düzeylerindeki yükselme kısmen hipofizin releasing hormon uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. LH pulslarının amplitüd ve frekansındaki artış, bu duyarlılığın fazlaşması sonucunda oluşmaktadır (41, 45, 46). Bu düşünce, yüksek östrojen düzeylerinin ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgısında baskılanmaya yol açtığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir. LH miktarındaki artışın yanı sıra biyoaktif LH oranında da artış olduğu vurgulanmaya değer bir noktadır (39, 45).

Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun, GnRH salgısının frekansındaki artış sonucunda hipofizde kısmi duyarlık kaybına bağlı olması da mümkündür (46, 47). Bu durumda dolaşımdaki östrojen miktarına paralel olarak LH salgısının amplitüd ve frekansında artış gerçekleşmektedir (48). Bu aktivite artışı muhtemelen hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde olmaktadır.

Hipofiz ve hipotalamustaki duyarlılık artışına östron düzeylerindeki yükselmenin neden olduğu düşünülmeyle birlikte (49), son zamanlarda SHBG konsantrasyonundaki değişikliklerin bu konuda etkin bir faktör olduğu bildirilmektedir. Östradiol salgısında hiç artış olmamasına rağmen SHBG'de önemli miktarda azalma olduğundan serbest östradiol düzeyleri yükselmektedir. LH / FSH oranının artmasına yol açan LH salgısındaki artış, serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir bağlantı göstermektedir (47, 50). Daha düşük FSH düzeyleri, serbest östradiol ve androstenedionun periferde dönüştüğü östrondaki artışın FSH üzerinde oluşturduğu negatif feedback etkiyi yansıtmaktadır, buna ilaveten GnRH salgısı düzeyindeki değişiklik de bu tipik LH / FSH oranına katkıda bulunabilmektedir (47). Sürekli östrojen

uyarısıyla, klinik olarak ortaya çıkan problemler (endometrial ve belki de meme kanseri) ve LH'daki yükselme, östrojenlerdeki (östron ve serbest östradiol) artış nedeniyle oluşmaktadır.

FSH düzeyleri tam bir supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni follikül büyümesi uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunluğa erişememekte ve de ovulasyon oluşmamaktadır (51). Tüm büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen, folliküllerin yaşam süresi, 2-6 mm çapında (bazen 15 mm'ye kadar büyüebilmekte) çok sayıda follikül kistleri şeklinde birkaç aya kadar uzayabilmektedir. Gelişmenin çeşitli dönemlerinde folliküler doku birikimi, gonadotropin uyarısına karşılık artmış ve nispeten sabit bir steroid cevabı oluşmasına yol açmaktadır. Bu durum süreklilik göstermekte, bazı folliküller atreziye uğrarken, benzer şekilde sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni folliküller hemen bunların yerini almaktadır.

Follikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da, overin stroma bölümüne katkıda bulunmaktadır. Follikülde steroid sentezine ilişkin iki hücre teorisine göre atrezi sırasında granüloza tabakasında da jenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle, fonksiyon gören stroma dokusunun, normal olarak teka hücresi ürünleri olan androstenedion ve testosteron salgılaması olağandır. Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraglandüler olarak androjen östrojen dönüşümünü arttırırken, SHBG sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten, SHBG' deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır.

Artmış androjenler, over içerisinde normal follikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloku sürekli anovulasyonun devam etmesinde ana nedenlerinden biridir. Overlerde cerrahi olarak wedge rezeksiyon uygulandıktan sonra ovuluar siklusların geri dönmesi, over içerisindeki androjen etkisinin siklusu engelleyen en önemli faktör olduğunu göstermektedir (52, 53, 54, 55). Buna ilaveten

testosteron, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde doğrudan inhibe edici etki yapabilmektedir.

Bu şekilde polikistik overin, gelişmenin erken döneminde olan ya da atreziye uğramış çok sayıda follikül ile yoğun stroma dokusundan ibaret olan klasik görüntüsü ortaya çıkmaktadır. Bir siklusun bitmesinden sonra, yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmaktadır, bu da nedeni artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyon hali oluşturmaktadır.

Polikistik over, birçok değişik noktadan başlatılabilecek bir kısır döngünün sonucudur. Siklusun herhangi bir döneminde oluşan fonksiyon değişikliği de aynı sonucu doğurmaktadır. Son çalışmalarda yalnızca belli kriterlere uyan hastalar bu sınıfa sokulmuştur. Böylece büyük ve heterojen bir klinik popülasyonun yalnızca belli alt grupları tanımlanmış olmaktadır. Polikistik overin yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır.

Polikistik over morfolojisi:

Polikistik over görüntüsü ilk olarak oligo-amenoreik ve hiperandrojenizmi olan hastaların cerrahi eksplorasyonları sırasında tanımlanmıştır (56). Yakın zamanlarda ultrasonografik olarak da tanımlanarak PKOS'lu hastalarda da bulunduğu tespit edilmiştir (9, 56). Polikistik over görünümü PKOS'a özgü değildir çocukluk ve adölesan döneminde (57, 58), menopozal kadınlarda (59, 60), konjenital adrenal hiperplazili ve hiperandrojenizmi olan hastalarda da dökümanite edilmiştir (16, 61, 62). Polikistik over morfolojisi normal adet gören kadınların % 16-25' inde görülebilir (21, 37, 63, 64). Bazı araştırmacılar bu morfolojinin nedeninin anormal gonadotropin seviyeleri, IGFBP-1 (insülin like growth factor binding protein 1) azlığı, IR, ovaryan 17 hidroksi progesteron fazlalığı ve GnRH agonistlerine androjen cevabının neden olabileceğini öne sürmüşlerdir fakat bu sonuçlar sabit değildir (62, 64, 65, 66). Aradaki farklı sonuçların nedeni olgu sayısı azlığı, olgulardaki karakteristik farklılıklar ve çalışma dizaynlarındaki farklılıklara bağlı olabilir, sonuç olarak bu morfolojinin kendine ait önemi ve PKOS ile olan ilişkisi halen net değildir.

Daha çok jinekologlar tarafından yapılan yakın zamanlı çalışmalarda PKOS tanısında USG'de saptanan polikistik over morfolojisinin bu hastalıktaki major bulgu

olduğu tekrar vurgulanmıştır (67). Ovaryan morfoloji ile laboratuvar ve klinik bulgular arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında over hacmi ile IR arasında korelasyon saptanmıştır (68, 69, 70), bazılarında ise bu ilişki bulunamamıştır (62, 71, 72, 73).

Polikistik bir over genellikle normalden büyük olup sedefi beyaz renkte bir kapsül ile karakterizedir. Yıllar boyunca yanlış bir şekilde, bu kalın kapsülün ovulasyonu engelleyen bir bariyer olduğuna inanılmıştır. Polikistik overin ovulasyonun ortadan kalkması ve sürekli anovulasyon gelişmesinin bir sonucu olduğu şeklindeki kavram günümüz için geçerlidir, overin özellikleri de bu fonksiyon bozukluğunu yansıtmaktadır (74).

1)Yüzey alanı iki kat, ortalama hacmi 2-8 kat artmıştır.

2)Aynı sayıda primordial follikül mevcuttur. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül (sekonder follikül dönemine kadar) sayısı normalin iki katıdır.

3) En dıştaki tunicanın kalınlığı %50 artmıştır

4) Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır. Stromadaki artış hem teka hücrelerinin hiperplazisine, hem de aşırı sayıda follikül maturasyonu atrezisine bağlıdır.

5) Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat fazladır.

Hipertekozis terimi ile over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları kastedilmektedir. Polikistik overdeki histolojik bulguların aynısı ile karakterizedir (75). Klinik tablodaki daha yoğun androjenizasyonun nedeni daha fazla androjen sentezinin mevcut olmasıdır. Bu durum, daha düşük LH düzeyleri ile karakterizedir. Daha yüksek olan testosteron hormonunun, hipotalamus-hipofiz düzeyinde östrojen etkisini bloke etmesinin LH düzeyinde azalmaya neden olması mümkündür (76, 77). Hipertekozisin de sürekli anovulasyon olayının bir sonucu olduğu ancak bu olayın hipertekozisde daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı dirençteki artış hipertekozisin derecesi ile ilgilidir (77).

Polikistik overin tipik histolojik özellikleri her büyüklükteki overde görülebilmektedir. Bu özelliklerin oluşması için belirli bir zamanın geçmesi gerekli olup ancak anovulasyon uzun süre devam ettiğinde overlerin büyüdüğünü bilmek gerekir. Bu

klirik problemi anlayabilmek için her ay tekrar eden normal ovulatuvar fonksiyondaki bozulmanın kavranması gereklidir.

Spesifik bir fizyopatolojik defekt mevcut değildir; kronik şekilde yükselmiş östrojen etkisine hipotalamus-hipofiz cevabı oluşmaktadır. Normalden farklı olan durum, hangi nedenle olursa olsun, ovulasyonun gerçekleşmemesi sonucunda androjenlerin artarak birikmesi ile ortaya çıkan fonksiyonel düzen bozukluğudur. Bu nedenle polikistik overler, dışarıdan gelen androjenlerin etkisiyle oluşabildiği gibi, overin androjen salgılayan tümörlerinin etkisiyle de oluşabilmektedir (78, 79, 80, 81).

Steroid sentezindeki iki hücre teorisi esas alındığında fonksiyonel problemi anlamak mümkün olmaktadır. Folliküllerin büyüme ve gelişmesi için şart olan mikroçevredeki androjen üstünlüğünü, östrojen üstünlüğüne dönüştürememekteyirler (82). Polikistik overlerde follikül sıvısındaki insülin-like growth factor binding protein (IGFBP) miktarlarının, atretik folliküller ile aynı düzeyde olduğu, IGFBP-2 ve IGFBP-4'ün daha yüksek olduğu görülmektedir (83, 84). Bu durumda IGF-1 ve IGF-II etkinliği sınırlanmakta, aromataz aktivitesi azalmakta ve mikroçevrede androjen üstünlüğü hüküm sürmektedir. Ancak polikistik overlerdeki granüloza hücreleri ile atretik folliküllerdeki granüloza hücreleri arasında önemli farklılıklar vardır. Polikistik overlerdeki granüloza hücreleri FSH' ya karşı çok duyarlı iken atretik folliküllerin granüloza hücrelerinde bu duyarlılık görülmez (85).

Ortaya çıkan fonksiyonel tablo (cevapsız granüloza hücreleri ve çok aktif teka hücreleri), morfolojik olarak granülozanın az gelişmiş, tekanın ise hiperplazik ve luteinize hücre yapıları ile uyumludur. Polikistik overlerdeki küçük folliküllerden alınan granüloza hücreleri çok düşük miktarda östradiol salgılayarak ortama FSH veya IGF-1 eklendiğinde östrojen salgıları dramatik bir şekilde artmakta, FSH ve IGF-1 birlikte eklendiğinde sinerjistik etki oluştuğu görülmektedir (86, 87). İki hücre teorisi düşünüldüğünde, bu durumun FSH uyarısına cevap alınmasında bir blokaj sonucu geliştiği muhtemelen çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle steroid sentezinde bir enzim defektinin söz konusu olmadığı söylenebilir. Bu nedenle tedavide başarı, FSH düzeyini arttırarak (klomifen ile) veya androjenleri azaltarak (wedge rezeksiyonu ile) FSH androjen oranının yükseltilmesine, böylece granüloza hücre düzeyinde androjen

bloğunun kırılmasına bağlıdır. Bu başarıldığında aromatizasyon oluşmakta ve mikroçevrede östrojen hakimiyeti kurulmaktadır. Polikistik overlerde anovulasyon fonksiyonel bir bozukluk olduğundan, bu hastalarda spontan olarak ovulasyonun oluşabilmesi sürpriz değildir. Gerçekten bu olgularda farkına varılmadan ovulasyon oluşabildiğinden gebelik istenmediği takdirde kontrasepsiyon şarttır.

PKOS'a Genetik Bakış ve PKOS'da Aile Öyküsü

PKOS oligogenik ve otozomal dominant geçiş gösterir. Erkek fenotipinin serum androjenlerinde artış ve erken başlayan alopesi ile birlikte olduğu saptanmıştır. PKOS'lu kadınlar, hiperandrojenizm ve erken başlayan alopesi bulguları gösteren erkeklerde 10. kromozomda bulunan 17- Hidroksilaz, 17-20 Liyaz'ı kodlayan CYP17 genin S. Promotor bölgesinde değişiklik saptanmıştır. Ayrıca kolesterol yan zincir klivaj geninin değişiklikleri PKOS'ta hiperandrojenizm için majör lokus olarak bilinmektedir (27). Ancak allelerdeki farklılık ekspresyondaki farklılığı yaratır. Kromozomun, 11 p15.5 lokusunda, insülin genindeki VNTRS bölgesi PKOS ile birlikteki hiperinsülinemi için majör lokus olarak bildirilmektedir (88). PKOS'ta bir diğer genetik geçişli olay da insülin direncine neden olan postreseptör defektidir.

Ailesel anovulasyon ve polikistik overlerin saptanması, hastalığa neden olabilen genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (89, 90). Bu hastaların bir bölümünde hastalığın X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren genetik özellik taşıdığı gösterilmiştir. Paternal geçiş gösteren hirsutizm ve oligomenorenin insidansı iki kat fazla olmasına rağmen bu hastaların fenotipik özellikleri farklılık göstermektedir (91).

PKOS'da İnsülin Direnci, Obezite, Hiperinsülinemi ve Hiperandrojenizm İlişkisi

Polikistik over sendromu olan hastaların yaklaşık %50-65'i obezdir. %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda ise tip II DM mevcuttur ve klinik tabloya hiperandrojenizm bulguları eşlik eder. Neden sonuç ilişkisi açısından bu dört patoloji birbirinden net olarak ayrılamazsa da aralarındaki ilişki yapılan araştırmalarda bir miktar açıklanabilmıştir.

A)İnsülin direnci

a)İnsülin:

İnsülin A7'yi B7'ye A20'i B19'a bağlayan, zincirler arası iki adet disülfid köprüsü ile birleşmiş, A ve B zincirlerinden oluşmuş, iki zincirli bir polipeptittir. Üçüncü bir zincir içi disülfid köprüsü ise, A zincirinde 6 ve 11. aminoasitleri birleştirir. Bu üç disülfid köprüsünün konumu sabit olup, pek çok türde A ve B zincirlerinde sırası ile 21 ve 30 adet aminoasit yer almaktadır. Primer yapıda oldukça fazla olan değişikliklere rağmen, biyolojik aktivite tüm insülinler için kuru ağırlık başına 25-30 mg/ IU dir.

İnsülin, çok ilginç kompleks yapılar oluşturur. Çinko β hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur, insülin ve proinsülin ile kompleksler teşkil eder. Tüm omurgalı türlerine ait insülinler yapıda yer alan iki monomerin B24 ve B26 kalıntılarının peptid grupları arasındaki hidrojen bağları aracılığı ile izolog dimerler teşkil ederler ve bunlar yüksek konsantrasyonlarda, her biri iki adet Zn atomu içeren heksamerler tarzında organize olurlar. İnsülin, fizyolojik konsantrasyonlarda muhtemelen monomerik formdadır ve pankreasın langerhans adacıklarındaki Beta hücrelerinde bir prohormon (MA11. 500) olarak sentez edilir ve daha büyük prekürsör molekülerden elde edilen peptidlerin prototipidir. Proinsülin molekülü, molar eşdeğer miktarlarda olgun insülin ve C peptid oluşumu ile sonuçlanan bir seri konuma özgün peptid parçalamalarına tabi olur. Bu enzimatik parçalanmalarda endoproteolitik (tripsin benzeri) ve ekzoproteolitik (karboksipeptidaz B-benzeri) yarılmaların muhtelif bileşimleri etkili olmaktadır (92).

İnsülin ilk önce proinsülin olarak granüllü endoplazmik retikulum ribozomlarında sentez edilir. Proinsülin molekülü, proteolizin ve sekretuar granüllere paketlenmenin başladığı golgi apereyine aktarılır. Proinsülin ve insülin heksamerler oluşturmak üzere çinko ile birleşirler ancak proinsülinin %95 kadarı insüline dönüştüğünden granüllere esas morfolojik farklılığı sağlayan insülin kristalleridir. Uygun uyarı ile olgun granüller plazma membranı ile birleşirler ve içeriklerini ekstrasellüler sıvıya emiyositozis olayı ile boşaltırlar. Proinsülin, insülin biyoaktivitesinin %5'inden azına sahiptir. Ayrıca C peptidin bilinen bir biyolojik aktivitesi yoktur.

İnsan pankreas hücrelerinden günde 40-50 ünite insülin salgılanır. İnsülin sekresyonu, adacıkların β hücrelerindeki mikrotubuli mikroflaman sistemi ile ilişkili enerji gerektiren bir olaydır.

b)İnsülinin etki mekanizması:

İnsülinin etkisi, hedef hücre yüzeyindeki spesifik bir glikoprotein reseptöre bağlanınca başlar. İnsülin ile ilgili muhtelif etkiler saniyeler ve dakikalar içerisinde (transport protein fosforilasyonu , enzim aktivasyonu ve inhibisyonu, RNA sentezi) veya birkaç saat sonra (protein veya DNA sentezi ve hücrenin büyümesi) meydana gelebilir.

İnsülin reseptörü devamlı sentez edilmekte ve yıkılmaktadır. İnsülinin yarı ömrü 7-12 saattir. Reseptör granüllü endoplazmik retikulumda, tek zincir peptidi olarak sentez edilmekte ve golgi bölgesine hızlı bir glikolizasyona uğramaktadır. İnsan insülin reseptörünün prekürsörü 1382 aminoasit sahiptir, moleküler ağırlığı 190.000 D' dir ve olgun alfa ve beta subünitelerini oluşturmak üzere parçalanmaya uğramaktadır. İnsan insülin reseptör geni, 19. kromozom konumundadır.

Plazma İnsülin düzeylerinin yüksek olduğu, örneğin; obezite veya akromegali gibi durumlarda, insülin reseptörleri sayısal olarak azalır. Bu aşağı doğru düzenleme "down regulation" insülin reseptör komplekslerinin klatriin ile kaplanmış veziküllerden endositoz olayı ile hücreye girişlerini sağlayan enternalizasyonun yol açtığı reseptör kaybı sonucu meydana gelmektedir. Aşağı doğru düzenleme, obezite ve tip 2 diabetes mellitusta gözlenen insülin direncini kısmen açıklamaktadır (93).

Bazal durumda, plazmadaki immünreaktif insülin seviyesi 5-15 U/ml'dir. Bu insülinin %12-20 si proinsülidir.

İnsülin direncinin moleküler biyoloji ile açıklamasını özetlemek gerekirse;

Her hormonda olduğu gibi, normal insülin etkisinde üç kademe vardır:

1.Birinci kademe, insülin hedef organ hücresi membranında bulunan glikoprotein terkindeki reseptöre bağlanır. Bu kademe hakkında esaslı bilgile mevcuttur. İnsülin reseptörü, disülfid bağı ile birleşmiş iki monomerden ibaret bir dimerdir. Her monomerde, disülfid bağı ile birleşmiş 130.000D moleköl ağırlığında alfa

sübünit ile 90.000 D molekül ağırlığında beta sübünitesinden ibarettir. İnsülin molekülü alfa subünite bağlanır. Bu bağlantıyı takiben 2. kademe başlar.

2. İkinci kademede, yani reseptör kademesinde, hormon içindeki bilgiler, hücre içine taşınır. Bu olaylar hakkındaki bilgiler azdır. Muhtemelen insülinin alfa subünitine bağlanmasıyla beta subüniti uyarılır. Burada mevcudiyeti gösterilmiş kinazın yardımıyla fosforilize olur. Bu bir çok bioşimik reaksiyonları başlatarak, diğer substratlarda fosforilizasyon ve defosforilizasyona sebep olur.

3. Üçüncü kademe, bu olayları takip eder. Bazı enzimler aktive, bazıları inaktive edilerek, metabolik değişiklikler meydana gelir. Substrat transferleri oluşur. İnsülin direnci, hedef organ reseptörlerinin azalmasından, bünyelerindeki bozukluklardan veya postreseptör olaylardaki bozukluklardan meydana gelmektedir (94).

Hiperinsülinemi, dolaşımda fazla miktarda insülin olması demektir. Bunun 3 nedeni vardır:

1. Periferik insülin direnci,
2. İnsülinin karaciğerden metabolizmasının yavaşlamış olması,
3. Pankreastan fazla miktarda insülin salınması.

c)İnsülin direnci(IR):

İnsülinin subnormal biyolojik cevabı olarak adlandırılır. Pankreatik insülin sekresyonu var olduğu halde, yükselmiş plazma insülin konsantrasyonu olarak adlandırılır.

Eğer pankreastaki beta hücrelerinin fonksiyonları normal ise, insülin direnci durumunda kan şeker seviyesi ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) normal, ancak şiddetli bir hiperinsülinemi olacaktır. Ama beta hücrelerinin fonksiyonları yoksa kan şekeri yüksek, OGTT bozuk ve insülin seviyesi düşük olacaktır. Böylece bu hastalarda non insülin dependent diabetes mellitus gelişecektir.

İnsülin direncinin moleküler seviyede üç sebebi vardır:

1. İnsülin reseptör sayısında azalma,
2. İnsüline karşı reseptör afinitesinde azalma,
3. İnsülin reseptör kompleksinin post reseptör işlemlerini stimüle etmede görülen yetersizlik (95).

Üreme çağındaki bayanların %6 sini etkileyen PKOS, İnsülin direnci ve kompensetuar hiperinsülinemi ile giden bir hastalıktır.

Bazı PKOS'lu bayanlarda insülin reseptör geninde, nokta mutasyonu olduğu gösterilmiştir (96). Fakat PKOS sadece genetiksel faktörlere bağlı değildir, aynı zamanda çevresel faktörler de etkilidir. Çevresel faktörlerin en önemlisi obezitedir. PKOS'lu bayanların %50-80'inde obezite görülür.

İnsan overlerinde insülin reseptörü olduğu ve bu peptidin ovaryan fonksiyonun regülasyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda insülinin, PKOS'lu hastaların ovaryan stromasından direk androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. İnsülin ve insülin benzeri faktörler (IGF-1), LH'nın stimüle ettiği androjen biyosentezini (ratların ovaryan teka hücrelerinde) arttırmaktadır (94). İnsülinin periferik etkileri ise, ovaryan androjenlerin serum klirensini ve aromataz aktivitesini azaltır, 5 alfa redüktaz aktivitesini ise artırır ve hiperandrojenizme neden olur (97).

İnsülin hücre düzeyindeki etki mekanizmasını ise hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterir. İnsülin bir heterotetramer olup alfa ve beta dimerlerinden oluşmuştur. Alfa ve beta dimerleri bir gen tarafından sentez edilir. Alfa subüniti ekstraselülerdir ve ligand bağlayan tiptir. Beta subüniti ise membranın iç yüzeyinde bulunur ve stoplazmik bölümü intrinsek protein kinaz aktivitesini gösterir. İnsülin reseptörleri, protein tirozin kinaz reseptör grubundandır. İnsülin bu reseptörlere bağlanınca, reseptörlerde otofosforilasyon meydana gelir. Tirozin kinaz rezidüleri ve intrinsek kinaz aktivitesi artar. Aktive insülin reseptöründen sonra, tirozin fosforilaz intrasellüler substratları sinyal transdüksiyonu başlatır. Son birkaç yılda tanımlanan bu substratlar, IRS-1 (insülin reseptör substrat-1) sinyal ve adaptör molekül olarak görev alır (94, 96, 97). Yağ dokusu insülinin klasik ana hedef dokularından biridir. PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda, adipoz dokusunda insülin reseptörlerinde azalma tespit edilmiştir (98).

Yapılan in vivo çalışmalarda PKOS'lu hastaların %50' sinin fibroblastlarında insülin reseptörlerinin oto fosforilasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (98). Ayrıca bu çalışmada insülin reseptörlerinin fosforilasyonu, IRS-1 fosforilasyonu ve aktive P13K

sinyal kaskatında defekt tespit edilmiştir. Bunun da PKOS'lu hastalarda insülin direncini desteklediği gösterilmiştir (99).

İnsülin direnci geniş varyasyonlu, belirgin heterojenik klinik bir bozukluktur. Bu varyasyonun bir uçuunda bazı konjenital bozukluklar yer alırken (Leprechaunism), diğer uçuunda obezlerde görülen orta derecede insülin direnci yer almaktadır. Ciddi IR'li hastalar da sıklıkla hiperandrojenizmde bulunur. Örneğin; HAIR-AN sendromu (100).

d)İnsülin direncinin klinik sonuçları:

İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye sonuç olarak değişik sorunlar ortaya çıkar, bunların önde gelenleri şöyle sıralanabilir:

1. Yüksek trigliserid ve de dolayısıyla kalp-damar hastalıklarında risk artışı.
2. Plazminojen aktivatör inhibitörün düzeyinde yükselme ve dolayısıyla pıhtılaşmada artış.
3. HDL kolesterol düzeyinde azalma ve dolayısıyla kalp-damar hastalıklarında artış.
4. Ürik asit düzeyinde artma ve gut hastalığı.
5. Polikistik over sendromu.
6. Tip II DM.
7. Obezite.
8. Böbrekten anjiotensin salınımında artış ve sonuç olarak kan basıncında artış.

İnsülin tarafından uyarılmış glikoz uptake'ine rezistans oldukça sık rastlanan bir olaydır insüline bağımlı olmayan diabet hastalarının çoğunluğunda periferik insülin direnci mevcuttur. Kronik hiperinsülinemi, hedef dokudaki problemin kompensasyonuna yönelik bir gayret sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar sırasında plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonlarında da değişiklikler oluşmaktadır, insülin düzeyleri serbest yağ asitleri düzeyini baskılayacak miktara erişemediği takdirde, artmış yağ asitleri karaciğerde glikoz yapımının artmasına ve dolayısıyla hiperglisemiye yol açmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi insülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır; bunlar periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır (101). Öglisemik klamp tekniği, glikoz

infüzyon hızı ile glikoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glikoz düzeyi sağlamaktadır. Ortama insülin eklenerek glikoz uptake'i ölçülmektedir (daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır). Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci mevcut olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir (101, 102).

İnsülin direnci mevcut olan hastalarda (glikoz toleransında bozukluk veya diabetes mellitus varlığında) klinik bulgular hedef dokudaki insülin direncinin pankreas tarafından kompanse edilip edilemediğine göre değişmektedir. Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompensatuar hiperinsülinemi durumu, hipertansiyona da yol açmaktadır (103). İnsülin direnciyle birlikte trigliseridlerde artış, ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalma da olmaktadır (104). Bu hastalarda hipertansiyon genelde daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (60, 105, 106). Bunun yanı sıra PKOS ve hiperinsülinemi plazminojen aktivatör inhibitör tip I'in (PAI-1) düzeylerini arttırarak, koroner arter hastalıklarında da artışa neden olmaktadır (106, 107).

B)İnsülin Direncinin Sınıflaması

A. Konjenital (Hereditör) Grup

- 1. Tip A Sendromu (HAIR-AN Sendrom)**
- 2. Leprechaunism**
- 3. Rabson Mendenhall Sendromu**
- 4. Konjenital Lipodistrofi**

B. Edinilmiş (Akkiz) Grup

- 1. Tip B Sendromu**
- 2. Kazanılmış Lipodistrofi**
- 3. Orta Derecede İR (PKOS-Obezite)**

Tip A IR Sendromu:

İlk defa 1976 da üç zayıf adölesan kadında ciddi insülin direnci ve deri lezyonu olan AN tanımlandı. Tip A sendromlu hastalarda, aynı zamanda ovaryan hiperandrojenizm (HA) ve PKOS'un diğer bulguları da görülebilir. Bunlar, oligomenore veya amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne ve değişik derecelerde maskulinizasyon bulgularıdır. Bu klinik özellikler puberte çağında gelişmeye başlar, plazmada gonadotropinler, androjenler, insülin seviyesi artar. Bütün bu ciddi, insülin direnci bulgularına rağmen, Tip A sendromlu hastalar genellikle normal veya orta derecede bozulmuş glikoz toleransından, ciddi hiperglisemiye giden klinik tablolar gösterebilir. Aynı zamanda bu hastalarda non insülin dependent diabetes mellitus (NIDDM) gelişme riski artar. Tip A IR aynı zamanda atipik bulguları da içerebilir; hipertrikoz, kas krampları, kısa boy, ek olarak psödoakromegali diye tanımlanan çok nadir görülen, hızlanmış büyüme, akrall hipertrofi ve ciddi IR'ı gösteren Tip A sendromu tanımlanmıştır (108). Tip A sendromu kalıtsal özellik gösterir, otozomal dominant ve resesif geçişleri vardır. İnsülin reseptör mutasyonları da Tip A IR'lıların %10-20 sinde görülür.

Tip B IR Sendromu (Kazanılmış Grup):

Bu tablo Tip A sendromunun fenotipine benzer özellikler göstermektedir, fakat esas bozukluk, kazanılmış otoimmün bozukluktur. Tip B IR'nın moleküler defekti, insülin reseptörlerine karşı antikorların gelişmesidir, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bu hastalık da orta yaş bayanlarda görülür. Tip B ile beraber olan otoimmün hastalıklar; SLE, Scjögren sendromu, primer biliyer siroz, ITP bulunabilir. Tip B sendromundaki artmış IR'nın sebebi anti insülin reseptör antikorlarıdır. Bazı olgularda, ciddi hipergliseminin insülin ile kontrol edilemediği gösterilmiştir (109).

Ovaryan disfonksiyonun eşlik ettiği IR'ı ile giden sendromlar:

Leprechaunism: Çok nadir, otozomal resesif konjenital, ciddi IR ile giden bir sendromdur. İntrauterin ve postnatal gelişme geriliği ve çok sayıda dismorfik özellikleri olan bu sendromun diğer klinik özellikleri lipoatrofi, AN, glikoz intoleransı, masif hiperinsülinemi, pankreasın beta hücre hipertrofisine bağlı belirgin diabetes mellitus, hipertrikoz , hirsutismus ve PCO'dur (110).

Rabson Mendenhall Sendromu: Çok nadir otozomal resesif geçiş gösteren, genetiksel bir hastalıktır. IR, AN, pineal gland hipertrofisi sendromun belirgin özellikleridir (110).

HAIR-AN Sendromu: hiperandrojenemik kadınların %5'inde HA (hiperandrojenizm), IR ve AN beraber görüldüğü bildirilmiştir. Buna kısaca HAIR-AN sendromu denir. Bu sendromda primer bozukluk, IR ve kompensatuar olarak gelişen hiperinsülinemidir (111). Son zamanlarda HAIR-AN sendromlu kadınların insülin reseptör genlerinde nokta mutasyonlarının olduğu gösterilmiştir (112).

Obezite:İnsülin direnci ile seyreden en yaygın bozukluktur. Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi glikoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır(113). Vücuttaki merkezi (android) obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz kolesterol, lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler açıdan risk taşıyan faktörler de görülebilir (114). Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL 2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir (115). Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (116, 117). Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azalması bakımından önem taşımaktadır.

Android obezite ile hiperinsülinemi arasında en az üç mekanizma ile ilişki kurulması mümkündür:

1. Android obezite metabolik açıdan daha aktif olup sonuçta serbest yağ asidi konsantrasyonlarında yükselmeye neden olmaktadır. Serbest yağ asitlerindeki artış ise hiperglisemiye yol açmaktadır.

2. Androjenler karaciğerde ve periferde insülin etkisini inhibe etmektedir.

3. Androjenler ile birlikte serbest yağ asitlerindeki artış karaciğerden insülin ekstraksiyonunu inhibe edebilmektedir.

Obezitenin kendisi insülin direnciyle ilgili olduğu için androjen salgısında ve insülin direncinde artışın hem şişman hem de şişman olmayan hastalarda görüldüğünün vurgulanması önem taşımaktadır (28, 94, 99, 118, 119). Bununla birlikte şişman polikistik over olgularında, şişman olmayan polikistik over olgularına göre insülin düzeyleri daha yüksek, LH, SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri daha düşük bulunmaktadır (25, 118, 120). Bu nedenle bazı otörler hiperandrojenemik polikistik overli kadınların iki gruba ayrılmasını önermektedirler (29, 121):

1. Şişman, insülin direnci mevcut ; LH düzeyleri normal veya normalden biraz fazla olan olgular.

2. LH düzeyleri yüksek, insülin direnci mevcut olmayan ve insülin düzeyleri normal olan olgular.

Bazı görüşlere göre bu iki grup bir spektrumun iki uç noktasını temsil etmekte olup, klinik açıdan geniş olan bu hasta spektrumunun bölünmesi yapay ve yararlı olmayan bir işlemdir.

C)Hiperinsülinemi Hiperandrojenemi İlişkisi

Burghen ve arkadaşları PKOS'lu hiperandrojenemik kadınlarda hiperinsülinemiyi inceleyen ilk araştırmacılarıdır (77). Açlık kanındaki insülin seviyesi ile T ve Androstenedion (A) arasında obez PKOS'lular ile obez kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular obeziteye bağlanmak istenmişse de, normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu kişilerde de olduğu gösterilmiştir (77).

İlk olarak hiperinsülinemi mi, hiperandrojenizm mi oluşmaktadır?

Androjenlerin hiperinsülinemiyi uyardıklarını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte özellikle GnRH agonisti ile over fonksiyonlarının durdurulduğu deneylerde hiperinsülinemi veya insülin direncinin değişiklik göstermemesi

hiperinsülineminin primer faktör olduğunu destekler niteliktedir (101, 122, 123, 124). Bu bulgu; insülin etkinliğindeki değişikliğin androjenlerdeki artıştan önce olduğunu göstermektedir. İnsülin reseptörlerine karşı otoantikörler varlığı nedeniyle insülin direnci mevcut olan 16 yaşında bir kıza yüksek dozlarda insülin verildiğinde insülin düzeyleri yükseldikten sonra, androjen düzeylerini de arttırdığı görülmüştür (125). Bu hastada insülin direnci çözüldükten sonra testosteron düzeyleri normale inmiştir. Bu olgu da hiperinsülineminin testosteron salgısını uyararak arttırdığını, aksinin ise söz konusu olmadığını göstermektedir. Hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açtığını düşündüren altı neden vardır:

1. Polikistik overli kadınlara insülin verildiğinde dolaşımdaki androjen düzeyleri artmaktadır (126).
2. Hiperandrojenemik kadınlara glikoz verildiğinde dolaşımda hem insülin hem de androjen düzeyleri artmaktadır (127).
3. Kilo kaybı hem insülin hem de androjen düzeylerini azaltmaktadır. IGFBP-1'in düzeyini ise arttırmaktadır (128).
4. İnsülin in-vitro olarak teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır (111, 129).
5. Polikistik overli kadınlarda deneysel olarak insülin düzeyleri azaltıldığında androjen düzeyleri de azalmaktadır (130).
6. Polikistik overli obez kadınlarda GnRH agonisti tedavisiyle androjenler normale indirildiğinde glikoz tolerans testindeki anormal aşırı insülin cevabı aynı şekilde devam etmektedir (124, 131).

Hiperinsülineminin derecesi ile hiperandrojenizm arasında bir ilişki mevcuttur (28, 94, 99). Daha yüksek konsantrasyonlarda insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanmaktadır (bu reseptörler ile insülin reseptörleri aynı yapıdadır). Böylece, insülin reseptörleri bloke durumda yada sayıca yetersiz olduğunda insülinin IGF-1 reseptörlerine bağlanması doğaldır (132). IGF-1'in teka hücrelerinin LH' ya karşı androjen cevabını arttırıcı etkisi mevcut olduğundan, IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi, teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır (133). Hiperinsülinemi varlığında

insülinin hiperandrojenizme katkıda bulunan iki önemli etkisi daha vardır: karaciğerde SHBG ve IGFBP-1 sentezinin inhibe edilmesi.

Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe etmektedir (134). İn-vitro çalışmalarda hem insülinin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinde SHBG salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir(135, 136). Vücut ağırlığı ile dolaşımdaki SHBG düzeyleri arasındaki ters ilişki mekanizmasının bu inhibisyon ile olduğu anlaşılmış durumdadır. Buna ilaveten kadınlarda vücut ağırlığı ve yağ dağılımına bakılmaksızın SHBG düzeylerindeki azalma insüline bağımlı olmayan diabetes için başlı başına bir risk faktörüdür (137).

Yapılan birçok araştırmada, hiperandrojeneminin hiperinsülinemiye yol açabileceğine açıklık getirilmemiştir. Erkeklerde dolaşımda 5 ng/ml testosteron varken, bu duruma hiperinsülinemi eşlik etmemektedir. Yine ooforektomi olmuş kadınlarda hiperandrojenemi ortadan kalktığı halde, hiperinsülineminin devam ettiği görülmüştür (77). Geffner Chang hiperandrojenemik kadınlara uzun etkili GnRH agonistleri vermesine rağmen, hiperinsülinemide bir değişiklik tespit etmemişlerdir (138). Normal kadınlarda 1000 kal/gün'lük diyet ile testosteron seviyesinde %16'lık androstenedionda ise %27'lik bir değişme kaydedilmiştir (2). Pasguali ve arkadaşları, obez ve hiperandrojenemik 20 kadında 1000-1500 kal/gün 'lük 6 ay süre ile diyet uygulamışlar ve kilo kaybından sonra insülin, T, progesteron ve LH seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir (139). İnsülin, PKOS'da hipofiz ve hipotalamik seviyede gonadotropin hormon sekresyonunu stimüle ederek de etki gösterir. İnsülin fizyolojik konsantrasyonlarda fare hipofiz hücrelerinden Gn-RH'nın stimüle ettiği LH'yı daha da arttırdığı gösterilmiştir (140). Ayrıca insülinin, hipotalamusa girdiği nükleus arkuatus ve median eminensde lokalize reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (141).

Yemek sonrasında artan insülin doğrudan karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeyi düşmektedir (142). Yüksek insülin düzeyine sahip şişman kadınlarda dolaşımdaki IGFBP-1 düzeyi daha düşüktür (143). IGFBP-1 düzeyinin düşük olması sonucu IGF-1'in overdeki lokal etkinliği daha fazla artmaktadır. Buna ilaveten IGFBP-1'in azalması sonucunda IGF-1'in endometriumdaki etkinliğinin fazla olması ve insülinin doğrudan IGF-1 reseptörlerini

uyarması endometriyumda büyüme ve endometrial kanser riskinde artışa yol açmaktadır. Yanı sıra bazı anovuluar obez kadınlarda, insülinin direkt olarak LH sekresyonunu arttırdığı söylenmektedir (144).

Hem zayıf hem de şişman, polikistik overli kadınlarda hiperinsülinemi mevcut olabilmektedir. Ancak polikistik overli kadınların hepsinde hiperinsülinemi mevcut değildir (13, 131, 145). Bununla birlikte fazla kilolu kadınlarda hiperinsülinemiye daha sık rastlanmakta olup, bu hastalarda androjenik etkiler de daha kuvvetlidir. Bunun ötesinde hiperinsülinemi mevcut olan zayıf kadınlarda gelecekte diabetes mellitus riski, şişmanlar kadar yüksek görünmemektedir. Bu olgular klinik olarak daha uzun süreyle izlendikleri takdirde, şişman hastalarda daha erken dönemde ortaya çıkan insüline bağımlı olmayan diabet komplikasyonunun zayıflarda belki hayatın daha ileri bir döneminde ortaya çıktığını göstermek mümkün olabilecektir. Ailesinde insülin direnci veya tip II DM hikayesi olan hastalar hiperinsülinemi açısından daha yakından takip edilmelidir (146). İdeal olan, android obeziteye sahip tüm kadınlarda hiperinsülineminin araştırılmasıdır. Bel / kalça oranının belirlenmesi, vücudun üst bölümünün alt bölümüne oranı hakkında fikir edinebilmenin bir yoludur. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülmektedir. Yorumlama ise şu şekilde yapılmaktadır:

0.85'den büyük — Android obezite.

0.85'den küçük — Jinekoid obezite.

Sürekli anovulasyon hali mevcut olan 13-19 yaş grubu kızlarda hiperinsülineminin araştırılması bu grup için faydalı olabilir. Pubertede muhtemelen seks steroidleri ve büyüme hormonu düzeyindeki yükselme sonucunda insülin ve IGF-I' de sekonder bir artış olması insüline karşı rezistans geliştirmektedir (147, 148). İnsülindeki artış SHBG'yi azaltarak pubertal gelişme için daha fazla seks steroidi etkinliğine olanak sağlamaktadır.

Bazı kızlarda erken pubertedeki büyüme hormonu artışı sonucu oluşan hiperinsülineminin normale döndürülemediği düşüncesi doğru görünmektedir (149). İleride diabetes mellitus gelişme riski mevcut olan bu kızların belirlenmesi önem taşımaktadır.

İnsülinin açlıkta veya glikoz tolerans testi sonrasında hangi düzeyde olduğunda klinik belirtilere yol açtığı henüz belirlenememiştir. Açlık glikoz değerinin açlık insülin değerine oranının 4.5'un altında olması halinde hiperinsülinemi tanısı koyulmaktadır (150). Hiperinsülinemi tanısının koyulmasını ve bu şekilde hastaya rehberlik edilmesini sağlayan bir bulgu olduğundan bu oranın ölçülmesi önerilir. Ancak aşırı kilolu, androjenize kadınlarda gerekli olan önerilerin yanı sıra zayıflama üzerine konsantre olmak, tedavi açısından en etkin yaklaşım olacaktır.

İnsülin Sensitivitesinin Değerlendirilmesi:

Hiperinsülinemik-öglisemik klamp tekniği, insülin sensitivitesini değerlendirmek için en başarılı yöntem olarak sayılmaktadır. Yanı sıra bu yöntem kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem; masraflı, fazla zaman ve çaba gerektirdiği için, ofis şartlarında kullanışlı olmayıp, tercih edilmemektedir. Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur, bunlar:

a)Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glikoz tolerans testi (frequently sampled IV glucose tolerance test):FSIVGTT
2. İnsülin tolerans testi: İTT
3. İnsülin sensitivitesi testi: İST
4. Sürekli glikoz infüzyonuyla model değerlendirme (continuous infusion of glucose with model assessment): CIGMA.

b)Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glikoz tolerans testi : OGTT
2. Açlık insülin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
- 4 Açlık glikoz / Açlık insülin oranı
- 5 Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Klamp teknikleri ve insülin yükleme testleri:

Hiperinsülinemik-öglisemik klamp:

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glikoz infüze edilirken, sık sık plazma glikoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır (150, 151, 152, 153). İnsülin rezistans derecesi, işlem sırasındaki dokularının glikoz alım potansiyeliyle ters orantılı; başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glikoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir.

İnsülin sensitivite testi:

3 saat içinde belli bir glikoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glikoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken daha az sayıda damara giriş gerektirmektedir (154). Bu testte glikojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin IV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glikoz değerinin düşme hızı belirlenir. Doluştan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glikoz değerlerine birkaç kez bakılır.

Sadece glikoz yüklemesi gerektiren testler:

Sık örneklenen İV glikoz tolerans testi (FSIVGTT):

Bu testte glikoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glikoz düzeyi yaklaşık 25 kez bakılır.

Sürekli glikoz infüzyonuyla model değerlendirme testi(CIGMA);

Sabit bir hızda glikoz infüzyonu yapılır; 50,55 ve 60'ncü dakikalarda glikoz ve insülin düzeylerine bakılır.

Oral glikoz tolerans testi:

75 veya 100 gr glikoz oral yoldan verildikten sonra 2-4 saat içinde değişik aralıklarda glikoz veya glikozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'nuncü dakikadaki glikoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi (153, 155, 156, 157, 158), AUC glikoz / AUC insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve

120'inci dakikadaki insülin ve glikoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi (ISI 0,120) çıkartılabilir (150, 153, 156, 159).

Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insülin

Etnik gruplara göre değişiklik gösterdiği halde, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olduğu olgular, insüline rezistans olarak kabul edilir (150, 155). Yanı sıra 13µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı bir bulgu kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (8).

Açlık glikoz / Açlık insülin oranı:

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / Aİ (µU/ml) oranı, gittikçe popülaritesi artan basit bir testtir insülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Çoğu çalışmada 4.5'un altındaki değerler PKOS olan hastalarda insülin direncinin tanısı koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite göstermektedir (150). Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatik Model Assessment:

HOMA indeks= [(açlık insülin * açlık glikoz) / konstant] glikoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glikoz mmol/dl olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalı. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı, indeks değeri ne kadar daha fazla ise insülin direnci o kadar fazladır. Yapılan tüm klinik çalışmalarda, PKOS olan hastalarda HOMA indeksi insülin direnci araştırırken klamp teknikleri kadar başarılı olduğu saptandı. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi , AG / Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. Genel olarak 1 ve altı normal, 2-2.5 arası şüpheli IR,2.5-5 arası kuvvetle muhtemel insülin direncini göstermektedir (152, 156, 157, 160, 161).

Quantitative insulin Sensitivity Check Index (QUICKI):

$$QUICKI=1/[\log(Aİ)+\log(AG)]$$

HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klamp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifite gösteren QUICKI için standart değer hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır, insülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (162, 163).

Polikistik Over Sendromunun Klinik Sonuçları

Polikistik over sendromunda anahtar bulgu anovulasyon olup olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz, şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir (36, 164). Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Hirsutizm gelişmesi kandaki androjen düzeyinin yanı sıra kıl folliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığına da bağlıdır, bu nedenle tüm hiperandrojenemik hastalar hirsutik değildir. Alopesi ve akne hiperandrojenizmin görülebilecek diğer sonuçlardır (13, 165). Klinikte obezite (hastaların %35-60) önemli bir bulgu olarak değerlendirilmesine rağmen sürekli anovulasyonun nedeni olarak birçok farklı neden ileri sürüldüğü düşünüldüğünde, olgularda obezite varlığının çok değişkenlik gösterdiği ve tanısal değerinin bulunmadığı ortaya çıkmaktadır (13, 36). Bununla birlikte vücut kitle indeksi (body mass index) (VKİ) arttıkça, testosteron düzeyi de arttığından aşırı kilolu anovulatuvar kadınlarda hirsutizm daha sık görülmektedir.

Düşük veya düşük normal FSH ile birlikte LH değerlerinin artmış olması günümüzde tanı için gerekli bir bulgu olmamasına rağmen başka bulgularla da kolayca tanı koyulabilmektedir. Olguların %20-40'ında LH düzeylerinin, LH / FSH oranını arttıracak şekilde yükselmediği görülmektedir (70, 166, 167). Anovulatuvar kadınlarda FSH ve LH düzeylerin rutin olarak ölçmeye gerek olmayabilir.

Sürekli Anovulasyonun Klinik Sonuçları:

1. İnfertilite.
- 2 Amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri.
3. Hirsutizm , akne ve alopesi.
4. Endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış.

5. Kalp-damar hastalıkları riskinde artış.

6. Hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda diabetes mellitus riskinde 3-6kat artış.

Sabit şekilde hormon salgılanması kötü klinik sonuçlara yol açma potansiyeline sahiptir. Yerine konulmayan, kesintisiz östrojen etkisi, kanama, amenore, hirsutizm ve infertilitenin yanı sıra hastayı endometrium kanseri ve muhtemelen meme kanseri riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (168, 169, 170, 171). Bu olgularda endometrial kanser riski 3 kat artmakta iken reproduktif çağda kronik anovulasyonun postmenopozal yıllarda meme kanseri riskini de 4 kat arttırdığı bildirilmektedir. Bununla birlikte meme kanserine ilişkin gözlemlerin bildirildiği çalışmada olgu sayıları az olduğundan (tüm çalışmalarda 15'in altında) çalışmaların istatistiksel açıdan önemi sınırlıdır. Bazı başka otörler ise anovulasyon ile meme kanseri arasında bir ilişki kuramamıştır (23, 172, 173).

Sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda, bu durum düzeltilmediği takdirde klinik problemler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tüm anovulatuvar hastaların uygun şekilde tedavi edilmeleri gereklidir. Polikistik overli kadınların uzun süreli olarak izlendikleri bir araştırmada; bu hastalarda obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyonun postmenopozal yıllarda da devam ettiği görülmüştür (60).

Tipik polikistik over hastalarında anovulasyon ile birlikte düzensiz menstrüasyon veya progesteron çekilme kanamasına cevap veren bir amenore mevcuttur. Hirsutizm veya virilizm mevcut olmadığı takdirde androjen sentezinin değerlendirilmesi gerekli değildir. Mevcut olan menstrüel düzensizlikler arasında amenore de olduğundan, anovulasyonun kanıtlanması gerekli değildir. Uzun süredir anovulasyonu mevcut olan bir hastada endometrial biyopsinin alınması (yaygın örnekleme şeklinde) akıllıca bir tedbirdir. Bu hastalıkla anormal endometrial değişiklikler arasındaki ilişki akılda tutulmalıdır. Endometrial biyopsi kararı verilirken hastanın yaşı göz önünde bulundurulmamalıdır. Kritik öneme sahip olan nokta, karşı koyulmayan östrojen etkisine maruz kalınma süresidir.

Anovulatuvar hastaların çoğunun tedavisi ilk vizitte planlanabilir. Hasta gebe kalmak istediği takdirde ovulasyon indüksiyonu tedavisine adaydır. PCO'lu hastaların gebelik sırasında karşılaşılabileceği sorunlar; gestasyonel diabet riskinde artış, preeklampsi riskinde 15 kat artış, spontan abortus riskinde artış (%18 vs. %25) (174,

175), ovaryan hiperstimülasyon sendromu riskinde artış, çoğul gebelik riskinde artış olarak sayılabilir.

Buna neden olarak yüksek LH düzeylerinin oosit için uygun olmayan bir ortam yaratması, hatta prematür matürasyona ve ilk mayoz bölünmenin tamamlanmasına neden olması gösterilmiştir. Bu nedenle ovulasyon indüksiyonundan önce yüksek LH düzeyinin baskılanması düşünülmelidir. Hastada amenore mevcut olduğu takdirde, progesteron kanama testiyle kanama olur ve menstrüel düzeni sağlamak amacıyla uygun tedavi seçilir. Gebe kalmak istemeyen ve hirsutizm mevcut olmayan ancak anovulasyon ve düzensiz kanama yakınmaları olan hastalarda tedavi, endometrium ve meme üzerindeki sürekli uyarının ortadan kaldırılmasına yönelik olmalıdır. Tam bir çekilme kanaması oluştururken endometrial hiperplazi ve atipinin engellenmesi amacıyla medroksiprogesteron asetat kullanılması (her ayın ilk 10 gününde günde 10 mg) önerilmektedir. Postmenopozal östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda endometriumda kanser oluşmasının engellenebilmesi için medroksiprogesteron asetatın her ay 10 gün süreyle kullanılmasının gerekli olduğu gösterilmiştir. Spesifik klinik veriler elde edilinceye kadar genç, anovuluar kadınların da her ay 10 gün süreyle progestasyonel etkiye maruz kalması gereği mantıklı görünmektedir. Kontrasepsiyon gerekli olduğunda, düşük dozlu oral kontraseptiflerin her zamanki gibi siklik tarzda kullanılması uygundur.

Kontrasepsiyonun yanı sıra periyodik progestasyonel tedaviye karşılık sürekli supresyonu savunan bir görüş de mevcuttur. Androjenleri artmış polikistik overli kadınlarda lipoprotein profili erkeklerdeki ile aynıdır (176, 177, 178, 179, 180). Polikistik overlerde anovulasyon ile birlikte androjenlerdeki artış osteoporoz açısından bir miktar koruyucu etki göstermekle birlikte, kalp-damar hastalıkları riskinde oluşturduğu artış daha ön planda gelmektedir (181). Progestasyonel bir ajanla aylık periyodik tedavinin polikistik overlerde androjen sentezi üzerinde önemli bir etkisi olmamaktadır. Böylece kontrasepsiyon istemeyen ve hirsutizm yakınması bulunmayan kadınlarda lipoprotein profilinin belirlenmesi mantıklı bir yaklaşımdır. Bu profil erkeklerdeki benzer bulunduğu oral kontraseptiflerle supresyon uygulanması gereklidir. Bu hastalarda lipit profilindeki anormalliğe önemli katkıda bulunan faktörün

hiperinsülinemi olduğu akılda tutulmalı ve vücut ağırlığının kontrol altında tutulmasına büyük özen gösterilmelidir.

Anovulatar, hiperandrojenemik ve hiperinsülinemik kadınlara ileride diabetes mellitusa yakalanma risklerinin fazla olduğu söylenmelidir ve genel popülasyona göre yakalanma yaşı genelde 30 sene daha erken olduğu bilinmektedir (182, 183), bu hastalarda gestasyonel DM'a da daha çok rastlanır (184). Yapılan çalışmalarda bu hastaların DM'a yakalanma riskinin 5 kat arttığı görülmüştür (60). Buna ilaveten hiperinsülinemi, direkt olarak aterojenik etki ve indirekt olarak lipoprotein profili üzerinde olumsuz etki yaparak kalp-damar hastalığı riskini arttırmaktadır. Gerçekten fazla kilolu, anovulatar kadınlarda lipoprotein profilinin bozulmasında insülin direnci öneminin androjenlerden daha fazla olduğu söylenebilir (180). İnsülin uyarısıyla IGF-1'deki artışın akromegalide görülenlere benzer kemik değişikliklerine yol açabildiği ileri sürülmüştür (185). Bu hastalarda hiperinsülinemi, endometriumda IGF-1 etkinliğini arttırarak endometrial kanser riskinin yükselmesine katkıda bulunan bir faktör olabilmektedir (186).

Genel olarak sınıflamak gerekirse vücut kitle indeksi 25'den büyük, bel çevresi 80cm üzerinde, 40 yaş ve üzerinde, gestasyonel diabet öyküsü olan, gebelik arzusu olan, birinci derece akrabasında tip II DM ve/veya metabolik sendrom olan hastalar glikoz intoleransı açısından taranmalı ve bu tarama her 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

Bu hastalarda bilinen en etkili tedavi zayıflamadır. Hasta ağırlığının en az %5'ini kaybettiğinde hem hiperinsülinemi hem de hiperandrojenizm azalmaktadır. Gebe kalma şansının artması (menstrüel fonksiyonda düzelme), insülin düzeylerinin ve serbest testosteron düzeylerinin azalması için zayıflamada hedef: vücut kitle indeksinin 27'nin altına indirilmesi olmalıdır(187).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniğine Eylül 2006 ile Nisan 2007 tarihleri arasında başvuran PKOS tanısı konulmuş 47 hasta ve 25 kişilik kontrol grubu dahil edildi.

Hastalara PKOS tanısı aşağıdakilerden en az iki kriterin bulunması ile konuldu:

1. Kronik oligomenore (< 8 siklüs /sene) ve/veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizmin klinik yada laboratuvar olarak saptanması
3. Ultrasonografide bilateral büyük overler, kortikal olarak inci kolyesi tarzında dizilimli 10'dan fazla 2-8 mm'lik folliküler ve stromanın artması ve/veya ovaryan hacimin 10 ml den fazla olması

Oligomenoresi ve/veya hirsutizmi olup çalışmaya dahil edilmeyen hastalar:

1. Son 6 ay içinde herhangi bir nedenle steroid veya seks hormonları içeren bir ilaç alan hastalar.
2. Son 6 ay içinde hirsutizmle ilişkisi olduğu bilinen herhangi bir ilaç alan hastalar.
3. Hiperprolaktinemisi olan hastalar.
4. Konjenital adrenal hiperplazisi olan veya 17 alfa hidroksiprogesteronu patolojik düzeyde yüksek olan hastalar.
5. Cushing sendromu olan veya kortizolu yüksek olan hastalar.
6. Tiroid hastalığı olan veya , tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (ST4), serbest triiyodotironin (ST3) değerlerinde anormallik saptanan hastalar.
7. Hiperandrojenemiye neden olabilecek fonksiyonel tümörü olan hastalar.
8. VKİ (vücut kitle indeksi) 19'dan az olan hastalar.

Kontrol grubu olarak oluşturulan 25 hasta ise polikliniğimize; dismenore, vaginit veya nonspesifik pelvik ağrı şikayetiyle başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların hiçbirinde adet düzensizliği veya hirsutizm yoktu ve hepsinde androjen

değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Yine de hasta grubunda bulunmaması istenen yukarıda açıklanan 8 şart , kontrol grubu için de geçerli kabul edildi.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra kilo ve boyları ölçülerek VKİ'leri kg/m^2 olarak hesaplandı ve VKİ'i 25 kg/m^2 altında olanlar normal kabul edilirken, 25 kg/m^2 üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallwey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre dokuz anatomik bölge değerlendirildi, 8'in üstündeki skorlar hirsutizm olarak kabul edildi.

Kan örnekleri, oligomenoreik hastalardan menstrüel siklusun ilk 5 gününde, amenoreik hastalarda ise herhangi bir günde alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Alınan kanlarda serum lüteinize edici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), prolaktin (PRL), total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), 17-OH progesteron, dehidropiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), kortizol, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (ST4), serbest triiyodotironin (ST3), açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin ölçümleri yapıldı.

İnsülin direnci her hasta için HOMA (Homeostatik Model Assessment) indeksi [(açlık insülin[$\mu\text{U/mL}$] X açlık glukoz[mg/dL]) / 405] formülü kullanılarak hesaplandı, 3 ve üzerindeki değerler insülin direnci için anlamlı kabul edildi.

Hiperandrojeneminin laboratuvar olarak değerlendirilmesi amacıyla her hasta için (total testosteron[nmol/L] / SHBG[nmol/L] x 100) formülü ile serbest androjen indeksi (SAİ) hesaplandı ve 3.8 ve üzerindeki değerler hiperandrojenemi olarak kabul edildi (205).

Kan alınma gününde hastalar Logic 200 Proseries, GE Medical Systems, Korea marka usg cihazının ve 6.5 Mhz transvajinal probu ile değerlendirilerek her iki overin üç boyutta en, boy ve derinlik ölçümleri alınarak $D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$ formülü ile over hacimleri hesaplandı ve her iki over hacminin toplamının ortalamaları alındı. Ortalama over hacimleri 10 ml altı ve üstü olarak iki gruba ayrılarak 10 ml altı normal, 10 ml ve üstü ise artmış over hacmi olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal çalışma:

AKŞ, enzimatik kalorimetrik yöntem ile tayin edildi (Abbott Diagnostics kit, Architect C800, Abbott Diagnostics, Germany)

Hormonal çalışma:

Serum LH, FSH, PRL, TSH, ST4, ST4 TT, ST, İnsülin, 17-OH P ve DHEAS ve kortizol seviyelerine kemilüminesan enzim immün ölçüm tekniği ile tayin edildi (Bayer Diagnostics kit, Advia Centaur, Bayer Diagnostics, Germany).

İstatistiksel Çalışma:

Toplanan verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalarda Student's t test ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. “p değeri” 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniğine Eylül 2006 ile Nisan 2007 tarihleri arasında başvuran PKOS tanısı almış 47 hastanın yaş ortalaması 24 ± 6 idi. Bu hastaların 27'sinde (%57) insülin direnci (IR) saptanırken geriye kalan 20 hastada (%43) ise IR yoktu (Tablo 1). IR olan hastaların hepsinde HOMA indeksi 3'ün üzerindeydi. IR saptanan hastalara bakıldığında açlık kan şekeri yüksekliğinden daha çok açlık insülin seviyelerinde yükseklik saptandı.

Tablo 1: Hastaların insülin direncine göre dağılımı

Toplam hasta sayısı	İnsülin Direnci Olmayan	İnsülin Direnci Olan
n=47	20 (%43)	27(%57)

PKOS' lu hastalar ortalama over hacimlerine göre değerlendirildiğinde 47 PKOS' lu hastanın 25'inde (%53) ortalama over hacmi artmış olarak bulunurken geriye kalan 22 hastada (%47) ortalama over hacmi normal olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların ortalama over hacimlerine göre dağılımı

	Ort. over hacmi <10 ml	Ort. over hacmi >10 ml
n=47	22 (%47)	25(%53)

PKOS'lu hasta grubu vücut kitle indeksine (VKİ) göre değerlendirildiğinde 47 hastadan 18'i (%38) obez olarak saptandı ve geriye kalan 29 hastada (%62) ise VKİ normal sınırlar içinde idi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Vücut Kitle İndeksine göre dağılımı

	VKİ<25	VKİ>25
n=47	29 (%62)	18(%38)

PKOS'lu hastaların androjenik durumları Serbest androjen indeksi (SAİ)'ne göre değerlendirildiğinde 47 hastadan 34'ünde (%72) hiperandrojenizm saptanırken geriye

kalan 13 hasta (%28) normoandrojenemik olarak değerlendirildi (Tablo 4). Ancak hastalar serum total testosteron seviyelerine göre sınıflandırıldıklarında 47 hastadan 30'unda (%64) total testosteron seviyeleri yüksek, geriye kalan 17'sinde (%36) ise normal olarak bulundu (Tablo 5), aradaki bu fark seks hormon bağlayıcı globülin seviyelerindeki farklılıklara bağlandı.

Tablo 4: Hastaların serbest androjen indeksine göre dağılımı

SAİ	Normoandrojenemi	Hiperandrojenemi
n=47	13 (%28)	34 (%72)

Tablo 5: Hastaların total testosteron seviyesine göre dağılımı

T.Testosteron	Normoandrojenemi	Hiperandrojenemi
n=47	17 (%36)	30 (%64)

PKOS'lu hastalar ortalama over hacimlerine göre normal ve artmış olarak sınıflandırıldıklarında; SAİ'ne bakıldığında over hacmi artmış olan gruptaki 25 hastanın 24'ünde (%96) hiperandrojenemi, geriye kalan 1 hastada (%4) normoandrojenemi saptandı, ortalama over hacmi normal olan gruptaki 22 hastanın ise 10 tanesinde (%46) hiperandrojenemi kalan 12 tanesinde ise normoandrojenemi saptandı(Tablo 6).

Tablo 6: Ortalama over hacmine göre serbest androjen indeksi dağılımı

SAİ	Ort. over hacmi <10 ml n=22	Ort. over hacmi >10 ml n=25
n=47		
Normoandrojenemi	12 (%54)	1 (%4)
Hiperandrojenemi	10 (%46)	24 (%96)

Ortalama over hacmi artmış olan hasta grubu serum total testosteron seviyelerine göre değerlendirildiklerinde 25 hastadan 24'ünde (%96) artmış seviyeler gözlenirken, 1 hastada (%4) seviye normal sınırlar içerisindeydi. Ortalama over hacmi normal olan hasta grubundaki 22 hastanın 6'sında (%27) ise serum total testosteron seviyeleri yüksek iken, 16 hastada (%73) seviye normal idi (Tablo 7).

Tablo 7: Ortalama over hacmine göre total testosteron seviyesinin dağılımı

T.Testosteron n=47	Ort. over hacmi <10 ml n=22	Ort. over hacmi >10 ml n=25
Normoandrojenemi	16 (%73)	1(%4)
Hiperandrojenemi	6 (%27)	24 (%96)

Hastalar vücut kitle indeksine göre değerlendirildiklerinde ise ortalama over hacmi artmış olan 25 hastanın 17'sinde (%68) obezite saptanırken 8'i (%32) normal kiloluydu, over hacmi normal olan 22 hastanın ise 1 tanesinde(%5) obezite geriye kalan 21 hastada normal kilo saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Ortalama over hacmine göre vücut kitle indeksi dağılımı

n=47	Ort. Over hacmi <10 ml n=22	Ort. Over hacmi >10 ml n=25
VKİ<25	21(%95)	8(%32)
VKİ>25	1(%5)	17(%68)

PKOS'lu hastalar insülin direnci olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldıklarında, SAİ'ne göre, insülin direnci olan 27 hastanın 25'inde (%93) hiperandrojenemi saptanırken 2 tanesinde (%7) normoandrojenemi saptandı. İnsülin direnci olmayan 20 hastanın ise 9'unda (%45) hiperandrojenemi saptanırken 11 tanesinde(%55) normoandrojemi saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: İnsülin direncine göre serbest androjen indeksi dağılımı

SAİ n=47	İnsülin Direnci Olmayan n=20	İnsülin Direnci Olan n=27
Normoandrojenemi	11(%55)	2(%7)
Hiperandrojenemi	9(%45)	25(%93)

Hastaların serum total testosteron seviyelerine bakıldığında insülin direnci olan 27 hastanın 24'ünde (%88) yüksek serum total testosteron seviyeleri, 3'ünde (%7) ise normal serum total testosteron seviyeleri izlendi, insülin direnci olmayan gruptaki 20 hastanın ise 6'sında (%30) yüksek total testosteron seviyeleri, 14'ünde normal total testosteron seviyeleri izlendi (Tablo 10).

Tablo 10: İnsülin direncine göre total testosteron seviyesinin dağılımı

T.Testosteron n=47	İnsülin Direnci Olmayan n=20	İnsülin Direnci Olan n=27
Normoandrojenemi	14(%70)	3(%12)
Hiperandrojenemi	6(%30)	24(%88)

Hastalar ortalama over hacimleri açısından değerlendirildiklerinde insülin direnci olan gruptaki 27 hastanın 25'inde (%93) artmış hacim, 2'sinde (%7) normal hacim, insülin direnci olmayan gruptaki 20 hastanın ise tamamında normal over hacmi saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: İnsülin direncine göre ortalama over hacmi dağılımı

n=47	İnsülin Direnci Olmayan n=20	İnsülin Direnci Olan n=27
Ort. over hacmi <10 ml	20(%100)	2(%7)
Ort. over hacmi >10 ml	-	25 (%93)

Hastalar VKİ'ne göre değerlendirildiklerinde ise insülin direnci olan 27 hastanın 17'sinde (%63) obezite saptanırken 10 tanesi (%37) normal kiloluydu, insülin direnci olmayan gruptaki 20 hastanın ise 19 tanesi (%95) normal kilolu iken sadece 1 hastada (%5) obezite saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: İnsülin direncine göre vücut kitle indeksi dağılımı

n=47	İnsülin Direnci Olmayan n=20	İnsülin Direnci Olan n=27
VKİ<25	19(%95)	10(%37)
VKİ>25	1(%5)	17(%63)

PKOS'lu hastalarda ortalama over hacmi artmış olan ve olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada demografik bulgular açısından sadece VKİ ortalamasında anlamlı fark saptandı ve de ortalama over hacmi artmış olan grupta daha yüksek olarak bulundu ($P<0.001$).

Laboratuar verilerine bakıldığında ise serum insülin ($p<0.001$), AKŞ ($p<0.05$), total testosteron ($p<0.001$), LH ($p<0.001$) düzeyleri over hacmi artmış olanlarda anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum SHBG düzeyi ($p<0.05$) anlamlı derecede düşük saptandı. Over hacmi artmış olan hastalarda HOMA indeksi ($p<0.001$), SAİ ($p<0.001$), LH / FSH oranı ($p<0.001$) anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ($p>0.05$), DHEAS ($p>0.05$), FSH ($p>0.05$) açısından ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13). Bu bulgular bize ortalama over hacmi artmış olan hastalarda insülin direncinin, VKİ'nin ve androjen düzeylerinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 13: Ortalama over hacmi yüksek olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından karşılaştırılması

	Ort. Over hacmi <10 ml n=22 (ortalama±SD)	Ort. over hacmi >10 ml n=25 (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	23±6	25±6	>0.05
HOMA indeksi	1.8±0.7	3.7±0.9	<0.001
İnsülin	8.2±2.9	15±3.8	<0.001
AKŞ	89±15	98±13	<0.05
VKİ	21.1±1.9	26.2±3.0	<0.001
DHEA-S (ng/dl)	202±56	203±54	>0.05
TT(ng/dl)	64±19	90±12	<0.001
SHBG(nmol/L)	63±19	51±20	<0.05
SAİ	3.6±1.0	7.2±3.3	<0.001
FSH	5.2±2.1	5.7±1.4	>0.05
LH	10.3±6.2	19.3±4.4	<0.001
LH / FSH	1.9±0.6	3.5±1.1	<0.001

PKOS’lu hastalarda insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada demografik bulgular açısından sadece VKİ ortalamasında anlamlı fark saptandı ve de insülin direnci olan grupta daha yüksek bulundu($P<0.001$).

Laboratuvar verilerine bakıldığında ise serum insülin ($p<0.001$), AKŞ($p<0.05$), total testosteron ($p<0.001$), LH ($p<0.001$) düzeyleri insülin direnci olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum SHBG düzeyi ($p<0.05$) anlamlı derecede düşük bulundu. İnsülin direnci olan grupta doğal olarak HOMA indeksi ($p<0.001$) anlamlı derecede artmış olarak bulunurken ayrıca SAİ ($p<0.001$), LH / FSH oranı ($p<0.001$), ortalama over hacimleri ($p<0.001$) de anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ($p>0.05$), DHEAS ($p>0.05$), FSH ($p>0.05$) açısından ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14). Bu bulgular bize insülin direnci olan hastalarda androjen seviyelerinin, VKİ’nin ve ortalama over hacimlerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 14: İnsülin direnci olan ve olmayan hastaların diğer parametreler açısından karşılaştırılması

	İnsülin Direnci Olmayan n=20 (ortalama±SD)	İnsülin Direnci Olan n=27 (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	23±6	25±6	>0.05
HOMA indeksi	1.7±0.4	3.7±0.9	<0.001
İnsülin	7.6±2.2	15.4±3.7	<0.001
AKŞ	89±15	98±12	<0.05
Ort. over hacmi (ml)	6.5±1.3	13.8±8.4	<0.001
VKİ	21.1±1.9	25.8±3.3	<0.001
DHEA-S (ng/dl)	203±53	202±56	>0.05
TT(ng/dl)	65±19	87±16	<0.001
SHBG(nmol/L)	65±19	51±19	<0.05
SAİ	3.6±0.9	6.9±3.3	<0.001
FSH	5.4±2.1	5.5±1.5	>0.05
LH	10.7±6.4	18.4±5.4	<0.001
LH / FSH	2.2±0.6	3.4±1.1	<0.05

PKOS'lu hastalar grubunda obezite olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada obez olan hasta grubundaki laboratuvar değerlerinde; serum LH ($p<0.001$), total testosteron ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı derecede artmış olarak bulunurken iki grup arasında serum FSH ($p>0.05$), DHEAS ($p>0.05$), SHBG düzeyleri ($p>0.05$) açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca obez olan grupta HOMA indeksi ($p<0.05$), SAİ ($p<0.001$), ortalama over hacmi ($p<0.001$), LH / FSH oranı ($p<0.05$) da anlamlı derecede artmış olarak bulundu (Tablo 15). Bu bulgular bize obez PCOS'lu hastalarda insülin direncinin, androjen seviyelerinin ve ortalama over hacimlerinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 15: Polikistik over sendromlu hastalarda obezite ile diğer parametrelerin karşılaştırılması

	Obez olmayan (VKİ<25) n=29 (ortalama±SD)	Obez olan (VKİ>25) n=18 (ortalama±SD)	p değeri
FSH	5.2±1.8	5.8±1.7	>0.05
LH	12.7±6.4	19.0±6.0	<0.001
LH / FSH	2.4±1.2	3.2±1.1	<0.05
DHEA-S (ng/dl)	201±52	204±58	>0.05
TT(ng/dl)	70.8±21.0	89.7±12.2	<0.001
SHBG(nmol/L)	59.2±17.8	52.5±23.1	>0.05
SAİ	4.4±1.7	7.3±3.9	<0.001
HOMA indexi	2.4±1.2	3.5±1.0	<0.05
Ort. Over Hacmi (ml)	7.5±2.2	15.7±9.6	>0.001

PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu hastaları karşılaştırıldıklarında iki grup arasında demografik olarak VKİ ($p<0.005$) anlamlı derecede artmış olarak bulunurken yaş ($p>0.05$) açısından iki grup arasında fark bulunamadı.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında serum insülin ($p<0.001$), total testosteron ($p<0.001$), LH ($p<0.001$) düzeyleri PKOS grubunda anlamlı oranda artmış olarak bulunurken, serum SHBG düzeyi ($p<0.001$) azalmış olarak bulundu. İki grup arasında HOMA indeksine ($p<0.001$), ortalama over hacmine ($p<0.05$), SAİ' ne ($p<0.001$) ve LH / FSH oranına ($p<0.001$) bakıldığında PKOS'lu hasta grubunda anlamlı derecede artış saptandı. İki grup arasında serum AKŞ ($p>0.05$), DHEA-S ($p>0.05$), FSH ($p>0.05$) düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16). Bu bulgular bize PKOS'lu hastalarda normal popülasyona göre insülin direncinin, androjen seviyelerinin, obezitenin ve over hacminin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 16: Polikistik over sendromlu hastaların diğer parametreler açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması

	PKOS n=47 (ortalama±SD)	Kontrol Grubu n=25 (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	24±6	22±4	>0.05
HOMA indeksi	2.8±1.2	1.7±0.9	<0.001
Ort. over hacmi	10.7±7.3	7.2±4,5	<0.05
İnsülin	12.1±5.0	8.6±3.9	<0.001
AKŞ	94±14	84±19	>0.05
VKİ	23.8±3.6	22.7±2.1	<0.05
DHEA-S (ng/dl)	202±54	203±47	>0.05
TT(ng/dl)	78±20	37.2±11.4	<0.001
SHBG(nmol/L)	56±20	92±34	<0.001
SAİ	5.5±3.1	2.4±1.3	<0.001
FSH	5.5±1.8	5.4±2.0	>0.05
LH	15.1±6.9	6.2±2.4	<0.001
LH / FSH	2.8±1.2	0.84±0.18	<0.001

Kontrol grubu hastaları ortalama over hacimlerine göre değerlendirildiklerinde 25 hastanın 6'sında (%24) over hacmi artmış olarak bulunurken geri kalan 19 hastada (%76) normal olarak saptandı (Tablo 17) .Bu bulgular bize over hacim artışının normal popülasyonda da görülebileceğini göstermektedir ancak PCO'lu hastalar ile karşılaştırıldığında (tablo-2) (%24'e % 53) ortalama over hacim artışının kontrol grubu hastalarından daha yüksek oranda olduğu görülmektedir.

Tablo 17: Kontrol grubu hastalarının over hacmine göre dağılımı

n=25	Ort. over hacmi <10 ml n=19	Ort. over hacmi >10 ml n=6
Kontrol Grubu	%76	%24

Polikistik over sendromlu hastalarda HOMA indeksi (insülin direnci), ortalama over hacmi ve vücut kitle indeksi ile laboratuvar değerler ve diğer parametreler arasındaki korelasyon Tablo 18, 19, 20’de gösterilmiştir.

Hastalar HOMA indeksine göre değerlendirildiklerinde insülin direnci ile ortalama over hacmi ($p<0.001$, $r=0.529$) ve VKİ ($p<0.001$, $r=0.508$) arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon, total testosteron ($p<0.05$, $r=0.411$), SAI ($p<0.05$, $r=0.359$), LH seviyesi ($p<0.05$, $r=0.444$) ve LH / FSH oranı ($p<0.05$, $r=0.481$) arasında ise zayıf derecede anlamlı korelasyon bulundu. İnsülin direnci ile DHEAS ($p>0.05$, $r=0.013$), FSH ($p>0.05$, $r=0.017$) ve SHBG seviyeleri ($p>0.05$, $r=-0.272$) arasında ise anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ile diğer parametrelerin korelasyonu

HOMA indeksi		
	p değeri	r değeri
Ort. over hacmi	<0.001	0.529
VKİ	<0.001	0.508
DHEA-S	>0.05	0.013
TT	<0.05	0.411
SHBG	>0.05	-0.272
SAI	<0.05	0.359
FSH	>0.05	0.017
LH	<0.05	0.444
LH / FSH	<0.05	0.481

Hastalar ortalama over hacimlerine göre değerlendirildiklerinde, ortalama over hacmi ile VKİ ($p<0.001$, $r=0.643$) ve insülin direnci ($p<0.001$, $r=0.529$) arasında orta derecede anlamlı korelasyon, total testosteron ($p<0.05$, $r=0.336$), SAI ($p<0.05$, $r=0.253$), LH seviyesi ($p<0.05$, $r=0.289$) ve LH / FSH oranı ($p<0.05$, $r=0.236$) ile ise zayıf derecede anlamlı korelasyon bulundu. Ortalama over hacmi ile DHEAS ($p>0.05$,

$r=0.012$), SHBG ($p>0.05$, $r= -0.104$) ve FSH düzeyleri ($p>0.05$, $r=0.116$) arasında ise anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Polikistik over sendromlu hastalarda ortalama over hacmi ile diğer parametrelerin korelasyonu

Ort. over hacmi		
	p değeri	r değeri
VKİ	<0.001	0.643
DHEA-S	>0.05	0.012
TT	<0.05	0.336
SHBG	>0.05	-0.104
SAİ	>0.05	0.253
FSH	>0.05	0.116
LH	<0.05	0.289
LH / FSH	>0.05	0.236

Hastalar VKİ'ne göre değerlendirildiklerinde ise insülin direnci ($p<0.001$, $r=0.508$), ortalama over hacmi ($p<0.001$, $r=0.643$) ve total testosteron ($p<0.05$, $r=0.557$) seviyeleri ile orta derecede anlamlı korelasyon, SAİ ($p<0.05$, $r=0.464$) ile zayıf anlamlı korelasyon bulunurken, DHEAS ($p<0.05$, $r=0.012$) ve SHBG ($p<0.05$, $r= -0.104$) ile VKİ arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20: Polikistik over sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ile diğer parametrelerin korelasyonu

VKİ		
	p değeri	r değeri
DHEA-S	>0.05	0.012
TT	<0.05	0.557
SHBG	>0.05	-0.104
SAİ	<0.05	0.464

TARTIŞMA

Premenopozal hastalarda kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olan PKOS sık rastlanan bir durumdur. Popülasyonlara yönelik çalışmalar olmadığı halde genel prevalansı %5-10 arasında olduğu düşünülmektedir. 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından PKOS ile hiperinsülinemi ilişkisi saptandıktan sonra, insülin direnci, ovaryan hacim ve PKOS arasındaki bağlantı çok sayıda bilimsel çalışma için araştırma konusu olmuştur (3). Bizim çalışmamızla da benzer yönleri olan bu araştırmalardan bazılarının sonuçları aşağıda verilmiştir.

Cresswell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, olgular 4 gruba ayrılmış ve sonrasında bulgulara göre insülin direnci sırasıyla aşağıdaki gibi saptanmış: Obez PKOS > obez olmayan PKOS > obez kontrol > obez olmayan kontrol. Bu sonuçlara göre; hem PKO' in hem de obezitenin tek başına insülin direnci için risk faktörü olduğu ancak PKO bulunmasının daha önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (188). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak obez olan grupta obez olmayan gruba göre daha fazla insülin direnci saptandı.

Sindelka ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez PKOS olan hastalarda insülin direnci anlamlı derecede yüksek saptanırken; obez olmayan PKOS olanlar ile obez olmayan kontrol grubu arasında insülin direnci açısından bir fark bulunmamış, yine bu çalışmada insülin direnciyle hormon değerleri arasında (testosteron, androstenedion, LH, FSH) herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamış. PKOS'lu hastalarda insülin direnci için obezitenin şart olduğu kanaatine varılmıştır (189). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile uyumsuz olarak obez olmayan 10 (%37) PKOS hastasında insülin direnci saptandı ve bize insülin direnci için obesitenin şart olmadığını gösterdi, ayrıca insülin direnci ile serbest androjen indeksi ve total testosteron seviyeleri arasında da anlamlı korelasyon saptandı.

Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise obez olan ile olmayan PKOS olguları arasında insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Testosteron ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanırken, LH değeri ile insülin direnci arasında negatif korelasyon saptanmıştır (190). Bizim çalışmamızda ise

obez olan ve olmayan hastalarda insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmamız ve LH değeri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmamız bu çalışmayla uyumsuzluk gösterirken total testosteron ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptamamız bu çalışmayla uyumluluk gösterdi.

Meirow ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada insülin direnci olan ile olmayan PKOS' lu hastalar karşılaştırılmış, insülin direnci olan grupta VKİ, bel kalça oranı (B/K), hirsutizm skoru ve testosteron değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunurken LH /FSH oranı insülin direnci olmayanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (191). Bizim çalışmamız da VKİ, FAİ, LH/FSH oranları açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Cibula ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; insülin direnciyle VKİ ve serum trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, androjenler ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (192). Bizim çalışmamız VKİ açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterirken androjen seviyeleri açısından uyumsuzluk gösterdi.

Gennarelli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; insülin direnciyle VKİ, B/K oranı ve serum trigliserid değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, HDL ile anlamlı negatif korelasyon saptanmış. Androjen, LDL, kolesterol ve LH / FSH oranıyla anlamlı korelasyon saptanmamıştır (193). Bizim çalışmamız VKİ açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterirken LH/FSH oranı açısından uyumsuzluk gösterdi.

Marsden ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez PKOS olan olgular ile obez olmayan PKOS olguları arasında insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmamış ve obezitenin, PKOS olanlarda insülin direnci için şart olmadığı kanaatine varılmıştır (194). Bizim çalışmamızda obesite ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanırken, obez olmayan grupta da insülin direnci saptanması bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Yıldız ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; hiperandrojenemik PKOS olan hastalarda insülin direncinin, normoandrojenemik PKOS olan hastalardan anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda insülin direnci ile SAİ arasında korelasyon saptanması bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Falsetti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; hirsutizmi olan PKOS hastalarında insülin direnci, hirsutizmi olmayan PKOS hastalarından anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, aknesi olan hastalarda ise aynı etkinin görülmediği izlenmiştir (195). Bizim çalışmamız da androjen seviyelerinin yüksekliği ile insülin direnci arasındaki pozitif korelasyon açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Falsetti ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, insülin direnci olan PKOS olgularında VKİ, hirsutizm, androstenedion, testosteron ve serbest testosteron değerleri insülin direnci olmayan PKOS olgularında anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, LH değeri ise insülin direnci olmayan PKOS olgularında daha yüksek bulunmuştur (196). Bizim çalışmamız bu çalışma ile uyumluluk göstermedi.

Dunaif ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PKOS olan hastalarda obezite durumuna bakmaksızın insülin direncinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş fakat PKOS ve obezitenin, insülin direnci üzerinde sinerjistik etkilere sahip oldukları kanaatine varılmıştır (99). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Dunaif A ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada olgular 4 gruba ayrılmış ve insülin direnci açısından aşağıdaki gibi sıralanmış: obez PKOS > obez olmayan PKOS = obez kontrol > obez olmayan kontrol. İnsülin direnci olan ile olmayan PKOS olgularında; LH, FSH ve androjen düzeyleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır (197). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak obez olan grupta obez olmayan gruba göre daha fazla insülin direnci saptandı fakat LH, FSH ve androjen düzeyleri açısından bu çalışma ile uyumsuz olarak bulundu.

Arthur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, VKİ'in insülin direnci ile bir korelasyonu saptanmazken, hirsutizimli olgularda ise insülin direnci anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (198). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumsuz olarak VKİ ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bulunurken bu çalışmaya benzer olarak ise SAİ ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bulundu.

Dravecka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada: insülin direnciyle; VKİ, B/K oranı ve testosteron arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, LH ile negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada obez PKOS'lu hastalarda insülin direnci, obez olmayan PKOS' lu hastalardan daha fazla bulunurken, obez olmayan PKOS' lu

hastalarda obez olmayan kontrol grubu hastalarından daha yüksek bulunmuştur (199). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Banaszewska ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada: LH / FSH oranı ile insülin direncinin ilişkisi araştırılmış ve insülin direnci olan PKOS hastalarında normal LH / FSH oranı insidansı daha yüksek bulunmuştur (200). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Michelmore ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada: VKİ, akne, hirsutizm, LH ve testosteron ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (201). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Daha çok jinekologlar tarafından yapılan yakın zamanlı çalışmalarda PKOS tanısında USG'de saptanan polikistik over morfolojisinin bu hastalıktaki major bulgu olduğu vurgulanmıştır (67). Ovaryan morfoloji ile laboratuvar ve klinik bulgular arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında over hacmi ile IR arasında korelasyon saptanmıştır (68, 69, 70), bazılarında ise bu ilişki bulunamamıştır (62, 71, 72, 73). Bizim çalışmamız over hacmi ile insülin direnci arasında korelasyon saptayan çalışmalar ile uyumluluk gösterdi.

PKOS' lulara flutamid ile antiandrojen tedavi yapılan hastalarda ovaryan morfolojinin düzeldiği ve hacminin azaldığı saptanmış bu bulgular daha çok polikistik overlerin androjenlerini arttırdığını değil androjen yüksekliğinin polikistik over morfolojisini tetiklediğini göstermektedir (202).

Adams ve arkadaşları 2004 yılında normal adet gören ve bir şikayeti olmayan hastalarla yaptıkları çalışmada over hacmi ile IR arasında korelasyon saptamışlar. Bu çalışmanın bizim çalışmamıza göre farklı yönü ise hastaların PKOS'lu hastalar arasından seçilmemiş olmasıdır (203).

Herler ve arkadaşları. yaptıkları çalışmada ovaryan hacim ile LH seviyeleri arasında korelasyon saptamışlar (204). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumluluk gösterdi

Michelmore ve arkadaşları sağlıklı gönüllüler arasında yaptıkları çalışmada polikistik görüntülü overleri olan hastalarda daha yüksek testosteron seviyeleri saptarken

(72), Najmabadi ve arkadaşları ise anlamlı bir fark bulamamışlar (69). Bizim çalışmamızda da ortalama over hacmi ile androjen seviyeleri arasında korelasyon saptanması bu çalışmalar ile uyumluluk gösterirken , bu çalışmalardan farkı hasta popülasyonunun normal hastalardan değil PKOS'lu hastalardan seçilmiş olmasıdır.

Hahn ve arkadaşları 2005 yılında 212 PKOS' lu hasta ile yaptıkları çalışmada, polikistik overleri olan PKOS'lu hastalar ile polikistik overleri olmayan PKOS'lu hastaları karşılaştırmışlar ve iki grup arasında IR, VKİ, açlık insülin, HOMA indeksi, AKŞ, HBA1c(hemoglobin A 1c), SAİ, testosteron, SHBG düzeyleri arasında anlamlı fark saptamazken polikistik overleri olan grupta LH / FSH oranını ve IGF-1 düzeylerini artmış olarak bulmuşlar. Bu çalışmada ayrıca polikistik overli PKOS' luların hepsinin total over hacmi ile testosteron yüksekliği, SAİ, LH / FSH oranı, IGF-1 düzeyi, SHBG düşüklüğü ve hirsutizm seviyesi korelasyon gösterirken ovaryan hacim ile IR arasında korelasyon saptamamışlar. SAİ ise hem ovaryan hacmi hem de ovaryan folikül sayısı artmış olan grupta, sadece ovaryan folikül sayısı artmış olan gruba göre daha yüksek olarak bulunmuş . Ovaryan hacim hiperandrojeneminin biyokimyasal değerleri ile korele iken, hirsutizm prevalansı, folikül sayısı ile daha fazla korele olarak bulunmuştur (205). Bizim çalışmamız da ovaryan hacim ve androjen seviyeleri arasındaki korelasyon açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Pache ve arkadaşları. 1993 yılında 93 hasta ile yaptıkları çalışmada hirsutizm skorlamasında kullanılan Ferriman Gallway skorlaması ile ovaryan hacim, folikül sayısı ve stromal ekojenite artışını korele bulmuşlar. VKİ ile ovaryan hacim, stromal ekojenite artışı, folikül sayısı ve testosteron seviyeleri arasında korelasyon bulamamışlar. Açlık insülin seviyeleri ile VKİ arasında korelasyon bulurken testosteron ve LH ile bulamamışlar. Ovaryan hacim ile IR, hiperandrojenizm ve LH seviyeleri arasında ve SAİ ile ovaryan hacim, VKİ, ve IR arasında korelasyon bulmuşlar. Hirsutizm oranı bu çalışmada % 63 olarak saptanmış ve hirsutizm seviyesi over morfolojik bulguları ile korele bulunmuştur (70). Bizim çalışmamız da ovaryan hacim ile insulin direnci , androjen seviyeleri arasında ki korelasyon açısından bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Adams ve arkadaşları 65 hiperandrojenizm bulgusu olmayan normal kadın ile yaptıkları çalışmada polikistik over morfolojisi ile LH / FSH oranı arasında ve ovaryan hacim ile testosteron seviyeleri, açlık insülin ve HOMA indeksi arasında korelasyon saptamışlar ve sonuç olarak normal adet gören ve klinik olarak hiperandrojenizm bulgusu olmayan kadınlarda bile eğer polikistik over morfolojisi var ise yüksek androjen seviyeleri ve insülin seviyeleri ve de azalmış SHBG seviyeleri izlendiğini belirtmişler (68). Bu çalışma normal kadınlar arasında yapılması itibariyle bizim çalışmamızdan farklılık göstermekle birlikte, sonuçlar ovaryan hacim açısından bizim çalışmamızla uyumluluk gösterdi.

Frajndlich ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insülin seviyeleri ve HOMA indeksini ovaryan hacmi artmış olan hastalarda daha yüksek olarak bulmuşlar (206). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumluluk gösterdi.

Polikistik over sendromunda ovaryan morfoloji birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Ovaryan hacim artışının PKOS tanı kriterleri arasında yer aldığı günümüzde over hacim artışının nedeninin gerek insülin direnci ve hiperinsülineminin gerek direkt teka hücre hiperplazisi meydana getirmesi gerekse SHBG ve androjen seviyeleri üzerine yaptığı etkiler sonucunda meydana gelen hiper androjenizm ve bunun sonucunda over stromasında meydana gelen morfolojik değişikliklerin ve foliküler arrest sonucu atretik foliküllerin birikmesi olduğu tezi destek bulmaktadır, ayrıca birçok çalışmada ise yalnız başına androjen yükseklığının de over hacmini arttırdığı gösterilmiştir (16, 61, 62, 68, 70, 72, 202, 205). Eğer androjen yüksekliği ve insülin direnci PKOS'un potogenezinde major bir rol oynuyorsa bu bulgular polikistik over morfolojisi ile de korele olmalıdır. Biz yaptığımız çalışmada polikistik over sendromu tanısı almış hastalarımızın %53'ünde ortalama over hacminin artmış olduğunu saptadık. Çalışmamıza katılan ortalama over hacmi artmış olan hastalarda over hacmi ile SAİ, TT, VKİ, HOMA indeksi, açlık insülin seviyeleri, LH / FSH oranı arasında anlamlı korelasyon saptadık ve literatürde birçok çalışmada da bizim bulgularımıza benzer bulgular mevcuttu (68, 69, 70, 72, 203, 204, 205). İlginç olan, yapılan çalışmaların bazılarında PKOS'lu hastaların değil sağlıklı kadınların araştırılmış olmaları ve bunlarda

da artmış ovaryan hacim ile insülin direnci ve hiperandrojenizm arasında korelasyon bulunmasıdır (68, 72, 203). Günümüzde jinekolojik değerlendirmenin bir parçası olan ultrasonografinin yaygın olarak kullanılıyor olduğu aşikardır, bu yüzden ovaryan hacim ölçümünün sadece PKOS'lu hastaların değil normal jinekolojik ultrasonografinin de bir parçası haline gelmesi ve de artmış olan hastalarda insülin direncinin araştırılması hususu ileri araştırmalara gereksinim duymaktadır.

PKOS'u olan hastaların ayrı çalışmalarda %35-60'nın obez olduğu bulunmuştur, çalışmamız da bununla uyumlu olarak, PKOS'u olan olgulardan %38'sinin obez olduğu saptanmıştır. Obezite periferik androjenlerin aromatisasyonu ve SHBG düzeyini azaltarak anovulasyonda önemli rol oynar, androjenler de SHBG düzeyini azaltarak obezite ile sinerjistik etki göstermektedir. Obez olan kişilerde abdominal ve visseral bölgelerde depolanan yağ dokusu katekolaminlere aşırı duyarlı, insüline ise belirgin derecede dirençlidir. Dolayısıyla obezite; hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, hiperandrojenemi ve azalmış SHBG düzeyine neden olarak, hem anovulasyonda hem de buna eşlik eden insülin direncinde sinerjistik etki göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda görüldüğü gibi, PKOS ve obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki hala tartışmalı bir konudur. Sindelka ve arkadaşları yaptığı çalışmanın sonucunda PKOS'lu olgularda, insülin direnci için obezitenin şart olduğu söylenirken (189), buna karşın PKOS' un tek başına insülin direncine neden olduğu ve obezitenin de bu riski arttırarak sinerjistik etki gösterdiği farklı çalışmalarda saptanmıştır (99, 188). Başka bir çalışmada ise, hem obezite hem de PKOS insülin direncine neden olduğu bulunmuş ancak hangisinin daha güçlü etkiye sahip olduğu konusunda net bir sonuca varılamamıştır (196). Birçok çalışmada obezite ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış ve obezitenin insülin direnci üzerindeki önemi vurgulanmıştır (191, 192, 193, 196, 199, 201). Bazı çalışmalarda ise obezitenin, PKOS olan olgularda insülin direnci için önemsiz sayılabilecek bir risk faktörü olduğu söylenmektedir (190, 194, 198). Bizim yaptığımız çalışmada ise: insülin direnci olan grupta; VKİ ve obezite insidansı daha yüksek aynı zamanda obezitesi olan grupta insülin direnci insidansı da daha yüksek olarak saptandı. Bununla birlikte obez olgulardaki açlık insülin ve HOMA indeksi sonuçlarına göre insülin direncinin bu grupta anlamlı

derecede daha yüksek olduğunu saptadık ve açlık insülin ve HOMA indeksiyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Çalışmamızda ayrıca obez olmayan PKOS'lu hastalar da da insülin direncinin saptanmış olması (%37) bize hem obezitenin hem de PKO'in insülin direnci için ayrı birer risk faktörü olduğunu göstermekte ve obezite ve PKOS'un insülin direnci gelişmesinde sinerjistik etkiye sahip oldukları ve PKOS olanlarda obezitenin insülin direnci için bir şart olmadığını söyleyen çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

PKOS'unda karakteristik olan hafif veya orta derecedeki hiperandrojenizmin insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte bunu açıklığa kavuşturmak için daha bir çok çalışmaya gerek vardır. Aksine androjen düzeylerinin düşürülüp normoandrojenemik hale getirilmesinin insülin direncinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (124, 207). Normal bir kadına androjenik ilaç verilirse, insülin direncinde bir artma saptansa da PKOS'lu hastalardaki insülin direnci artışından çok daha hafiftir (99, 208, 209). Yapılan çalışmalarda PKOS olan hastalara insülin düşürücü ilaç verildiğinde, androjen düzeylerinde anlamlı düşme ve SHBG düzeyinde anlamlı yükselme saptanmıştır (130, 135). Ancak normal kadınlara yani PKOS olmayan kadınlara insülin düşürücü ilaç verildiğinde androjen düzeylerinde düşme saptanmamıştır (210, 211, 212). Buradan çıkarılacak sonuç; insülinin overdeki hücreler üzerinde steroidogenezisi arttırıcı etkisi olması için, teka hücrelerinde hiperplazi veya PKOS'na özgün değişikliklerin olması şarttır. Bunu destekleyen diğer bir bulgu da, PKOS'u olan hastalara insülin vererek androjen düzeylerindeki artışın görülmesidir (125). Bu çalışmalara bakarak hiperinsülineminin hiperandrojenemiden daha önce ortaya çıktığı ve de hiperandrojenemi üzerinde arttırıcı etkisinin olduğu söylenebilir. Yukarıdaki çalışmaların bazılarında insülin direnciyle kan androjen düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken (189, 192, 193, 196), bazı çalışmalarda ise hiperandrojenemik hastaların insüline daha dirençli olduğu gösterilmiştir ve ikisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (28, 153, 190, 191, 196, 199, 201). Bizim çalışmamızda; PKOS hastalarının %72'i hiperandrojenemik olarak saptandı, hiperandrojenemisi olan hastalarda insülin direnci insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulundu ve de insülin direnci olan hastalarda hiperandrojenemiye daha sık

olarak rastlandı. PKOS grubundaki hastalarda testosteron ve SAI kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. İnsülin direnci olan PKOS'lu hastalar değerlendirildiklerinde total testosteron ve SAI'e göre hiperandrojenemik olarak değerlendirilen hasta sayıları birbirine yakın olarak izlendi.

Hiperandrojenemik ile normoandrojenemik PKOS'lu hastalar, açlık insülin, ve HOMA indeksi açısından karşılaştırıldıklarında, hiperandrojenemik grupta insülin direncinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Yine açlık insülin ve HOMA indeksi total testosteron ve SAI ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Buna dayanarak; çalışmamız hiperandrojenemi ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanırken, hiperandrojenemik hastalarda insülin direncinin daha fazla olduğunu söyleyen çalışmalarla paralellik gösterdi (28, 153, 190, 191, 196, 199, 201).

PKOS olan hastaların yaklaşık %60-80'inde LH / FSH oranı artmıştır. Bunun nedeni çoğu hastada LH artarken FSH normal kalması veya hafif düzeyde düşmesidir. LH değeri genellikle östradiol düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir (47, 146). Yapılan bazı çalışmalarda insülin direnci; LH ve LH / FSH değeri arasında negatif korelasyon bulundu, bu da bu grupta daha sık rastlanan obeziteye bağlandı (101, 191, 196, 199, 200). Bazı çalışmalarda ise LH değeriyle insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (10, 36, 68, 201). Bazı çalışmalarda insülin direnci ile LH veya LH / FSH değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (189, 193, 196). Bizim çalışmamızda LH / FSH oranı ve LH değerleri ile insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yine buna benzer olarak LH / FSH oranı ile HOMA indeksi arasında da anlamlı korelasyon saptanırken ortalama over hacmi ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Beklenildiği gibi hasta grubumuzda, LH düzeyleri ve LH / FSH oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Dolayısıyla bizim çalışmamız, LH veya LH / FSH oranının insülin direnciyle ilişkisini saptayan çalışmalarla uyum göstermektedir (10, 36, 68).

SONUÇ

Polikistik over sendromu olan hastalarda obezite sık rastlanan bir bulgudur. PKOS tek başına insülin direnci için önemli bir risk faktörü oluştururken obezitenin de olması anlamlı derecede sinerjistik etki göstererek bu riski önemli ölçüde arttırmaktadır. Çalışmamızda da insülin direncinin, obez olan hastalarda obez olmayan hastalara göre daha fazla görülmesi bu bulguyu desteklemektedir.

İnsülin direncinin, polikistik over sendromu olup hiperandrojenizmi olan hastalarda hiperandrojenizmi olmayan hastalardan daha yüksek olması, hiperandrojenizmin de insülin direnci için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Polikistik over morfolojisi her ne kadar polikistik over sendromuna özgü olmayıp normal kadınlarda da görülebilse de yakın zamanda yapılan çalışmalar ile ovaryan morfolojinin polikistik over sendromundaki önemi tekrar vurgulanmıştır. Ovaryan morfoloji folikül sayısı, stromal ekojenite artışı ve over hacmi gibi birçok parametre ile değerlendirilebilirse de bunların içinde klinik kullanıma en açık ve hesaplanması kolay olan parametre ovaryan hacim ölçümüdür. Ovaryan hacmin normal adet gören ve herhangi bir şikayeti olmayan gönüllülerde yapılan çalışmalarda dahi artmış insülin direnci ile korelasyonu dikkat çekici bir bulgu olup çalışmamızda da androjen düzeyleri ve insülin direnci ile arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak, polikistik over sendromu ve insülin direncinin uzun dönemli riskleri göz önüne alındığında biz PKOS' lu hastaların hepsinin insülin direnci açısından taranmasını, obez, hiperandrojenizmi olan ve/veya artmış ovaryan hacmi olan tüm hastaların insülin direnci açısından daha yakından ve daha sık bir şekilde takip edilmesini önermekteyiz.

ÖZET

Çalışmamızın amacı polikistik over sendromu tanısı alan hastaları değişik klinik ve laboratuvar bulgularına göre alt gruplara ayırarak, PKOS tanı kriterlerinden biri olan artmış ovaryan hacmin insülin direnci ile ilişkisini araştırmak ve insülin direncini öngörmedeki değerini saptamaktır.

Çalışmamıza polikistik over sendromu olan 47 hasta ve menstrüel düzensizliği, klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan 25 kontrol olgusu dahil edildi. Tüm olgularda insülin direnci açlık insülin ve HOMA indeksi değerlerine göre, androjen düzeyi ise serbest androjen indeksi değerlerine göre değerlendirildi ve bütün olgularda ovaryan hacim hesaplaması yapıldı.

Obezite ve biyokimyasal hiperandrojenizmin insülin direnci üzerinde arttırıcı etkisi saptanırken, insülin direnci ile ovaryan hacim artışı arasında da anlamlı korelasyon saptandı.

Kontrol grubu çalışmaya dahil edildiğinde, ovaryan hacim artışının normal populasyonda da görülebildiği ancak oranının polikistik over sendromlu hastalardan daha az olduğu görüldü.

Sonuç olarak, polikistik over sendromu ve insülin direncinin uzun dönemli riskleri göz önüne alındığında biz PKOS' lu hastaların hepsinin insülin direnci açısından taranmasını, obez, hiperandrojenizmi olan ve/veya artmış ovaryan hacmi olan tüm hastaların insülin direnci açısından daha yakından takip edilmesini önermekteyiz

SUMMARY

The aim of our study is to group the patients according to their clinical and laboratory findings who are diagnosed as polycystic ovarian syndrome and find out if the ovarian volume increase in these patients has any correlation between insulin resistance or any value on estimating insulin resistance.

47 polycystic ovary syndrome patients and 25 ovulatory, clinically and biochemically normoandrogenemic control subjects were included in our study. In all subjects, insulin resistance was determined by measurement of fasting insulin and HOMA index and androgenic status with free androgen index. Also ovarian volume measurement is performed for each participant.

It is found that obesity and biochemical hyperandrogenism has increased the risk and was correlated positively with insulin resistance, also ovarian volume increase was correlated positively with insulin resistance too.

By including the control subjects it is seen that ovarian volume increase is also seen in normal population but less than it is seen in PCOS patients.

As a result, if the long term health risks of insulin resistance is considered, we recommend to evaluate all patients with PCOS, obesity, hirsutism and/or patients with increased ovarian volume for insulin resistance and follow them up for a time seriously.

KAYNAKLAR

1. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Parnall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:329-35.
2. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998;70:811-2.
3. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
4. Hacıhanefioglu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: chaos? *Fertil Steril* 2000;73:6-2.
5. Cheung AP, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1996;33:655-67.
6. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Mod J* 2001;94:190-196.
7. Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the woman with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000;7:275-278.
8. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169:537-540.
9. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293:355-9.
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87-120.
11. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-45.
12. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:127-31.
13. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70.
14. O'Driscoll JB, Mamtara H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:231-6.
15. Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:420-3.
16. Eden JA. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Aust* 1991;155:677-80.
17. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford, England: Blackwell Scientific 1992;377-84.
18. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:113-31.

19. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:325-38.
20. Yen SC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:177-207.
21. Polson OW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
22. Gindoff PR. Polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:931-53.
23. Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991;134:818-24.
24. Toscano V. Hirsutism, pilosebaceous unit dysregulation. Role of peripheral and glandular factors. *J Endocrinol Invest* 1991;14:153-72.
25. Anttila L, Ding YQ, Rutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhlianiemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
26. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883-96.
27. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994;3:1873-76.
28. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
29. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.
30. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laomas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-502.
31. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1983;47:90-8.
32. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1995;333:853-57.
33. Burger CW, Korsen T, van Kessel H, van Dop PA, Caron JM, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1126-31.
34. Sliteri PK, Mc Donald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Geyer SR, Astwood RB, Greep RO. eds. *Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology*, American Physiology Society. Washington, DC, 1973, P 615.
35. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3686-91.

36. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-7.
37. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127-34.
38. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984;2:244-50.
39. Calogero AE, Macchi M, Monlanini V, Mongioi A, Maugeri G, Vicari E, Coniglione F, Sipione C, D'Agata R. Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid release in polycystic ovarian disease after pituitary-ovarian inhibition with an analog of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:980-5.
40. Laatikainen TJ, Apter DL, Paavonen JA, Wahlstrom TR. Steroids in ovarian and peripheral venous blood in polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol* 1980;13:125-34.
41. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, Flamigni C. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1988;28:93-107.
42. Wajchenberg BL, Achando SS, Malthor MM, Czeresnia CE, Neto OG, Kirschner MA. The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril* 1988;49:56-61.
43. Kletzky OA, Davajan V, Nakamura RM, Thomeycroft IH, Mishell DR Jr. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:695-703.
44. Rehar RW. Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984;2:223-28.
45. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1053-61.
46. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:2343-9.
47. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley Jr WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72.
48. Schoemaker J. Neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1991;5:277-88.

49. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:490-4.
50. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell Jr DR. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:156-8.
51. Fauser BC. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1994;8:75-82.
52. Judd HL, Riga LA, Anderson DC, Yen SS. The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:347-55.
53. Mahesh VB, Toledo SP, Mattar E. Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1978;51:64-9.
54. Katz M, Carr PJ, Cohen BM, Millar RP. Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 1978;51:437-44.
55. Casper RF, Greenblatt EM. Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1990;8:2080-8.
56. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
57. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993;60:456-60.
58. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002;17:771-6.
59. Birdsall MA, Farquhar CM. Polycystic ovaries in pre and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:269-76.
60. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. 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;57:505-13.
61. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001;111:602-6.
62. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:2258-61
63. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.

64. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanezyk FZ, Lobo RA. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997;12:905-9.
65. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:93-9.
66. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, Carmina E, Sauer MV, Lobo RA. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab* 200;85:995-1000
67. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:289-95.
68. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4343-50.
69. Najmabadi S, Wilcox JG, Acacio BD, Thornton MH, Kolb BA, Paulson RJ. The significance of polycystic appearing ovaries versus normal appearing ovaries in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67:631-5.
70. Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:544-9.
71. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571-9.
72. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
73. Raskauskiene D, Jones PW, Govind A, Obhrai M, Clayton RN. Do polycystic ovaries on ultrasound scan indicate decreased insulin sensitivity in sisters of women with polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2063-67.
74. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Survey* 1982;37:59-77.
75. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:967-82.
76. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Garza JR. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril* 1981;36:326-32.
77. Nagamani M, Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384-9.

78. Kase N, Kowal J, Perloff W, Soffer LJ. In vitro production of androgens by a virilizing adrenal adenoma and associated polycystic ovaries. *Acta Endocrinol* 1963;44:15-9.
79. Amirikia H, Savoy-Moore RT, Sundareson AS, Moghissi KS. The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil Steril* 1986;45:202-8.
80. Zourlas PA, Jones Jr HW. Stein-Leventhal syndrome with masculinizing ovarian tumors. Report of 3 cases. *Obstet Gynecol* 1969;34:861-6.
81. Dunaif A, Scully RE, Andersen RN, Chapin DS, Crowley Jr WF. The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women:evidence from a luteinized thecoma of the ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:389-93.
82. Mc Natty KP, Smith DM, Makris A, De Grazia C, Tulchinsky D, Osathanondh R, Schiff I, Ryan KJ. The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro experiments. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:755-63.
83. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:695-7.
84. San Roman GA, Magoffin 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;75:1010-6.
85. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 1992;7:293-9.
86. Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:514-9.
87. Mason HD, Margara R, Winston RL, Seppala M, Koistinen R, Franks S. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1275-9.
88. Conway GS, Avey C, Rumsby G. The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hiperinsulinemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994;9:1681-83.
89. Cooper H, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:371-87.
90. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:23-30.
91. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:771-83.
92. Granner DK, Andreone TL. Insulin modulation of gene expression. *Diabetes Metab Rev* 1985;1:12-5.
- 93 Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985;36:429-32.
94. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW. Insulin and insulin-like growth factor I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1992;57:796-803.

95. Flier JS, Kahn CR, Roth J. Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. *N Engl J Med* 1979;300:413-9.
96. Imano E, Kadowaki H, Kadowaki T, Iwama N, Watarai T, Kawamori R, Kamada T, Taylor SI. Two patients with insulin resistance due to decreased levels of insulin receptor. *Med Diabetes* 1991;40:548-57.
97. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 1989;52:69-72.
98. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome(PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:392-9.
99. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
100. Dunaif A. Insulin resistance and ovarian dysfunction. *Endocr Rev* 1998;6:774-800.
101. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
102. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241-7.
103. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996;334:374-81.
104. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
105. Zimmerman S, Phillips RA, Wikenfeld C, Dunaif A, Finegood DT, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:508-12.
106. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;45:623-9.
107. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of PAI-1 induced by insulin, VLDL and fatty acid. *Coronary Artery Dis* 1996;7:813-7.
108. Flier JS, Young JB, Landsberg L. Familial insulin resistance with acanthosis nigricans, acral hypertrophy and muscle cramps: A new syndrome. *N Engl J Med* 1980;390:970-3.
109. Gorden P, Collier E, Roach P. Autoimmune mechanisms of insulin resistance and hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:123-41.
110. Moller DE, O'Rahilly S. Congenital syndromes of severe insulin resistance. *Insulin resistance*. New York John Wiley 1993;22:125-8.
111. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984;64:73-80.

112. Moller DE, Flier JS. Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans and the polycystic ovary syndrome (type A insulin resistance). *N Engl J Med* 1988;319:1526-9.
113. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:139-60.
114. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J* 1984;289:1257-61.
115. Ostlund Jr RE, Staten M, Kohrt W, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl J Med* 1990;322:229-34.
116. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. *Ann Hum Biol* 1985;12:275-86.
117. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl J Med* 1992;327:1350-5.
118. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome, common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-64.
119. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert Sm. Evidence for insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1066-9.
120. Insler V, Shoham Z, Barash A, Koistinen R, Seppala M, Hen M, Lunenfeld B, Zadik Z. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod* 1993;8:379-84.
121. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFBP-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:1379-83.
122. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Laudaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.
123. Grainger D, Thornton K, Rossi G, Connolly-Diamond M, DeFronzo R, Sherwin R, Diamond MP. Influence of basal androgen levels in euandrogenic women on glucose homeostasis. *Fertil Steril* 1992;58:1113-8.
124. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.

125. DeClue TJ, Shah SC, Marchese M, Malone JL. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1308-11.
126. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConnell TG, Malinak LR. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril* 1991;55:486-91.
127. Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1987;48:72-7.
128. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, Franks S. Diet induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol* 1989;31:757-63.
129. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-10.
130. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1027-32.
131. Dale PO, Tanbo T, Djoseland O, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovarian syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol* 1992;126:132-6.
132. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor: exploring its role in human disease. *New Engl J Med* 1989;320:640-5.
133. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323-31.
134. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-9.
135. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 67:460-4.
- 136 Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VH, Franks S, Reed MJ. Effect of insulin-like growth factor I (IGF-1) and insulin on the secretion of sex hormone-binding globulin and IGF-binding protein (IGFBP-1) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:R1-3.
137. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts non insulin dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:56-60.

138. Portesky L, Smith D, Seibel M, Pazianos A, Moses AC, Flier JS. Specific insulin binding sites in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:809-11.
139. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese and amenorrheic hyperandrogenic women, before and after weight loss. *Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173-9.
140. Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA. Insulin like growth factor 1 regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:716-24.
141. Seibel M. *Infertility: A Comprehensive Text*. Appleton Lange 1990;3:17-22.
142. Conover CA, Lee PD, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and non obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355-60.
143. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, Judd HL, Rutanen EM. The relationship between circulating androgens, obesity and hyperinsulinemia in serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-9.
144. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Seminars Reprod Endocrinol* 1997;15:111-22.
145. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JO, Mengel A, Schmitz O, Alberti KG, Moller N. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1636-40.
146. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:942-7.
147. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987;110:481-7.
148. Savage MO, Smith CP, Dunger DB, Gale EA, Holly JM, Preece MA. Insulin and growth factors adaptation to normal puberty. *Horm Res* 1992;3:70-3.
149. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2966-73.
150. 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;83:2694-8.
151. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
152. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
153. Yıldız BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:62-6.
154. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-34.

155. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-9.
156. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy non diabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-5.
157. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
158. Ganda OP, Day JL, Soeldner JS, Connon JJ, Gleason RE. Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance tests. *Diabetes* 1978;27:715-25.
159. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177-84.
160. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426-33.
161. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1560-2.
162. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
163. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Harakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
164. Prunty FTG. Hirsutism, virilism and apparent virilism and their gonadal relationships. *J Endocrinol* 1967;38:203-4.
165. Futterweit W, Dunaif A, Yen SC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:831-6.
166. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *New Eng J Med* 1992;327:157-62.
167. Fauser BC, Pache TD, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. The significance of a single LH measurement in women with cycle disturbances discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol* 1992;37:445-52.
168. Coulam CB, Annegers JF. Breast and chronic anovulation syndrome. *Surg Forum* 1988;33:474-8.
169. Coulam CB, Annegers JF, Krans JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-7.

170. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, Serr D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987;125:780-90.
171. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991;77:124-8.
172. Gammon MD, Thompson WD. Infertility and breast cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:708-16.
173. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer* 1997;79:494-9.
174. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988;297:1027-8.
175. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatore B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:348-52.
176. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.
177. Wild RA, Van Nort JJ, Grubb B, Bachman W, Hartz A, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54:255-9.
178. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol* 1990;33:119-31.
179. Conway GS, Agrawal R, Betteridge OJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;37:119-25.
180. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191-6.
181. Di Carlo C, Shoham Z, MacDougall J, Patel A, Hall ML, Jacobs HS. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992;57:314-9.
182. 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;98(Suppl 1A):33S-39S.
183. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
184. Lanzone A, Fulghesu AM, Cucinelli F, Guido M, Pavone Y, Caruso A, Mancuso S. Preconceptional and gestational evaluation of insulin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996;11:2382-6.

185. Fox R, Wardle PG, Clarke L, Hull MG. Acromegaloid bone changes in severe polycystic ovarian disease an effect of hyperinsulinemia? Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:410-2.
186. Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1115-22.
187. Campbell PI, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1114-8.
188. Cresswell J, Fraser R, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. *Acta Obstet Scand* 2003;82:61-4.
189. Sindelka G, Skrha J, Cibula D, Pranzly M. Effect of insulin in polycystic ovary syndrome. *Cas Lek Cesk* 2002;141:769-72.
190. Park KH, Kim JY, Ahn CW, Song YD, Lim SK, Lee HC. PCOS and insulin resistance. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:261-7.
191. Meirow D, Yossepowitch O, Rosler A, Brzezinski A, Schenker JG, Laufer N, Raz I. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* 1995;10:1951-6.
192. Cibula D, Skrha J, Hill M, Fanta M, Haakova L, Vrblikova J, Zivny J. Prediction of insulin sensitivity in non obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5821-5.
193. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction model for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2098-102.
194. Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2001;55:191-9.
195. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:275-84.
196. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:319-26.
197. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. The impact of obesity and hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:131-9.
198. Arthur LC, Selvakumar R, Seshadri MS, Seshadri L. Hyperinsulinemia in polycystic ovary disease. *J Reprod Med* 1999;44:783-787.
199. Dravecka I, Lazurova I, Kraus V. Obesity is the major factor determining an insulin sensitivity and androgen production in women with anovulatory cycles. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:393-9.

200. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst* 2003;48:131-4.
201. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, Balen A, Dunger D. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:439-46.
202. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:99-102.
203. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M. Multifollicular ovaries: clinical endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985;2:1375-9.
204. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Association of ovarian volume and serum LH levels in adolescent patients with menstrual disorders and/or hirsutism. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1041-6.
205. Hahn S, Halteren W, Roesler S, Schmidt M, Kimmig R, Tan S, Mann K, Janssen OE. The combination of increased ovarian volume and follicle number is associated with more severe hyperandrogenism in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:175-81.
206. Frajndlich R, Spritzer M. Association between ovarian volume and serum insulin levels in ovulatory patients with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 2005;83:1561-4.
207. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo M, Muggeo M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:952-60.
208. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.
209. Polderman KH, Goorje JG, Asscherman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:265-71.
210. Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy non obese women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1243-6.
211. Fox JH, Licholai T, Green G, Dunaif A. Differential effects of oral glucose-mediated vs. intravenous hyperinsulinemia on circulating androgen levels in women. *Fertil Steril* 1993;119:60:994-1000.
212. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989;83:23-9.