



TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**İNSÜLİN REZİSTANSI OLAN VE OLMAYAN  
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTALARDA SERUM BETATROPHİN VE  
İRİSİN DÜZEYLERİ**

DR. Ayşe ALTINDİŞ BAL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2015

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ayla ESER

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	7
1) Polikistik over sendromunun tanımı ve tarihçesi.....	7
2) Polikistik over sendromunun insidansı.....	8
3) Polikistik over sendromunun reproduktif fenotipi.....	8
4) Polikistik over sendromunun tanı kriterleri.....	13
5) Polikistik over sendromunun metabolik fenotipi.....	18
6) Polikistik over sendromunda tedavi.....	30
7) Polikistik over sendromunun uzun dönem riskleri.....	31
8) İrisin.....	32
9) Betatrophin.....	37
MATERYAL VE METHOD.....	44
BULGULAR.....	49
TARTIŞMA.....	59
SUMMARY .....	65
ÖZET .....	66
KAYNAKLAR.....	68

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, ilim ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim, beni kadın hastalıkları ve doğum camiasına yetiştirip sunan değerli ana bilim dalı başkanımız Doç. Dr. Zehra Candan İltemir Duvan'a, tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına yön veren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ayla Eser'e, ihtisasım süresince klinik ve sosyal tecrübelerimi artıran tüm kadın hastalıkları ve doğum ana bilim dalı hocalarına, tez hazırlama sürecinde tüm kahrımı çeken Dr. Fatmanur Kazancı'ya, zahmetli asistanlık yolunu beraber yürüdüğüm destekçim-eş kıdemlim Dr. Hatice Balcı'ya, her zor zamanımda maddi ve manevi varlığını yanımda hissettiğim Dr. Gülden Gök ve Dr. Fulya Yardımcı'ya, tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum Dr. Emine Kirtiş'e, yoğun bir klinikte gece gündüz beraber çalışmaktan zevk aldığım ve hep muhabbetle hatırlayacağım tüm hemşire, personel ve sekreteryaya teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Manevi destek ve motivasyonları ile beni final çizgisine taşıyan annem, babam ve kardeşlerime müteşekkirim.

Son olarak kıymetdar refikim Dr. Harun Bal'a varlığı için teşekkür ediyorum.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu(PKOS), dünya genelinde kadınlarda en sık görülen endokrin/metabolik hastalıktır ve kadın infertilesinin en yaygın nedenlerinden birisidir. (Prevelansı yaklaşık olarak % 4-10 dur). Aynı aile bireylerinde PKOS prevalansının yüksek olması genetik altyapıyı da düşündürmektedir. PKOS; oligomenore/amenore, obezite, akne, hirsutizm gibi birçok klinik bulgu ve serum total/serbest testosteron yüksekliği, LH yüksekliği, insülin direnci gibi birçok biyokimyasal bulgu ile ortaya çıkabilen bir sendromdur. PKOS'da gelişen kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi; uzun dönemde morbidite ve mortalite içeren birçok risk barındırmaktadır. Bu riskler; başta infertilite olmak üzere endometrial hiperplazi, endometrium kanseri, koroner arter hastalığı ve meme kanseri olarak sayılabilir. PKOS patofizyolojisi, halen yeterince bilinmemektedir.

İnsülin rezistansı; PKOS tablosuna çoğunlukla eşlik eden bir parametredir. İnsülin rezistansı oluşum mekanizması olarak insülin reseptör disfonksiyonu, insülin salınım bozukluğu, insülin klirens bozukluğu, obeziteye ikincil gelişen dislipidemi, genetik mutasyonlar gibi birçok olası patoloji, tek başına veya birlikte suçlanmaktadır. Gastrointestinal sistem, iskelet kas dokusu veya adipoz doku kaynaklı bir çok metabolik biomarkerın (ghrelin, resistin, visfatin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), leptin, plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1), glucose-dependant insulinotropic polypeptide (GIP) and C-Peptide) PKOS ile ilişkisi ve insülin rezistansındaki rolü çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda ise yeni tanımlanan, insülin direncinde birlikte rol aldıkları düşünülen, karaciğer, adipoz doku ve

yağ hücresi kaynaklı protein yapıdaki iki hormon olan ve betatrophin ve irisin'in PKOS'lu hastalardaki düzeyi ve bu markerlerin PKOS'daki insülin direnciyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Betatrophin; ağırlıklı olarak karaciğer ve adipoz dokuda bulunan, serum trigliserid (TG) ve very low-density lipoprotein (VLDL) düzeylerinin yükselmesine cevaben salınımı artan, muhtemelen lipoprotein lipaz inhibisyonu aracılığıyla lipid metabolizmasının regülasyonuna katkıda bulunan ve pankreatik B hücre proliferasyonunun kuvvetli bir stimülatörü olduğu düşünülen, yeni tanımlanmış bir hormondur. Betatrophin, Metabolik sendrom başta olmak üzere patofizyolojisinde insülin direnci ve/veya dislipidemi barındıran hastalıklar için tanıda, hastalık progresini öngörmede ve tedavide umut vaadeden bir kapı aralamaktadır.

İrisin; yeni tanımlanmış; kas hücrelerinden fiziksel egzersize ve diyet değişikliğine (yüksek glukoz ve yağ asidi içeriğine) cevaben salınan bir peptittir. Glukoz ve yağ asidinin karaciğer ve adipoz dokuya girişini ve oksidasyonunu düzenlediği, termogenezis oluşturduğu ve obeziteden sorumlu olan beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya farklılaşmasını sağladığı düşünülmektedir. İrisin; moleküler düzeyde aydınlatıldığında obezite tedavisinde yeni bir farmakolojik kapı aralayacaktır.

Her iki molekülün de; lipid ve glukoz metabolizmasına müdahil olmaları nedeniyle, etki yollarının bozulması ile insülin rezistansına sebep olabilecekleri ve/veya insülin rezistansı gelişimiyle bu moleküllerin etki yollarının bozulabileceği mevcut literatür bilgisi dahilinde öngörülmektedir.

İrisinin invitro ortamda betatrophin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında irisin ve

betatrophinin pozitif korelasyon gösterdiğini belirten klinik çalışmalar mevcuttur (1,2). Bu bilgiler göz önüne alındığında; her ne kadar etki mekanizmaları henüz detaylı olarak aydınlatılamamış olsa da, irisin ve betatrophinin insülin duyarlılığı ve/veya rezistansında beraber rol aldıkları hipotezi ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda insülin rezistansı olan ve olmayan polikistik over sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum betatrophin ve irisin düzeylerinin tespiti ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. PKOS'ta var olan insülin direnci için betatrophin ve irisinin mekanizmadaki olası rolünü sorgulamak/araştırmak; PKOS'un karanlık noktalarının aydınlatılması ve hem PKOS'un uzun dönemde barındırdığı hastalık riskleri için yeni markerların tayini, hem de PKOS'daki insülin direncine yönelik yeni ilaç hedeflerinin oluşturulması açısından önem arz etmektedir.

## GENEL BİLGİLER

### 1.POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TANIM ve TARİHÇESİ

PKOS; oligomenore/ amenore, obezite, akne, hirsutizm gibi birçok klinik bulgu ve serum total/serbest testosteron yüksekliği, LH yüksekliği, insülin direnci gibi birçok biyokimyasal bulgu ile ortaya çıkabilen bir sendromdur.

Bu sendrom ilk olarak Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından 1935 yılında ortaya konulmuştur. Bu sendromu; dördü obez, amenoreik, hirsutik ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlamışlardır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein-Leventhal Sendromu demişlerdir. Bu hastaların over dokularının 2 - 3/4'ü kadarlık kısmına kama rezeksiyon yapıp, hastaların tümünde menstruel siklusun normale döndüğünü, ikisinde de gebelik sağlandığını belirtmişlerdir (3).

1958'de McArthur ve ark. bu tanımlanan hasta grubunda idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlar ve sonraki yıllarda yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır. 1980'de Yen ve ark. polikistik over sendromu olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu tespit etmiştir; böylece serum LH/FSH (folikül stimüle edici hormon) oranının LH lehine bozulması tanıda yer almıştır.

Saurberi ve Cooperberg tarafından 1981'de ilk kez USG'de 'polikistik over görünümü' tariflenmiştir ve bu görünümün Stein-Leventhal Sendromu ile uyumlu kliniği olan hastalarda daha sık tespit edildiğini belirtmişlerdir (4).

Böylece, güncel PKOS tanımına yaklaşılmıştır.

## **2.POLİKİSTİK OVER SENDROMU İNSİDANSI**

Reprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan bu hastalık overian hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur. Heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenite; klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryen morfolojide ortaya çıkabilir. Prevalansı, farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak % 6-8 civarındadır (4).

## **3. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN REPRODÜKTİF FENOTİPİ**

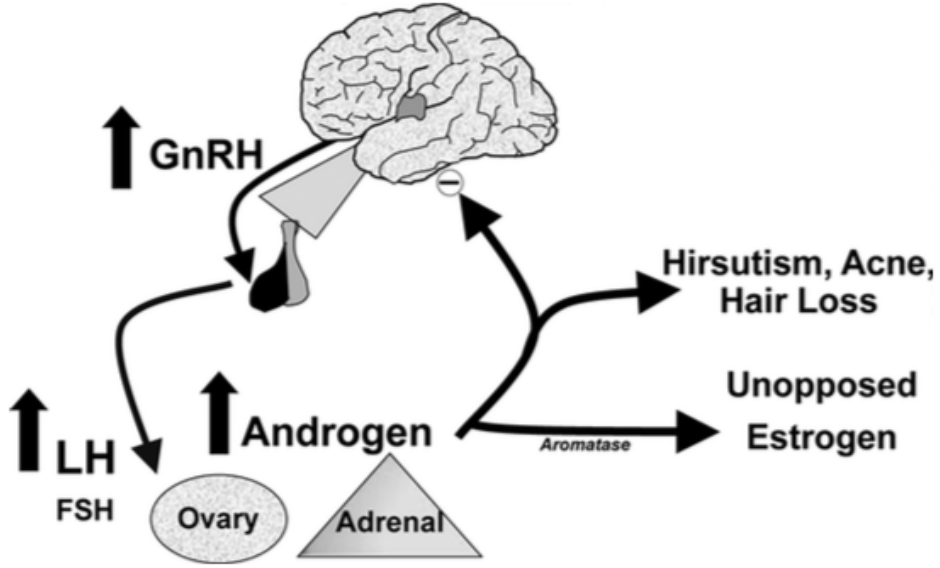
### *A) Klinik Bulguları*

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 60'ında, hiperandrojenizmin en yaygın klinik işareti olan hirsütizm mevcuttur (5). Klinik olarak hirsütizm teşhisi subjektiftir, numerik değerlendirme en çok kullanılan değerlendirmedir. Hirsütizm tanısı için Ferriman ve Gallwey Skor sistemi yaygın olarak kullanılan bir metoddur (6). İlk kez 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından 11 vücut bölgesinde (üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, alt-üst karın, kol, önkol, uyluk ve alt bacak) terminal kılın yoğunluğuna göre 0'dan 4'e kadar puan verilerek hazırlanmış bir puan sistemidir. 1971'de ise Ferriman ve Lorenzo tarafından ön kol ve alt bacak bölgesinin androjene duyarlılığının az olması üzerine skorlamadan çıkarılarak modifiye edilmiştir. Buna göre skoru 8 veya üstü hirsütizm olarak değerlendirilmektedir(6).



Akne, androjenik alopesi ve akantozis nigricans hiperandrojenizmin diğer klinik yansımalarıdır. Akantozis nigricans tipik olarak cilt katlantılarında ve boyunda yerleşen; yumuşak, papillomatöz, koyu kahve, hiperkerotatik plaklardır. Kesin tanısı histolojik incelemede hiperkeratozun ve papillomatoz yapının gösterilmesi ile konulabilse de, genellikle tanı klinik olarak hiperpigmentasyonun görülmesi ile konur. Obez PKOS'lu kadınların büyük bir kısmında muayene sırasında tespit edilmektedir, bununla birlikte akantozis nigricans tanısı alan zayıf PKOS'lu kadınlar da mevcuttur. İnsülin rezistansının derecesiyle a.nigricans'ın klinik şiddeti orantılıdır(7-8).

Oligomenore; menstrual siklusların 35 günden daha uzun (yaklaşık olarak yılda sekiz siklustan az) sürmesidir. Genellikle anovulatuvar siklusların bir işaretidir ama özellikle androjen fazlalığına ait klinik özellikler taşıyan kadınlarda siklusların normoovulatuvar olması kronik anovulasyonu dışlamaz. Hiperandrojenik kliniği olan ama normoovulatuvar olan kadınların yaklaşık 20-50%sinde ardışık luteal serum progesteron düzeylerinin ölçümü ile anovulasyon tespit edilmiştir(5). Bu yüzden androjenik bulguları ama düzenli siklusu olan kadınlarda siklusun luteal fazı boyunca serum progesteron konsantrasyonlarına bakılarak ovulasyonun değerlendirilmesi uygundur.



**Figür 1:** PKOS'un reproduktif fenotipinin patofizyolojisi (16)

### B) Biyokimyasal Bulguları

Hiperandrojenizm PKOS'un bir biyokimyasal belirteçidir. Oligomenoresi olan kadınların 80-90%ında dolaşımda yükselmiş androjen düzeyi gösterilmiştir(5).

Yükselmiş serbest testosteron düzeyi de; çok yaygın karşımıza çıkan bir anormal laboratuvar bulgusudur. Serbest testosteron değerlerinin direk ölçümü zahmetli ve pahalıdır; o yüzden total testosteron, sex hormone binding globulin (SHBG) ve albumin değerlerinden, serbest testosteronun bu moleküllere olan affinite sabiti kullanılarak hesaplanır. Yükselen testosteron ve beraberinde insülin, karaciğerden SHBG sentezini azaltır; dolaşımdaki SHBG düzeyleri düşer. Bu durum serbest testosteron oranının daha fazla artışına yol açar.

Testosteron ile eş zamanlı androstenedion ölçümünün hiperandrojenizm tanısını artırıp artırmadığı belirsizdir. PKOS'lu kadınların yaklaşık % 25 inde yükselmiş dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS) düzeyleri gösterilmiştir, bu kadınların %10 unda

dolaşımdaki androjenlerle ilgili tek anormal değer budur (5).

PKOS'da dolaşımda artan androjenlerin ana kaynağının overler olduğu bilinse de, adrenal androjenlerin artışı da görülmektedir(5). Yükselmiş adrenal androjenlerin prevalansı, yaş ve ırka ait parametreler de hesaba katıldığında; beyaz ırkta % 20, siyah ırkta % 30 civarındadır (5). PKOS'lu kadınlarda basal olarak salınan veya (pregnenolone, 17-hydroxypregnenolon, dehydroepiandrosterone, androstenedione, 11-deoxycortisol ve cortisol aracılığıyla) ACTH uyarılmasına cevaben salınan adrenokortikal prekürsör steroid sentezi artmıştır(9).

Estradiol seviyeleri PKOS'da, midsiklustaki fizyolojik yükselmesinden bağımsız olarak siklusun erken döneminden itibaren devamlı yüksektir (10). Dolaşımdaki yükselmiş androstenodion'un ekstrasiklusta aromatisasyonunun artması nedeniyle PKOS'da estron (E1) seviyeleri de yükselmiştir(10). Ayrıca, sex hormone-binding globulin sentezinin azalmış olması; serbest testosteron oranını artırdığı gibi SHBG'ye bağlanmayan/serbest estradiol oranını da artırır.

Her ne kadar PKOS nadiren normogonadotropik normoestrojenik anovulasyon kliniği ile karşımıza çıksa da, PKOS'da genellikle serum LH düzeyi ve LH/FSH oranı artmıştır. LH değerleri obez PKOS'lu kadınlarda düşük seyredebilir veya oligomenoresi olan bir PKOS'lu kadının ovulatuar bir siklus geçirmesinin ardından düşük tespit edilebilir ama genelde yüksektir. FSH düzeyleri genellikle normal veya hafif baskılanmıştır; erken foliküler fazda folikül maturasyonunu sağlaması için gereken eşik değerini üstüne çıkmaz. Bu bilgilere rağmen, LH'nın pulsatif salınımından dolayı random kan örnekleri ile LH'nın karakteristik tespiti yapılamayacağı için,

gonadotropin düzeyleri hiçbir zaman PKOS tanı kriterlerine dahil edilmemiştir(5).

### C) Polikistik Overler (PCO)

PCO; teka hücre hiperplazisine ve overin kortikal kalınlaşmasına bağlı olarak; antral folikül sayısında ve over büyüklüğünde artış ile karakterizedir. Ultrason görüntüsü olarak inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8mm boyutlarında 10 ve üzeri sayıda folikül görünümü olarak tarif edilmektedir(11). Polikistik overler histolojik olarak incelendiğinde normal overe göre iki ila üç kat artmış sayıda büyümüş folikül varlığı görülmektedir. Yakın dönemde PKOS'lu kadınlardan alınan kortikal over biyopsileri ile yapılan bir çalışmada bu veri doğrulanmıştır(12); normal over dokusu ile karşılaştırıldığında anovulatuvar polikistik overlerde hem preantral hem primordial hem de primer folikül sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oran olarak bakıldığında ise hem ovulatuvar hem anovulatuvar PCO'da primer folikül oranı yükselmiş, buna karşılık olarak primordial folikül oranı azalmış olarak bulunmuştur, bu değişiklik anovulatuvar PCO'da daha belirgindir (12). PCO'da foliküllerin atreziye gidişinde, normal overlere göre azalma mevcuttur. Anovulatuvar PCO'dan alınan granüloza hücrelerinde hücre proliferasyon markerlarının anlamlı olarak arttığını gösteren çalışma mevcuttur.(13). Bu veriler ışığında PKOS'da gonadotropinden bağımsız preantral folikül gelişiminin varlığı açıktır. PCO'daki artmış folikül tablosunun, bu hızlandırılmış folikül büyüme sürecinin ve/veya küçük foliküllerin normale göre daha uzun süre varlığını devam ettirmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir(12).

PCO'da teka hücrelerinde bulunan multiple steroidogenez

enzimlerinin aktivitesi artmıştır, dolayısı ile teka hücreleri bazal olarak da LH ve insüline cevap olarak da daha fazla androjen sentezler. PKOS'da ovarian androjen üretimi artışı; hem bu intrinsik olarak teka hücrelerinden androjen sekresyonunun artışı hem de tropik hormonların uyarısına duyarlılığın artışının bir sonucudur.

PCO'da granüloza hücrelerinin steroidogenez aktivitesi ovulasyon durumuna göre değişmektedir; ovulatuar PCO'lu kadınlardan izole edilen granüloza hücrelerinde normale yakın FSH cevabı ve estradiol üretimi görülürken, anovulatuar PCO'lu kadınlardan izole edilen granüloza hücrelerinde FSH'ya cevaben estradiol salgısında artış gösterilmiştir(14). Bu anormallikler PKOS'daki folikül gelişiminin blokajında rol alıyor olabilir.

#### **4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANI KRİTERLERİ**

##### *A) Tanı Kriterlerinin Gelişimi*

PKOS'un tüm tanı kriterleri (en düşük kanıt düzeyi olan)uzman görüşü kaynaklıdır, kriterler resmi bir konsensus süreci geçirmemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2012 aralıkta, National Institutes of Health Consensus Development Progame içerisinde geliştirilen kriter ilk dönemde en yaygın kabul gören kriter olmuştur(Tablo 1).

<b>KRİTERLER</b>	<b>İÇERİĞİ</b>
<b>NICHD</b>	<b>Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon</b>
<b>Rotterdam</b>	<b>Hiperandrojenizm, k.anovulasyon ve PCO'dan herhangi ikisi</b>
<b>AES</b>	<b>Hiperandrojenizm ile oligoanovulasyon ve/veya PCO</b>

*Tablo 1: PKOS tanı kriterleri*

B) National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD)

1980'lerden itibaren insülin rezistansının ana parametrelerden biri olduğuna dair birçok çalışma yayınlanması ile PKOS'un metabolik bozuklukları üzerine odaklanılmaya başlanmış ve sendromun parametrelerinin tanımlanmasında ortak bir konsensus ihtiyacı doğmuştur. Bu ihtiyaçla 1990'da NICHD konferansında biraraya gelen uzmanlar tüm parametrelerin tanı potansiyelini oylamışlardır (Tablo 2); en çok oyu alan hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon birlikte, sendrom dışı sebepler dışlandığında, PKOS'un tanı kriteri olarak kabul edilmiş, NICHD veya NIH kriteri olarak adlandırılmıştır.

KESİN PARAMETRELER	OLASI PARAMETRELER
Hiperandrojenizm %64	İnsülin direnci %69
Diğer etyolojilerin dışlanması %60	Yükselmiş LH/FSH %55
KAH'ın dışlanması %59	US'de PCO %52
Menstrual disfonksiyon %52	Klinik hiperandrojenizm %52

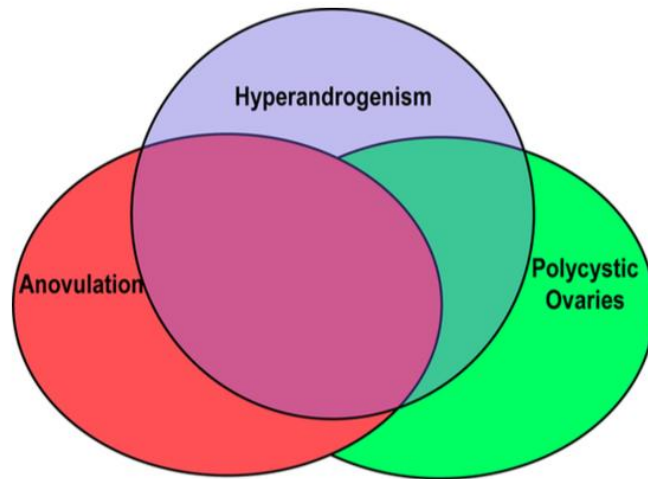
*Tablo 2: NICHD PKOS konferansı oy oranları*

NICHD kriterine polikistik over görünümü, sendroma spesifik olmadığı için dahil edilmemiştir. O dönemde normoovulatuvar olan ve androjenik semptomları olmayan kadınlarda dahi ultrasonografik olarak % 20-30 düzeyinde PCO görünümü olduğu bilinmekte idi.

C) Rotterdam

Avrupada, ovarian görüntüleme PKOS tanısında kullanılıyor idi. Yardımcı üreme tekniklerinin de yaygınlaşması ile; PCO görünümü

olan kadınların, redprodüktif olarak normal olsalar dahi eksojen gonadotropinlere aşırı cevap veridiği ve ovarian hiperstimulasyon sendromu için artmış risk barındırdığı tespit edildi(15). Buna bağlı olarak infertilite yönetiminde over morfolojisinin değerlendirilmesi önem arzelmeye başladı. 2003'de Rotterdam'da tanı kriterleri ile ilgili bir konferans düzenlendi. Fakat ortak bir konsensus konferansı oluşturmak yerine uzman görüşüne bağlı öneriler tanımlandı. Konferans sonucunda NICHD tanı kriterine ultrason muaynesindeki polikistik over morfolojisi eklendi. Rotterdam kriterine göre PKOS tanısı için, hipofiz, adrenal veya over kaynaklı patolojiler dışlandıktan sonra şu üç bulgudan herhangi ikisinin varlığı gereklidir; 1. Klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm, 2. Kronik anovulasyon, 3. Polikistik over morfolojisi. Rotterdam kriterinin yayınlanması ile PKOS'un iki yeni klinik prezentasyonu tanımlanmıştır; kronik anovulasyonu *olmayan* PCO'lu ve hiperandrojenik kadınlar ile hiperandrojenizmi *olmayan* PCO'lu ve kronik anovulatuvar kadınlar.



**Figür 2:** PCOS tanısındaki klinik parametreler ve bunların kliniğe yansımaya olasılıkları (16)

#### D) Androgen Excess Society (AES)

Rotterdam kriterinde PCO, kronik anovulasyon veya

hiperandrojenizm varlığının tanı koymada birbirlerine üstünlükleri kıyaslanmamıştır. 2006'da AES'e ait bir uzman panelinden hiperandrojenizm varlığının PKOS tanısında mutlaka yer alması gerektiği kararı çıkmıştır. AES kriterine göre; kronik anovulatuvar veya PCO'lu kadınlarda hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal olarak varlığının gösterilmesi ile PKOS tanısı konulabilmektedir. AES kriterinin yayınlanması ile PKOS'un yeni bir klinik prezentasyonu daha tanımlanmıştır; hiperandrojenik, PCO'lu ama ovulatuvar siklusları olan kadınlar (Tablo 3).

	HA+Anov	HA+PCO	Anov+PCO	HA	PCO	Anov
<b>NICHD</b>	+	-	-	-	-	-
<b>Rotterdam</b>	+	+	+	-	-	-
<b>AES</b>	+	+	-	-	-	-

**Tablo 3:** Tanı kriterlerine göre tüm olası PCOS fenotipleri  
(HA:hiperandrojenizm, Anov:kronik anovulasyon)

### E) PKOS Tanı Kriterlerinin Etkinliği

Rotterdam'dan önce dahi çalışmalarda, NICHD kriterine uymayan/klasik olmayan PKOS fenotiplerinin varlığı ifade edilmekte idi. Normoovulatuvar ve hiperandrojenik veya PCO'lu kadınlarda insülin duyarlılığının normal olduğunu gösteren(17) ve ovarian morfolojinin PKOS semptomlarının şiddetiyle korele olmadığını gösteren(18) çalışmalar mevcuttu. Fakat NICHD kriterine göre yalnızca hiperandrojenik ve kronik anovulatuvar kadınlar PKOS tanısı alıyordu. Yeni kriterlerin belirlenmesi ile hiperandrojenik ve PCO'lu ama normoovulatuvar kadınlar hem Rotterdam hem AES kriterlerine göre PKOS'un bariz fenotiplerinden biri olarak kabul edilmiştir; bu kadınların normoovulatuvar olmasının PCOS'un normal ovulasyon ile



klasik anovulasyon arasında değişen bir spekturumda kliniğe yansması sonucunda oluştuğu öne sürölmektedir. Bu fenotipteki kadınlar klasik PKOS'lu kadınlara göre genellikle daha zayıftır, ayrıca daha hafif metabolik anormallikleri vardır veya metabolik olarak normaldir. Bu fenotipteki kadınların (kilo almak gibi) değişen çevresel faktörler sonucunda klasik PCOS kliniğine dönüştükleri(19) öne sürölse de ovulatuar PCOS'lu kadınların doğal seyrini ortaya koyan uzun süreli çalışmalar henüz mevcut değildir.

Rotterdam kriteri ile tanımlanan bir başka fenotip; anovulatuar ve PCO'lu ama normal androjen seviyeleri olan kadınlardır. Bu fenotipteki kadınlar genellikle normal insülin duyarlılığına sahiptir. Sadece PCO'lu olan ama hiperandrojenizmi veya anovulasyonu olmayan kadınlar hiçbir kritere göre PKOS değildir. Fakat sadece PCO'lu olan kadınlarda da yükselmiş LH ve düşük SHBG düzeyi gibi endokrin anomaliler tespit edilebiliyor veya bu kadınlar GnRH analoglarına hiperandrojenik cevap verebiliyor. Sadece PCO'lu olan kadınların, PKOS'un hiperandrojenik fenotipindeki kadınlarla aynı düzeyde artmış ovarian hiperstimulasyon riski taşıdığını ifade eden çalışmalar mevcuttur(15). PCO'lu normoovulatuar kadınlarda da folikülogenez anormallikleri ve teka hücrelerinden artmış androjen sentezi olduğu gösterilmiştir (20). Bu bilgiler ışığında polikistik overlerde; ovulasyon bozukluğu olmasa da, androjen sentezinin ve gonadotropinlere hassasiyetin arttığı öngörülmektedir (20). Sadece PCO'lu olmanın PKOS'un çok erken dönemi-preklinik hali olabileceği hipotezi geliştirilse de çalışmalarda sadece PCO'lu kadınların uzun dönemde sendroma dönüşme eğilimi sergilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (21). PCO prevalansı yaşla ilişkilidir, yaş ilerledikçe sıklığı azalmaktadır. İkiz kardeşlerde yüksek oranda

görülebilmesi nedeniyle PCO'nun genetik zemininden şüphelenilmektedir.

## 5. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN METABOLİK FENOTİPİ

### A) Glukoz Toleransı

PCOS'da, farklı derecelerdeki insülin rezistansının bir yansıması olarak hiperinsülineminin görülebileceği 1980'lerde tanımlanmıştır. 1987'de, MacDonald PC ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS'lu obez kadınlarda 75gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2.saat plazma glukoz düzeyinin benzer demografik özelliklerdeki kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(22). Fakat aynı çalışmada obez, hiperandrojenik ama normoovulatuvar olan kadınların kontrol grubuna benzer OGTT sonuçları olduğu görülmüş; glukoz hemostaz bozukluklarının, hiperandrojenik PKOS fenotipinden ziyade klasik anovulatuvar tip PKOS fenotipinin bir parçası olduğu öngörülmüştür. Aynı çalışmada obez PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı(IGT) veya tip 2 diyabet(T2D) görülme sıklığı %20 olarak verilmiştir. Ayrıca zayıf PCOS'lu kadınların kontrol grubuna benzer OGTT sonuçları olduğu görülmüş; dolayısı ile metabolik bulguların PKOS fenotipine göre değişebildiği ve en fazla metabolik bozukluk riskini taşıyan fenotipin hiperandrojenemik ve kronik anovulatuvar klasik PKOS fenotipi olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden glukoz toleransının ve insülin rezistansının araştırıldığı çalışmalarda tanı kriteri olarak genellikle NICHD veya Rotterdam kriteri tercih edilmektedir.

PKOS'lu kadınlarda IGT ve T2D prevalansı; son dönem çalışmalarda sırasıyla %23-35 ve %4-10 olarak belirtilmiştir (23).

Disglisemi (açlık glukozunun 100mg/dl ve üstünde ve/veya 75gr oral glukoz tolerans testi sonrası 2.saat glukozun 140mg/dl ve üstünde olması) prevelansı vücut kitle indeksi(body mass index: BMI) ile orantılı olarak artmaktadır; obez (BMI 30kg/m<sup>2</sup> ve üzeri) PKOS'lu kadınlarda en yüksek disglisemi prevelansı görülmektedir. Fakat zayıf PKOS'lu kadınlarda da artmış IGT ve T2D oranlarının olduğu da bilinmektedir. IGT ve T2D prevelansları ırka yaşa ve etnik verilerle bağlı olarak değişmektedir. PKOS'lu veya PCO'lu kadınlarda postmenapozal dönemde IGT ve T2D riskinin artarak devam ettiği bilinmektedir (24); bu durumda PKOS'un bir kadının tüm yaşamı boyunca artan T2D riskine sebep olduğu öngörülmektedir.

Moran LJ ve ark.na ait bir çalışmada PKOS süresince normal glukoz toleransından IGT'ye ve IGT'den T2D'ye dönüşüm incelemiştir; 3-8 yıllık takip sürecinde normal glukoz toleransından IGT'ye ve IGT'den T2D'ye dönüşüm oranı yaklaşık %2.5 ve %3.6 olarak belirtilmiştir (25) ki bu oranlar genel populasyonun %7 civarında olduğu bilinen IGT'den T2D'ye dönüşüm oranından düşüktür; bu tutarsızlık muhtemel söz konusu çalışmaların küçük örneklem grubu ile sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir.

PKOS'lu kadınlarda; endojen glukoz üretiminin bir yansıması olan açlık disglisemisinden daha çok periferal insülin rezistansının bir yansıması olan postprandial disglisemi yaygın olarak görölmektedir. O yüzden PKOS'da IGT ve T2D'nin varlığının araştırılması için OGTT uygun bir tekniktir; AES, tüm PKOS'lu kadınların 75 gr glukoz, 0 ve 120. dakika OGTT ile taranmasını önermektedir. OGTT normal sonuçlanırsa ne sıklıkla tekrarlanması gerektiğine dair fikir birliği yoktur. American Diabetes Association'a göre Hemoglobin A1c değerinin %5.7 ila 6.4 aralığına ulaşması

artmış diabet riskini öngörür. Velling M. ve ark.larının yaptığı bir çalışmada (26) hemoglobin A1c'nin PKOS'da IGT ve diyabeti tespit etmedeki hassasiyeti incelenmiş, hemoglobin A1c'nin OGTT'ye göre glukoz toleransını tespit etmede daha az duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu durum PKOS'lu kadınlarda postprandial disgliseminin yaygınlığı ile uyumludur.

### B) İnsülin Rezistansı

İnsülin; adipoz doku, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef organlara glukoz girişini uyararak ve hepatik glukoz üretimini baskılayarak glukoz hemostazında rol alır. İnsülin ayrıca, muhtemelen hepatik glukoz üretimini baskılamasına sekonder olarak lipolizi baskılar ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltır. İnsülin rezistansı geleneksel olarak; insülinin bu metabolik etkilerini oluşturma kabiliyetinin azalması ve aynı metabolik etkiyi oluşturabilmek için daha fazla miktarda insülin gerekmesi durumu olarak tanımlanır. İnsülin rezistansı; pankreatik B hücre fonksiyonlarında bir bozulma olmadan, dolaşımdaki bazal ve glukoz alımı sonrasındaki insülin düzeylerinin yüksekliği (*hiperinsülinemi*) ile karakterizedir. İnsülinin metabolik etkinliğinin yanısıra mitogenik ve reproduktif etkinliği de mevcuttur; bu etkinliklerinin izole blokajlarında hiperinsülinemi gelişip gelişmediği bilinmemektedir.

İnsülin rezistansının invivo olarak tanısının konulmasında 'altın standart' hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniğidir. Bu teknikte bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken, sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak glukoz plato durumuna erişilmeye çalışılır. Kararlı duruma erişildiğinde; infüze edilmekte olan glukoz miktarı ile dokular tarafından alınan glukoz miktarına eşitlenmiş olur ve bu

miktar periferel insülin duyarlılığının ölçüsü kabul edilir. İnsülin rezistans derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır; başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirlemek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntemin; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilirliği düşüktür.

İnsülin rezistansı ölçümünde bir başka yöntem sık örneklenen iv glukoz tolerans testidir (frequently sampled intravenous glucose tolerance test: FSIGT). Bu testle glukoz alımına insülinin verdiği akut cevap da gözlemlenebilmektedir; ki bu sağlam pankreatik B hücre fonksiyonlarının bir göstergesidir. Test; glukoz infüzyonu yapıldıktan sonra 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılarak uygulandığı için pratik olarak kullanışlı değildir.

FSIGT ve klemp tekniğinin kompleks ve pahalı olması nedeniyle pratikte insülin rezistansı tespiti için daha uygulanabilir testlere ihtiyaç vardır. Nitekim; açlık glukoz/insülin oranı, kantitatif insülin sensitivite indeksi (quantitative insulin sensitivity check index: QUICKI), homeostatik model değerlendirme (homeostatic Model Assesment: HOMA) gibi açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanan değerler ve oral glukoz tolerans testi gibi yükleme sonrası glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan testler mevcuttur. Açlık glukozu; endojen glukoz üretimini yansıtır, periferel insülin aktivitesinin bir yansımasıdır. Açlık insülini; insülin duyarlılığının yanı sıra insülin sekresyonu ve klrensini yansıtır. Açlık glukoz/açlık insülin oranının dezavantajı hiperglisemik hastalarda

değerlendirilmesinin uygun olmamasıdır. QUICKI testi; insülin rezistansı tespitinde sensitif ve spesifik olsa da standart değeri henüz netleşmediği için pratiğe geçmemiştir.

HOMA indeksi; insülin rezistansı tespitinde (HOMA-IR) ve pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde (HOMA- $\beta$ ) kullanılabilen bir yöntemdir. HOMA-IR; "açlık insülini x açlık glukozu /sabit" olarak hesaplanır. Glukoz mg/ dL olarak alınmışsa sabit 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/L olarak alınmışsa sabit 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA-IR indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık glukozu/açlık insülini oranına göre önemli bir üstünlüktür. HOMA-IR ile klemp tekniğini kıyaslandığında insülin rezistans tespit oranları iyi koreledir (27); bu durum HOMA-IR testinin araştırmalarda ve pratikte yaygın olarak tercih edilmesine sebep olmaktadır. HOMA-IR'ın insülin rezistansı tanısında kullanılacak cutoff değeri farklı çalışmalarda farklı olarak tespit edilmiştir; 2.3'ten 3.8'e kadar değişmektedir (28,29,30,31,32). Mevcut çalışmalar, bu farklılığın örneklem gruplarının demografik özelliklerinin(yaş, cinsiyet, etnik köken, obezite vb.) farklılığından kaynaklanabileceği ileri sürmektedir; preadölesan, adölesan ve postmenapozal dönemlerde HOMA-IR değerlerinin değiştiği düşünülmektedir. Türk toplumuna ait geniş kapsamlı bir HOMA-IR cutoff çalışması bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda HOMA-IR cutoff değeri; Ziaee A. ve arkadaşlarının 2015'de yayınladığı çalışma (29) baz alınarak 2.48 olarak kullanılmıştır. Bu çalışmanın örneklem grubu bizim örneklem grubumuzla benzer yaş aralığında olup çalışmada adölesan ve preadölesan dönem çalışma dışı tutulmuştur.

Oral glukoz tolerans testi; 75 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 120. dakikadaki glukoz değeri bakılarak yapılan bir testtir; postprandial disglisemiye tespit etmesi nedeniyle PKOS araştırmalarında kullanımı yaygındır, 120. dakikadaki glukoz değerinin 140-199mg/dL arasında olması bozulmuş glukoz toleransı, 200mg/dL'nin üstünde olması diyabet olarak kabul edilmektedir.

PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı, obez kadınlarda hiperandrojenizm prevalansı artmış olarak kabul edilmektedir. İskelet kas dokusu, insülin aracılı glukoz kullanımının en etkili olduğu dokudur ve androjenlerin kas kitlesini artırdığı bilinmektedir. Vucüt yağ kitlesinin dağılım tipi, insülin duyarlılığını etkileyerek kabul edilmektedir; üst vücut yarısında ve viseral yağlanma insülin duyarsızlığı ile ilişkili bulunmuştur (33).

İnsülin, konsantrasyon bağımlı aktive olan bir hormondur; maksimum aktivitenin yarısını sağlamak için gereken insülin konsantrasyonu ED<sub>50</sub> (effective dose 50) insülin olarak isimlendirilir ve düzeyi insülin duyarlılığını belirler. Glukoz alımı için gereken ED<sub>50</sub> insülin düzeyi hem zayıf hem obez PKOS'lu kadınlarda artmış olarak bulunmuştur. Endojen glukoz üretimini baskılamak için gerekli ED<sub>50</sub> insülin düzeyi ise yalnızca obez PKOS'lu kadınlarda yüksek bulunmuştur (34). Obezite ve PKOS'un endojen glukoz üretimi üzerindeki sinerjik negatif etkisi glukoz intoleransının patogeneğinde önemli bir faktördür.

### C) İnsülinin Moleküler Mekanizması ve PKOS'ta insülin rezistansı

İnsülin hücreye glukoz alımını sağlar, lipit ve protein depolarını artırarak hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. İnsülin hücrelerin yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak etki eder, insülin reseptörü heterotetromer yapıdadır, disülfid bağları ile tutunan 2 $\alpha$  (alfa) ve 2 $\beta$

(beta) dimerinden oluşmaktadır. Alfa subünitleri ekstrasellülerdir, ligand bağlanma bölgesi içerirler, ayrıca beta subünitinin intrinsik kinaz aktivitesini inhibe eder. Beta subüniti membran boyunca uzanır; stoplazmik kısmı, intrinsik protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptörü; IGF-I reseptörü ile yapısal homoloji içerisindedir. İnsülin reseptörünün protein kinaz aktivitesi, substrat aracılı otofosforilasyon ile aktive olur. Otofosforilasyon, reseptörün spesifik tirozin kalıntıları üzerinden gerçekleşir. İnsülin, hücre içine glukoz alımını, insülin-duyarlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT4'ün intrasellüler keseciklerden hücre yüzeyine çıkışını artırarak sağlar. Bu yolak PI3-K aktivasyonu ile yönetilir. Yine bu yolla glukojen sentaz aktivitesi de inhibe edilir. İnsülin hücre büyüme ve farklılaşmasını MAPK-ERK yolu üzerinden uyarır; bu yolak fosforilasyon ile başlayıp MAP-ERK 1 ve 2 nin çekirdek içine girmesi ve hücre büyüme ve farklılaşmasından sorumlu transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu sağlaması ile devam eder. Bu yolak mitojenik yolak olarak isimlendirilir, insülinin metabolik etkilerinden bağımsız olarak bozulabilir veya insülinin metabolik etkileri, mitojenik etkilerinden bağımsız olarak bozulabilir; selektif insülin rezistansı olabilir. İnsülin sinyali, proksimal sinyal moleküllerinin defosforilasyonu ile durdurulur. Bu defosforilasyon birçok tirozin fosfataz ile gerçekleştirilebilir. Bu fosfatazların kromozom delesyonları insülin sinyalinin durdurulamaması ile sonuçlanabilir.

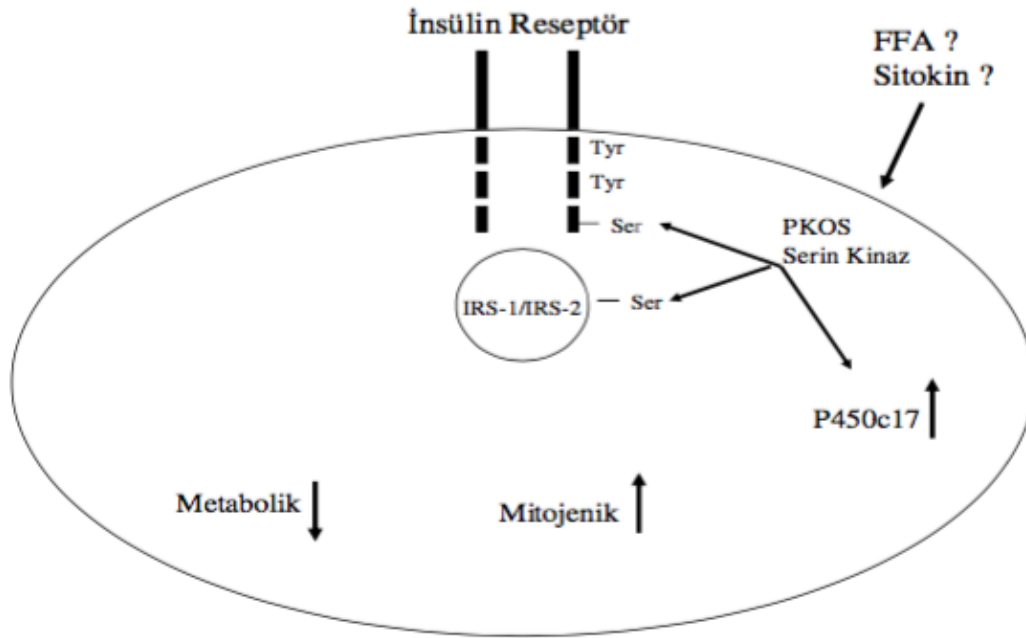
PKOS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; fakat primer defekt hiperinsülinemiye yol açan insülin direncine bağlı olabilir (35). İnsülin direnci; glukozun hedef hücreleri olan kas ve yağ dokuları tarafından alımında azalma olarak tanımlanır. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan birçok çalışmada aynı yaş ve



ağırlıktaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu ve insülin direncinin sendromun yaygın bir özelliği olduğu gösterilmiştir (36 ). İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere insülinin periferal dokularda azalmış duyarlılığı ile karakterizedir (37). Paradoks olarak teka hücreleri insüline karşı hassasiyetini korumakta ve hiperinsülinemi ovaryan fonksiyonları etkilemektedir (35). PKOS'nda insülin direncinin hücresel mekanizması tartışmalıdır. Kan hücrelerinde yapılan bir çalışmada insülinin reseptörlerine bağlanmasında azalma olduğu düşünülmüştür (37). Bununla birlikte iki çalışmada insülinin hedef hücrelerdeki etkilerini tanımlamak için periferal adipositler kullanılmış ve bağlanmanın normal fakat insülin bağımlı glukoz taşıyıcılarında azalma olduğu; yani postreseptör defekt olduğu düşünülmektedir (38). Bu mekanizmanın altında yatan fenomen tam olarak bilinmemektedir. Fakat insülin bağımlı glukoz taşıyıcı protein (Glut 4) ekspresyonunda azalma olduğu tanımlanmıştır (39 ).

PKOS'da pankreas beta hücre sekresyon bozukluğunun varlığı da gösterilmiştir. Beta hücre defekti nedeniyle insülin direnç derecesini karşılayacak insülin sekresyonu yapılamamakta ve glukoz intoleransına neden olmaktadır. Son olarak hepatik insülin alımının azalması sonucu olan insülin klerensindeki azalma bazı yazarlara göre insülin konsantrasyon artışından kısmen sorumlu olarak rapor edilmiştir (36). Bir çok grup ise PKOS'nda insülin direncinin patogenezi tanımlamak için insülin sinyal mekanizması üzerinde durmuştur. PKOS'lu kadınların en az %50' sinde insülin direnci için potansiyel mekanizma, insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Serin fosforilasyonu androjen

biyosentezinde regülatör rol oynayan p450c17-alfa enziminin aktivitesini de etkilemektedir. Sonuç olarak artmış serin fosforilasyonu, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu artırır. PKOS'lu kadınların bir grubunda serin fosforilasyonu insülin reseptörünü de etkileyerek çift taraflı etkiyle insülin direnci ve hiperandrojenemiye yol açmaktadır (40 ). Diğer bir ifade ile PKOS vakalarının yarısında hem insülin reseptöründe hem de p450c17-alfa enziminde serin fosforilasyonu gösterilmiştir ve PKOS patogenezinde rol oynamaktadır (Figür 3).



**Figür 3:** İnsülin sinyal iletiminde “serin fosforilasyonu”nun rolü: serin fosforilasyonu, tirozin fosforilasyonunun aksine postreseptör olaylarda sinyal iletimini azaltmaktadır. FFA: Serbest yağ asiti, Tyr: Tirozin, Ser: serin

Hiperinsülinemi ile ilişkili olarak ovarian androjen sekresyonu uyarılmakta ve anormal follikül gelişmekte; bu da disfonksiyonel ovarian menstrüel aktiviteye yol açmaktadır (41). İnsülinin etkisinin zayıflamış olması ve sonuçta kompensatuvar olarak insülin düzeyinin artması, karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri

büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve SHBG'dir (36). IGFBP-1 insülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF-I ve IGF-II)'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerdeki azalma biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına açar. Hem IGF-I hem de IGF-II, IGF reseptör yolu ile LH'nin stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır (42). Teka hücrelerinde IGF-1 steroidogenez enzimlerini ve LH reseptörünü içeren mRNA'ları artırmak suretiyle dolaylı olarak androjen üretimini artırır (43). İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir. İnsülinin ovaryan teka hücrelerinde testosteron üretiminde sınırlayıcı enzim olan p450c17-alfa aktivitesini de artırdığı gösterilmiştir (44).

#### D) PKOS'ta İnsülinin sekresyonu ve klirensi

$\beta$  hücre disfonksiyonu T2D gelişiminin olmazsa olmazıdır. PKOS'da disgliseminin bu kadar yaygın olması; insülinin etki etmesinde olduğu kadar insülinin sekresyonunda da defektler olduğunu düşündürmektedir. Pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insülin sekresyonu, periferal insülin dencini kompanse etmek için artar.  $\beta$  hücreleri; giderek artan insülin ihtiyacını karşılayamamaya başladıklarında disglisemi gelişir. İnsülin sekresyonu ile periferal insülin drenci arasında normalde hiperbolik bir ilişki mevcuttur. İnsülin sekresyonunu ölçmeye yönelik 'altın standart' bir test yoktur. Öglisemik klemp tekniği ve FSIGT aracılığıyla gelecekte T2D gelişme olasılığı öngörülebilir. PKOS'da  $\beta$  hücre defekti Polonsky ve ark.

tarafından gösterilmiştir (45). Bu defekt, birinci dereceden yakınlarında T2D tanısı olan PKOS'lu kadınlarda daha sıktır.  $\beta$  hücre defekti hem zayıf hem obez PKOS'lu kadınlarda görülebilmektedir. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki testosteron düzeyleri ile insülin sekresyonunu korele bulan bir çalışmada yükselen androjenlerin  $\beta$  hücre disfonksiyonunda rolü olabileceği öngörülmüştür (46).

PKOS'daki hiperinsülineminin, insülin sekresyonundaki artış kadar insülin klirensindeki azalıştan da kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. İnsülin klirensi reseptör aracılı olduğu için; genellikle insülin reseptör etkinliğinin azaldığı insülin drenci durumlarında insülin klirensi azalır. PKOS'lu kadınlarda insülin klirensinin azalması beklenmektedir.

#### E) PKOS ve Obezite

Obezite PKOS'un sık görülen bir klinik bulgusudur, PKOS'lu kadınların % 50'sinde obezite görülür (47). Çalışmalara göre PKOS'lu kadınlarda, BMI'dan bağımsız olarak, abdominal bölge yağlanması artmaktadır (48, 49). Bu tespit, üst vücut obezitesi olan kadınlarda androjen üretiminin yüksek olduğu bilgisi ile uyumludur.

PKOS'da adipoz doku disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir; PKOS'lu kadınlardan izole edilen subkutan adipositlerde katekolaminlerin lipolitik etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (50). Bu bilgi ışığında; PKOS'da adipoz dokudan adiponektin salgısının azalmasının, insülin rezistansında rol aldığı öngörülmektedir.

Obezite, bir kronik düşük derceli inflamasyon olarak kabul edilmektedir; bu inflamasyon dahilinde tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa) gibi inflamatuvar adipositokinlerin artmasının insülin

rezistansına katkı sağladığı düşünülmektedir. PKOS'da, artmış TNF-alfa, CRP ve interlökin düzeyleri bildirilmiştir (51).

Obezite, PKOS'un metabolik fenotipinde belirleyicidir; hepatik insülin rezistansı sadece obez PKOS'lu kadınlarda görülmektedir (34). PKOS'lu hastalarda BMI artışı ile disglisemi prevalansı artmaktadır (23, 52). Fakat zayıf PKOS'lu kadınlarda da insülin rezistansı görülebildiği için, obezite insülin rezistansındaki tek etken değildir.

#### F) PKOS kökenine ait teoriler

*Prenatal androjen fazlalığı:* Fetal programlama PKOS patofizyolojisi için öne sürülen bir hipotezdir (53). Gebe koyun ve kemirgenlere gebelik sırasında testosteron uygulanması ile dişi fetuslarda PKOS'un hemen tüm klinik ve biyokimyasal bulguları oluşturulmuştur (53), erken yeni doğan döneminde de yüksek LH ve androstenedion düzeylerinin devam ettiği görülmüştür.

*Intrauterin gelişme geriliği:* Fetal orijin hipotezine göre intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı insülin drenci ve kardiovasküler hastalıklara zemin oluşturmaktadır (54). Bu hipoteze göre; fetal beslenmenin azalması, fetal insülin sekresyonunun ve fetal büyümenin azalmasına sebep olur. İnsülin rezistansı; azalmış fetal beslenmeyi kompanse etmek için gelişir.

*PKOS'un çocukluk dönemi prekürsörleri:* PKOS'lu kadınların kızlarında, normoovulatuvar kadınların kızlarına kıyasla erken puberte döneminde daha yüksek testosteron seviyeleri, yüksek antimüllerian hormon seviyeleri ve artmış over volumleri olduğu bildirilmiştir (55). PKOS'lu annelerin kızlarında puberte öncesinde de hiperinsülinemi tespit edilmektedir. Bu veriler ışığında; PKOS'un,

hayatın erken döneminde, henüz reproduktif dönem başlamadan ortaya çıkan bir patofizyolojiye sahip olduğu ileri sürülmektedir.

## 6. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA TEDAVİ

Yaşam tarzı değişiklikleri: Vücut ağırlığının % 5'inden fazla kilo kaybı androjen seviyelerini düşürebilmekte ve ovulasyonun spontan geri dönmesini sağlayabilmektedir. Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin rezistansı azalır. Düzenli egzersiz de insülin rezistansında azalmaya yardımcı olur (56, 57).

İnsülin duyarlılığını artırıcı ajanlar: Bu ilaçlar periferik insülin duyarlılığını artırır, dolaşan insülin seviyesini azaltırlar. Bu gruptaki ajanlar; biguanidler ve thiazolidinedionlardır. Etkileri kişisel farklılıklar gösterir. İnsülin sekresyonunu artırmazlar ve nadiren hipoglisemiye yol açarlar. Bu ilaçların PKOS tedavisinde kullanılması için FDA (food&drug administration) onayı yoktur. Metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanır. Uzun dönem tedavide androjen seviyeleri de azalabilmektedir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında; % 37 oranında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur; ovulasyon eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir ve klomifene alternatif, hatta adjuvan ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (58, 59).

İnfertilite: Gebelik istemi olan olgulara ovulasyon indüksiyonu yapılır ve indüksiyonda seçilecek ilk ajan *klomifen sitrattır*. Yüzde seksen olguda ovulasyon, yüzde kırk olguda ise gebelik elde edilebilir. Klomifen direnci varsa *gonadotropinlere* geçilir. Bu tedavi ile de % 90 ovulasyon, % 15-20 gebelik elde edilir. Klomifene dirençli olgular için diğer tedavi yöntemleri; *kortikosteroid* kullanımı veya

*ovaryen drilling* operasyonudur ve bu yöntemlerle hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski de alınmamış olunur. Bu olguların invitro fertilizasyon (IVF) sonuçları da iyidir (60, 61).

Hirsutizm: PKOS'lu hiperandrojenik olguların puberte döneminde henüz cilt bulguları yerleşmeden *oral kontraseptif* kullanmaları etkili olabilir. Tek potansiyel problem trigliserid düzeyini yükseltmeleridir ki; ciddi yükselme nadirdir. *Spironolakton* ise; 5- $\alpha$ - redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe eden, diğer antiandrojenler gibi hirsutizm ve akne üzerine güçlü doz cevap etkisi oluşturabilen bir ajandır. Ayrıca bir miktar da glandüler üretimi azaltıcı ve testosteronun klirensini artırıcı etkisi vardır. Beraberinde oral kontraseptiflerin kullanımı ile siklus kontrolü de sağlayabilir. *Flutamid* diğer bir antiandrojenik ajandır, spironolaktondan daha etkilidir, ancak % 32'ye varan hepatotoksisite bildirilmiştir (62, 63 ).

Disfonksiyonel uterin kanama: Karşılanmayan östrojen etkisi ile endometriyal hiperplazi ve uzun dönemde endometrial kanser riski açısından; en az 3 ayda bir endometriyal dökülme sağlanması gerekir. Bunun için *progesteron* ya da *oral kontraseptifler* kullanılabilir. Ancak bu ajanların bir süre kullanımı sonrası tedavi kesildiğinde siklusların düzelmesi beklenmemelidir (64, 65).

## **7. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM RİSKLERİ**

Kronik anovulasyon, karşılanmamış östrojen etkisi ve hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve endometrium kanser gelişim riskini arttıran faktörlerdir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda PKOS'da endometriyum kanser riskinin arttığı

gösterilememiştir (66, 67). Bu nedenle PKOS'lu kadınların endometriyum kanseri açısından rutin taranması önerilmemektedir. PKOS olan kadınlarda obezite, hiperinsülinemi, insülin direncinin yanı sıra tip 2 diyabet (Tip 2 DM), hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarda sıklıkla görülmektedir. Özellikle obez ve diyabet açısından aile öyküsü olan kadınlarda diyabet gelişme riski artar, PKOS'u olan kadınlarda metabolik sendrom gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık olarak 2 kat daha yüksektir (68). PKOS'da görülen tüm bu metabolik bozukluklar hastaları kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkın hale getirmektedir. PKOS olan kadınlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığına dair yayınlar yetersizdir. PKOS'lu kadınların uzun süreli takip edildiği bir çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmadığı gösterilmiştir (69). PKOS'da fenotipik özelliklerin şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (70).

PKOS olan kadınlarda uyku-apne sendromunun daha sık görüldüğü, insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda uyku-apne sendromu gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (71). PKOS'lu kadınlarda non-alkolik steatohepatit riskinin de artmış olduğu bildirilmektedir (72).

PKOS'da uzun dönem riskler belirlenmeli, başta aile öyküsü ve obezitesi olanlar olmak üzere hastalar diyabet gelişimi yönünden oral glukoz tolerans testi ile diyabet gelişimi yönünden taranmalı, yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolü ile diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri azaltılmaya çalışılmalıdır. Gerekli görüldüğü durumlarda insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar tedavide kullanılmalıdır. Hastalar uyku-apne sendromunun belirti ve bulguları

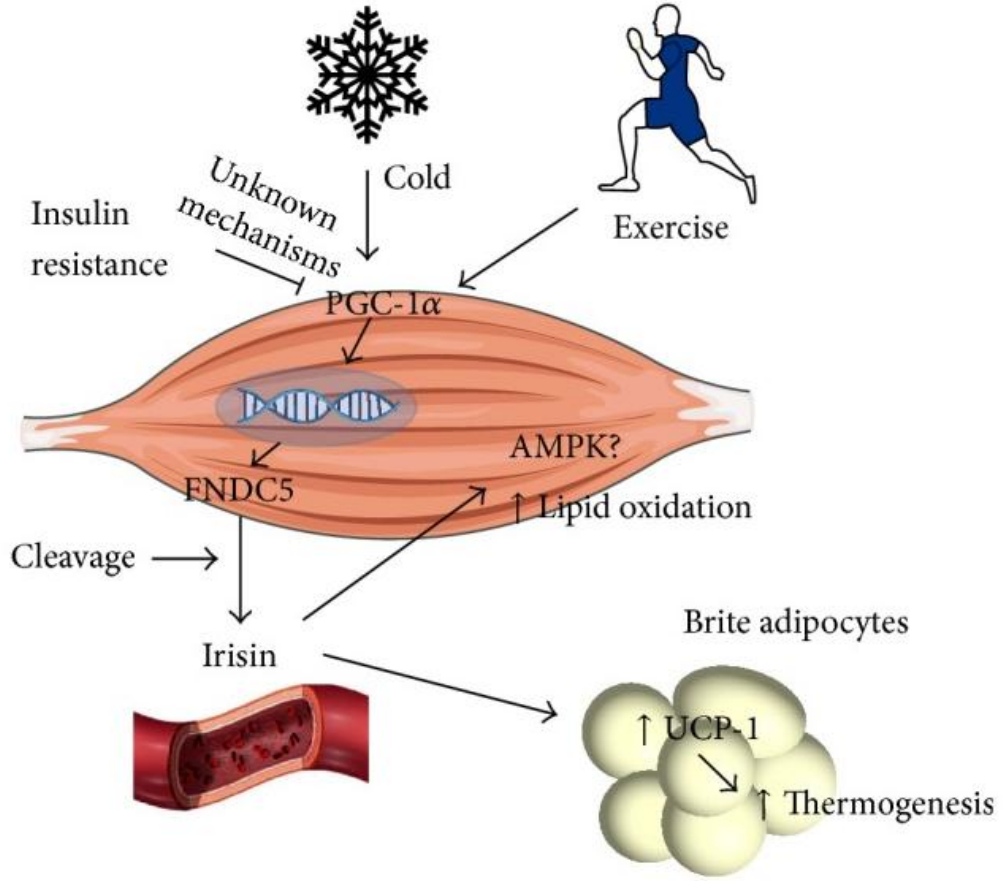


açısından sorgulanmalı ve bulgular varlığında ilgili bölüme yönlendirilmelidirler.

## **8. İRİSİN**

İskelet kası insülin rezistansında önemli rol oynar; tokluk glukozunun büyük kısmını iskelet kası kabul eder. İskelet kasına glukoz alımından dolayı üretilen çeşitli myokinlerin (sitokin ve diğer küçük proteinlerin) varlığı bilinmektedir; buna bağlı olarak insülin rezistansı gelişiminden myokin sekresyonunun etkilenebileceği tahmin edilmektedir. Son yıllarda irisin; egzersiz ve diyetle alınan glukoz ile yağ asidine cevaben salınan, glukoz ile yağ asidinin karaciğer ve yağ dokuya girişini ve oksidasyonunu sağlayan ve termogenezisten sorumlu olan bir myokin olarak tanımlanmıştır (73, 74).

İrisin; FNDC5 (fibronectin type-III containing protein 5) isimli transmembran proteinin bölünmesi ile ortaya çıkan bir miyokindir (75). 2012'de Boström ve ark. tarafından fiziksel egzersiz ile, iskelet kasında enerji tüketimi, glukoz metabolizması ve lipit metabolizması ile ilişkili çeşitli genlerin ekspresyonunun arttığı ortaya konulmuştur. Bu genlerden birinin de FNDC5 geni olduğu; FNDC5 proteininin aynı isimli genden PGC-1 $\alpha$  (proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ : mitekondri fonksiyonlarından sorumlu olan ve enerji metabolizmasında rol alan bir protein) aktivasyonu ile eksprese olduğu gösterilmiştir (75). FNDC5 proteini bölünür ve dolaşıma irisin olarak salınır (75, 76).



**Figür 4:** Soğuk ve egzersiz ile irisin sekresyonunun uyarılması. PGC-1 $\alpha$  aktivasyonu ile FNDC5 ekspresyonu ve irisin sekresyonu sağlanır. Dolaşımdaki irisin yağ dokunun kahverengileşmesini uyarır. İrisinin ayrıca geriye dönük olarak iskelet kası üzerinde AMPK (AMP-activated protein kinase) fosforilasyonunu indüklediği düşünülmektedir. (77)

İrisinin beyaz yağ dokunun kahverengileşmesi sağladığı bilinmektedir (75, 76). Yağ dokunun beyaz ve kahverengi olmak üzere iki ana çeşidi bulunmaktadır. Kahverengi yağ dokunun; çokça mitokondri barındırması ve UCP-1(uncoupling protein 1: mitokondride bulunan bir transmembran proteini) eksprese etmesi nedeniyle ısı üretimi ve lipit oksidasyon kapasitesi yüksektir. Kahverengi yağ dokunun yetişkinlerde hiç bulunmadığına inanılmakta iken bu fikir son dönemde değişmiştir; Cypess ve ark. pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ve immünohistokimyasal

olarak servikal ve torasik bölgelerde metabolik olarak aktif kahverengi yağ dokunun varlığını göstermişlerdir (78). Son dönemde Wu ve ark. bej veya brite (brown + white) adiposit olarak isimlendirdikleri 3. bir adiposit (yağ doku hücresi) türü tanımlamışlardır (79). Wu ve ark. göre bej adipositler beyaz ve kahverengi yağ dokunun ortak özelliklerini taşıyor, soğuk veya beta adrenerjik aktivatörler ile uyarıldıklarında UCP-1 ekspresyone edebiliyor ve ısı artışı sağlayabiliyorlar (79). Bej adiposit uyarımı 'kahverengileşme' olarak isimlendirilir; beyaz yağ doku içinden beyaz bir adiposit hücresinden köken alarak bej adiposite dönüşme durumudur. İrisinin bu dönüşümde rol aldığı bilinmektedir (75).

Boström ve ark. obez ve insülin rezistansı olan farelerde, viral vektörler aracılığıyla FNDC5'in overekspresyonunu sağladıklarında yağ kitlesinin azaldığını ve glukoz toleransının iyileştiğini göstermişlerdir (75). Bu umut vadeden sonuçlara rağmen irisinin regülasyonu ve fizyolojik rolü tamamen aydınlatılamamıştır ve birbiri ile çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. İrisinin egzersiz aracılığı ile salınımının gerçekleştiği tanımlansa da Norheim ve ark. 12 haftalık bir egzersiz programının ne dolaşımdaki iris düzeyleri üzerine ne beyaz yağ dokunun kahverengileşmesi üzerine (UCP-1 düzeyleri aynı kalmış) ne de kas hücrelerindeki FNDC5 mRNA düzeyleri üzerine etkisinin olduğunu belirtmiştir (80). İrisinin yağ dokunun kahverengileşmesinde rol aldığı bilirse de sınırlı sayıda insan çalışmalarında irisinin kahverengileşmeye etkisi onaylanmamıştır. İrisinin adipoz dokudaki etkilerinin detayları için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İrisinin lipit ve glukoz metabolizmasında rol alması nedeniyle insülin rezistansı gelişiminde rol alabileceği öngörülmektedir. Çeşitli

çalışmalarda tip 2 DM hastalarında düşük irisin düzeyleri gösterilmiştir (74, 82-86), irisin ile açlık glukoz düzeyinin (87) ve HbA1c düzeyinin (85) negatif korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu veriler irisin düzeylerinin insülin rezistans gelişiminden etkilendiğini ifade etmektedir.

Bununla birlikte irisinin glukoz dismetabolizması olmayan obezlerdeki regülasyonu farklı olabilir. Pardo ve ark. morbid obez kadınlarda irisin düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (88); çalışmada irisin düzeyi BMI ve yağ kitlesi ile orantılı gelmiştir, bu hastalarda serumdaki irisinin ana kaynağının yağ dokusu olduğu ileri sürülmüştür. BMI, yağ kitlesi ve serum irisin düzeylerinin pozitif korelasyonunu gösteren üç çalışma daha mevcuttur ( 89, 90, 91), bu çalışmaların hipotezine göre obezite; insülin rezistansı veya leptin rezistansı gibi irisin rezistansı da oluşturmaktadır. Bu hipoteze göre obeziteye ikincil irisin rezistansı geliştiği takdirde irisin sekresyonunu farmakolojik olarak sağlamak veya irisini teröpatik bir ajan olarak kullanmak ineffektif olacaktır. Diğer taraftan obezlerde irisin düzeylerinin yükselmesi, lipit metabolizmasını baskılamak için bir kompensasyon mekanizması olabilir.

İrisinin metabolik sendromunun uzun dönem etkilerinden sorumlu olabileceği öngörülmüştür; Panagiotou G ve ark. obez hastalarda yüksek irisin düzeyi ile HDL kolestrol düzeyini negatif korele, VLDL, TG, total kolestrol düzeyini pozitif korele bulmuşlardır (92). Bu durumda yüksek irisin düzeyinin uzun dönemdeki istenmeyen etkileri öngörebileceği tahmin edilmektedir.

İrisin ile PKOS ilişkisi üç çalışmaya konu olmuştur; Pukajlo K ve ark. PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda irisin düzeyi ile vücut yağ oranı ve yağ dağılımı ilişkisini incelemiş; zayıf kadınlarda irisin düzeyini

düşük bulurken, irisin ile android tip yağlanmayı pozitif korele bulmuştur (93). Li M ve ark. PKOS'lu kadınlarda irisin düzeyini metformin tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirmiş; hem obez hem de PKOS'lu kadınlarda irisin düzeyini yüksek bulmuş, irisin ile BMI, total kolesterol, trigliserid, LDL, HOMA-IR, serbest androjen indeksini pozitif korele bulmuştur. 6 aylık metformin tedavisi sonrası insülin rezistansı iyileşen PKOS'lu kadınlarda irisin düzeyi anlamlı olarak düşmüştür (94). Chang CL ve ark. PKOS'lu kadınlarda irisin ve GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) düzeylerini değerlendirmiş; ve PKOS'lu kadınlarda irisin ve GIP düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (95).

Sonuç olarak; iskelet kası, insülinin ana hedef dokularından biridir ve özellikle obezite ve lipid metabolizması disregülasyonunda insülin direncinin geliştiği ilk dokulardan biridir. İskelet kası diyet içeriğine ve egzersize cevaben salınan, glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol eden birçok sitokin ve protein salgılar; bu, iskelet kasının endokrin fonksiyonudur. İnsülin rezistansı gelişimi ile iskelet kası salgılarının değiştiği öngörülmektedir. Fakat bozulmuş irisin sekresyonu ile insülin rezistansı durumlarından hangisinin diğerinin sonucunda geliştiği veya eş zamanlı mı seyrettikleri henüz netleşmemiştir.

## **9. BETATROPHİN**

Betatrophin; aynı anda birden çok çalışmada tanımlandığı ve yayınlandığı için TD26, RIFL(:re-feeding induced fat and liver), Lipasin, ANGPTL8 (:angiopoietin-like protein 8/C19orf80) gibi birçok farklı isimlendirmesi olan, ağırlıklı olarak karaciğerden salınan yeni tanımlanmış bir proteindir. Lipid metabolizmasının

regülasyonunda rol aldığı ve pankreatik  $\beta$  hücre proliferasyonunu uyardığı düşünülmektedir. Özellikle obez ve diyabetik hastalarda betatrophin salınımı ile serum lipid profilinin ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüm fizyolojik detayları henüz aydınlatılamamıştır.

Betatrophin ilk olarak 2004'de tümör ilişkili bir antijen olarak serumda tespit edilmiştir (96). 2012'de ilk kez, farelerde, betatrophinin serum trigliserid düzeyi ile korele olduğu ve betatrophinin lipoprotein lipaz aktivitesini düzenlediği ortaya konmuştur (97, 98, 99). 2013'de Yi ve ark. farelerde, hepatik betatrophin salınımını artıran agonistler ile pankreatik hücre proliferasyonunun aktive olduğunu göstermişlerdir (100). Böylece betatrophin lipid metabolizmasını ve  $\beta$  hücre proliferasyonunu regüle eden bir hormon olarak tanımlanmıştır.

#### *Betatrophin Geni*

Betatrophin geni; HDL düzeyleri ile ilişkili bir lokus olan 19p13.2 kromozomunda yer alır (101). LDL reseptör geninin hem farelerde hem insanlarda betatrophin genine yakın yerleşimli olduğu gösterilmiştir (101). Bu yerleşimler betatrophinin lipid metabolizmasındaki rolunu doğrular niteliktedir. Yapılan sekans analizlerine göre betatrophinin N-terminal bölgesi, dolaşıma salınan veya membrana bağlı bulunan proteinlere has sinyal sekansları içermektedir (102). Betatrophinin N-terminal bölgesine ait çeşitli protein modifikasyonlarının betatrophinin lipofilik hale gelmesini ve membrana tutunmasını sağladığı düşünülmektedir (102).

#### *Betatrophinin Hücresel Yerleşimleri*

*Vesiküler Betatrophin:* Betatrophin, hepatosellüler karsinom hücrelerinde stoplazmada kese benzeri kümelenmeler halinde

gösterilmiştir (103). Betatrophin keseleri farklı büyüklüklerde tespit edilmiştir; noktasal tarzda küçük olan keseler ( $\leq 1 \mu\text{m}$ ) stoplazma içine dağılırken, büyük olan keseler (1–2  $\mu\text{m}$ ) LAMP2 (:lysosome-associated membrane protein 2) ve/veya PLIN2 (:lipid droplet protein perilipin 2) proteinlerini de içermektedir (103); ki bu proteinler aracılığı ile betatrophinin lipid regülasyonu ve hidrolizde rol aldığı öne sürülmektedir.

*Betatrophin sekresyonu:* Betatrophinin N-terminal bölgesi, dolaşıma salınan veya membrana bağlı bulunan proteinlere has sinyal sekansları içermektedir (102), bu yüzden betatrophinin intrasellüler lipid damlaları ile ilişkili yerleştiği; bir lipoprotein gibi hizmet verdiği ve dolaşıma lipid aracılı bir kompartman ile sekrete edildiği düşünülmektedir (103). Betatrophin sekresyon düzeyleri genellikle serum trigliserid veya VLDL düzeyleri ile korele bulunmuştur (97, 98, 99).

#### *Betatrophin Ekspresyonu*

Salınan betatrophin dolaşım ile birçok dokuya ulaşır. Fakat çalışmalar betatrophin mRNA'sının orjinal olarak karaciğer, beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz dokuda eksprese edildiğini göstermektedir (97, 98, 99). Beyin, rektum ve kalp kasında da bir miktar betatrophin mRNA sentezi tespit edilmiştir (97, 98, 99). Betatrophinin biyolojik rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da betatrophinin ekspresyonunun lipid metabolizması için intrinsik enerji harcanmasına sebep olduğu düşünülmektedir (97, 98). Betatrophin ile ilgili mevcut çalışmalarda ekspresyonu ile korele olan ve olmayan birçok klinik veya patolojik faktör tespit edilmiştir. Espes D ve ark. tip 1 DM hastalarında betatrophinin yüksek olduğunu ama kolesterol veya triaçilgliserol ile korelasyonunun olmadığını ortaya

koymuştur (104). Tip 2 DM hastalarında betatrophinin yüksek seyrettiğini bildiren üç çalışma mevcuttur (105, 106, 107); Fu ve ark. betatrophinin tip 2 DM'li ve obez hastalarda, diabetik olmayan zayıf hastalara kıyasla yükseldiğini göstermişlerdir (105). Betatrophin açlık glukozu, insülin ve BMI ile pozitif korele iken triaçilgliserol, total kolestrol, HDL ve LDL ile korele bulunmamıştır (105). Gomez-Ambrosi ve ark. obez ve tip 2 DM'li hastalarda betatrophini yüksek bulmuş, betatrophini BMI ile negatif korele, insülin duyarlılığı ve HDL ile pozitif korele bulmuşlardır (108). Fenzl ve ark. ise zayıf ile obez, ve non-diabetik ile diabetik hastalar arasında betatrophin açısından anlamlı fark bulmamış, betatrophin ile total kolestrol LDL ve apolipoprotein B arasında korelasyon tespit etmiştir (109). Sonuç olarak diabetik hastalarda betatrophin düzeyi ve betatrophinin BMI, lipid profili veya insülin duyarlılığı ile korelasyonu hakkında çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. Bu çelişkide; farklı çalışmalarda, betatrophini N-terminal ucundan tanıyan veya C-terminal ucundan tanıyan farklı ELİSA kitleri kullanılmasının rolü veya betatrophin ekspresyonunda etkisi olan fakat çalışmalarda göz ardı edilen faktörlerin rolü olabilir. Sonuç olarak betatrophin spesifik plazma lipitleri ile korele gözükse de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### *Betatrophinin Hormonal Regülasyonu*

Betatrophin, yeni bir lipid metabolizması düzenleyicisi kabul edilmektedir (98); ve salınımında hormonal etkiler mevcuttur. Ren ve ark. insülin bağımlı betatrophin salınımının glukoz mevcudiyetinde gerçekteştiğini, sadece insülin veya sadece glukoz varlığında betatrophin salınımının gerçekteşmediğini belirtmişlerdir. Yi ve ark. insülin hedef reseptörünü uyaran peptitlerin, karaciğer ve beyaz yağ dokusundan betatrophin ekspresyonunu artırdığını



göstermişlerdir (100). Karnik SK ve ark. gebelik sırasında betatrophinin yükseldiğini ve  $\beta$  hücre çoğalmasını hızlandığını göstermişlerdir (110). Fu ve ark.düşük sıcaklıkta (4C'da 4 saat) betatrophin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (111). İrisinin betatrophin ekspresyonunu artırdığı bilimektedir (112).

Tseng YH ve ark. hepatik hücrelerde betatrophin mRNA miktarının tiroid hormonu ile arttığını ortaya koymuşlardır (103). Bunu takip eden birçok çalışmada tiroid hormonunun betatrophin transkripsiyonunu düzenlediği ortaya konmuştur (113, 114, 115, 116).

#### *Betatrophin ve lipid düzeyleri*

Wang Y ve ark. yaptığı çalışmada; betatrophin ekspresyonunun durdurulduğu farelerde serum trigliserid ve non-esterifiye yağ asitleri azalmakta, farelerin kilo kaybı ve yağ doku kitlesi kaybı olmaktadır (98, 117); bu farelerde serum kolestrol, plazma glukoz ve insülin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada betatrophin sentezleyemeyen farelerde serum trigliserid çeşitlerinden özellikle VLDL'nin düzeyi belirgin düşmüştür. Bu farelerde beslenme sonrası serum trigliserid düzeyleri daha da gerilemektedir ve serum trigliseritleri düşerken, hepatik trigliserit düzeyleri değişmemektedir. Betatrophinin eksik sentezlendiği bu farelerde plazma lipaz aktivitesi artmakta iken beslenme sonrası beyaz yağ dokuya VLDL-TG alımı baskılanmaktadır (117). Her ne kadar betatrophin düzeyleri atherojenik lipid profili ile ilişkilendirilse de betatrophinin ekspresyonunun durdurulduğu bu farelerde VLDL-TG'nin kalp kas dokusuna alımı ne açlık ne beslenme sonrası durumlarında değişmemektedir (117). Tseng YH ve ark. betatrophin blokajında adipostilerin intrasellüler trigliserid

içeriğinin azaldığını, hepatik hücrelerin intrasellüler trigliserid içeriğinin arttığını göstermişlerdir (103).

Zhang ve ark. farelerde betatrophin sentezinin adenovirus aracılığıyla uyarılması ile serum trigliserid düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (99). Zhang ve ark. aynı çalışmada e.coli tarafından sentezlenen ve ekaryotik modifikasyonları olmayan rekombinat betatrophinin farelerde lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe edebildiğini göstermişlerdir (99).

#### *Betatrophin ve Pankreatik $\beta$ Hücre Proliferasyonu*

Yi ve ark. bir insülin reseptör antagonisti olan ve farelerde hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin intoleransı oluşturan medikal ajan S961 ile çalışmalar yapmışlardır (100, 118); Farelerde, karaciğer ve beyaz yağ dokuda S961'in betatrophin sentezini artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca fare karaciğerinden betatrophinin overekspresyonunun pankreatik  $\beta$  hücre proliferasyonunu, pankreas kitle artışını ve insülin sentez artışını sağladığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada betatrophine ikincil hücrel çoğalma sadece pankreas dokusunda gerçekleşirken, karaciğer, beyaz yağ doku veya kahverengi yağ doku hücre bölünmesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Betatrophin overeksprese eden farelerde düşük kan glukozu ve yükselmiş açlık plazma insülini görülmüştür. Bu bulgular ışığında; betatrophin ile uyarılmış insülin salınımının direk insülin reseptörü üzerinden gelişmediği tahmin edilmektedir. Yazarların hipotezine göre; yüksek serum glukoz düzeylerinde insülin betatrophin ekspresyonunu uyarır, betatrophin  $\beta$  hücre proliferasyonunu ve fazla glukozu hücre içi depolara yönlendirecek olan insülin üretimini artırır. Yeterli miktarda betatrophin aracılığıyla salınmış insülin oluşunca ve kan glukozu normal düzeye

geline betatrophinin insülin sentezi üzerindeki pozitif feedback etkisi kalkar. Betatrophinin öne sürülen mekanizmaları kanıtlandığı takdirde diyabet hastalarında pankreatik hücre yenilenmesini medikal olarak sağlayacak yeni bir terapötik yaklaşım imkanı oluşacaktır.

## MATERYAL VE METHOD

Çalışmamız, Turgut Özal Üniversitesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine Aralık 2014 ile Ekim 2015 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmamız Turgut Özal Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı ve çalışma 1983'de revize edilen 1975 Helsinki Deklerasyonu ile uyumlu idi. Tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler etik kurul protokolüne göre, çalışmanın içeriği hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve tüm katılımcıların yazılı olarak izinleri alındı.

Hasta seçimi retrospektif, çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmamıza 20 insülin rezistansı olan, 20 insülin rezistansı olmayan, daha önceden PKOS tanısı almış toplam 40 PKOS hastası ve benzer demografik özellikleri olan 20 sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. Kliniğimizde PKOS tanısı Rotterdam kriterine göre konulmaktadır; kılınma artışı veya adet düzensizliği ile başvuran kadınlarda;

- ✓ Oligo-amenore (menstrasyonlar arasında 35 günden fazla olması veya yılda yaklaşık sekiz veya daha az menstrasyon görme),
- ✓ Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigricans veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi),
- ✓ Ultrasonografik polikistik over görüntüsü (2-8mm çaplı, 10 veya daha fazla folikül ve/veya artmış over volümü (>10 ml)) bulgularından en az ikisinin varlığı ile tanı konuldu.

Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı:

### Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 18-40 yaş aralığında
- Herhangi bir sistemik hastalığı ve/veya ilaç kullanım öyküsü olmayan
- Düzenli adet gören
- Hirşutizm/akne gibi hiperandrojenizm semptom ve bulguları olmayan ve
- USG de normal görünümde overleri olan sağlıklı kadınlar dahi edildi.

### Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Amenore ve Hirşutizme neden olacak başka bir sistemik hastalığı (Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, prolaktinoma, hipotroidi gibi) olanlar
- İnsülin rezistansını etkileyebilecek farmakolojik tedavi alanlar
- Kalıtsal yada akkiz kas hastalığı olanlar
- Kronik sistemik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon gibi)
- Kanser hastaları
- Alkol veya sigara kullananlar
- Geçirilmiş pankreatit öyküsü olanlar
- Son 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaç kullanımı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

## **ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Tüm katılımcıların kiloları çıplak ayak ile normal giysiler

içinde, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden ölçüldü. Stadiometre ile boyları metre cinsinden ölçüldü. Ağırlık / boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ=BMI) hesaplandı.

Hirsutizm skoru Ferriman-Gallowey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altında skor normal kabul edilirken, 8 ve üstündeki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

## **LABORATUAR YÖNTEMLERİ**

Tüm katılımcıların kan örneklerinin, spontan veya indüklenmiş menstrual sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda, yaklaşık 8 saat açlığı takiben, sabah saat 08.00 ile 10.00 arası alınmış olmasına dikkat edildi. Tüm katılımcıların yukardaki koşullarda alınmış venöz kan örneklerinden bakılan açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri, kolesteroler (total kolestrol, trigliserid, LDL:low density lipoprotein/düşük dansiteli lipoprotein, VLDL:very low density lipoprotein/çok düşük dansiteli lipoprotein, HDL:high density lipoprotein/yüksek dansiteli lipoprotein), hemoglobin, hematokrit, platalet, lökosit, üre, kreatinin, FSH (follicle-stimulating hormone/folikül stimüle edici hormon), LH (luteinizing hormone/luteinize edici hormon), E2 (Estradiol), PRL (prolaktin), TSH (thyroid-stimulating hormone/troid stimüle edici hormon), 17-OH Progesteron, total testosteron, DHEA-SO<sub>4</sub> (Dehidroepiandosteron sülfat) düzeyleri kaydedildi. Bu ölçümler LH, FSH, E2, prolaktin, total

testosteron, 17-OHP, DHEA-S04, TSH, insülin için kan alımı ile aynı günde enzyme immunoassay yöntemi ile (Roche Diagnostics GmbH, ECLIA, Mannheim, USA) ; tam kan sayımı, AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolestrol, trigliserid, üre, kreatinin için yine kan alımı ile aynı günde otoanalizör ile (Roche Diagnostics GmbH, Roche-Hitachi 717-902, Mannheim, USA) yapılmış idi.

Tüm katılımcıların açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeyi ile HOMA-IR oranı “açlık glukozu(mg/dL) x açlık insülini( $\mu$ u/ml) / 40” formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR düzeyinin  $\geq 2.48$  olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Tüm katılımcılara 75gr glukoz ile 0. Ve 120. dakikada ölçüm yapılan oral glukoz tolerans testi yapıldı. Glukoz verilmeden önce (0.dakika) ve verildikten 120 dakika sonra venöz glukoz düzeyi bakıldı. Sıfırıncı dakikada ölçülen glukoz düzeyinin (ADA: American Diabetes Association 2003 kriterlerine göre) 100-125 mg/dl arasında olması bozulmuş açlık glukozu,  $\geq 126$  mg/dl olması diyabet; 120.dakikada ölçülen glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz toleransı,  $\geq 200$  mg/dl olması diyabet olarak kabul edildi.

İnsülin rezistansı HOMA-IR değerinin  $\geq 2.48$  olması ve OGTT 2.saat glukozunun  $\geq 140$ mg/dL olması durumlarından herhangi birinin veya her ikisinin varlığı ile konuldu.

Serum/Plazma Betatrophin ve İrisin düzeylerinin analizi için çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan spontan veya indüklenmiş menstrual sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda yaklaşık 8 saat açlığı takiben, sabah saat 08.00 ile 10.00 arası venöz kan örnekleri alınıp, proteaz inhibitörü (aprotinin) içeren potasyum edtalı tüplere konuldu. Kanlar 1500-2000 devirde

10dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Plazmalar 2 eppendorf tüpe aliquatlanarak analiz edilinceye kadar -80 derecede saklandı. Çalışma günü plazmalar oda ısısında çözülerek betatrophin ve irisin düzeyleri aynı anda 'Mikroplate Enzyme Immunoassay' (ELISA) yöntemi ile (DRG DIAGNOSTICS, USA) çalışıldı.

## **İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket program ile yapıldı. Normal dağılım açısından veriler Shapiro Wilk testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uymadığı tesbit edildi. Sürekli verilerin gösteriminde median (minimum-maximum), kategorik verilerde ise sayı ve yüzde kullanıldı. Bağımsız grupların kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı fark çıkan parametrelerin değerlendirilmesinde Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney testi kullanıldı. Kategorik verilerde ki kare testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. 20 PCOS, 20 PCOS+IR ve 20 kontrol hastası.

Çalışmaya alınan hastaların median yaş 24.5 (18-39), gravida 0(0-3), parite 0(0-2), BMI 22.8(16-47) şeklinde idi. Gruplara göre demografik verilerin dağılımı Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Demografik verilerin gruplara göre dağılımı.

Parametre	Kontrol (n=20)	PCOS (n=20)	PCOS+IR (n=20)	p
yaş	24.0 (23.0-39.0)	27.5(21.0-34.0)	25.5(18.0-34.0)	0.645
gravida	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.098
parite	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.347
abortus	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.092
boy	168.0(155.0-173.0)	162.5(145.0-168.0)	161.0(139.0-172.0)	<b>0.006†</b>
kilo	60.5(39.0-70.0)	61.0(48.0-84.0)	68.5(51.0-172.0)	<b>0.004‡</b>
BMI	21.2(16.0-24.6)	23.1(19.0-30.1)	26.0(17.9-47.0)	<b>&lt;0.001†</b>
BMI sınıflanmış				<b>&lt;0.001†</b>
Normal (n %)	20 100.0	12 60.0	7 35.0	
Aşırı kilolu(n %)	0 0.0	6 30.0	6 30.0	
Obes (n %)	0 0.0	2 10.0	7 35.0	
Medeni durum				<b>0.005†</b>
Bekar (n %)	16 80.0	6 30.0	9 45.0	
Evli (n %)	4 20.0	14 70.0	11 55.0	

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

† Kontrol ile PCOS ve kontrol ile PCOS+IR arasında fark mevcut.

‡ Kontrol ile PCOS+IR arasında fark mevcut.

Yapılan incelemede kontrol grubuna göre boy PCOS ve PCOR+IR gruplarında anlamlı şekilde düşük tesbit edildi (**p=0.006**). Kilo PCOS+IR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0.004**). BMI kontrol grubuna göre PCOS ve PCOR+IR gruplarında anlamlı şekilde yüksek idi (**<0.001**). PCO ve PCOS+IR gruplarında kontrol grubuna göre aşırı kilolu ve obes hasta oranı anlamlı şekilde yüksekti (**p<0.001**). PCOS ve PCOS+IR grubunda kontrol grubuna göre evli olan vaka sayısı anlamlı şekilde yüksek, bekar vaka sayısı anlamlı şekilde düşük tesbit edildi (**p=0.005**). Yaş, gravida, parite ve abortus açısından gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi (**p>0.05**) (Tablo 4).

**Tablo 5.** Klinik bulguların gruplara göre dağılımı.

Parametre	Kontrol (n=20)		PCOS (n=20)		PCOS+IR (n=20)		p
Oligomenore	8	0.0	18	90.0	19	95.0	<0.001†
Akne	2	10.0	9	45.0	13	65.0	0.002†
Hirsutismus	0	0.0	7	35.0	10	50.0	0.002†
PCO görünümü	0	0.0	20	100.0	20	100.0	<0.001†

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

† PCOS ve kontrol ile PCOS+IR ve kontrol grubu arasında fark mevcut.

Klinik bulguların analizinde PCOS ve PCOS+IR gruplarında kontrol grubuna göre oligomenore, akne, hirsutizm ve PCO görünümünün anlamlı oranda yüksek olduğu tesbit edildi (**p<0.05**) (Tablo 5).

**Tablo 6.** Biyokimyasal ve hormonal parametrelerin gruplara göre dağılımı.

Parametre	Kontrol (n=20)	PCOS (n=20)	PCOS + IR (n=20)	p
AKS	87.50 (72-97)	88.5 (77-100)	88 (76-193)	0.578
Hemoglobin	13.0 (10.8-14.7)	12.9 (11-14.1)	13.1 (10.4-14.4)	0.744
WBC	6.5 (3.9-10.9)	6.4 (4.1-10.9)	7.5 (4-11)	<b>0.029‡</b>
Platelet	281.0 (173-358)	246.5 (166-323)	285.5 (165-411)	0.083
TotalKolestrol	170.5 (122-198)	154 (120-233)	187.5 (110-281)	0.172
TG	66.0 (37-96)	65 (40-129)	96 (32-356)	<b>0.017‡</b>
LDL	98 (53-125)	82.5 (46-155)	110 (54-164)	0.174
VLDL	13 (7-19)	13 (8-25)	19.5 (6-71)	<b>0.015‡</b>
HDL	57.5 (38-102)	58.5 (36-75)	50.5 (31-99)	0.188
FSH	6.5 (4.2-9.8)	5.9 (2.8-9.6)	5.6 (3.9-8)	0.222
LH	5.6 (1.6-9.0)	8.2 (3.2-57.4)	5.9 (3.2-12)	<b>0.003†</b>
E2	36 (5.3-82)	41 (23-476)	33.5 (17-59)	0.150
TSH	2.6 (0.7-4.5)	1.8 (0.4-5.2)	1.8 (0.9-5.1)	0.453
Prolaktin	17.8 (7.7-61)	14.3 (7.1-49)	12.7 (2.5-39)	0.296
insülin	8.8 (4.6-10.8)	6.8 (4.3-10.8)	15.5 (9-120)	<b>&lt;0.001‡‡</b>
HOMAir	1.9 (1-2.3)	1.2 (0.9-2.3)	3.2 (2.3-41)	<b>&lt;0.001‡‡</b>
OGTT0	88 (72-97)	88 (77-100)	88 (76-193)	0.819
OGTT2	87 (57-110)	85 (54-115)	108.5 (77-205)	<b>0.001‡‡</b>
TotalTestosteron	13.9 (1.7-46)	37.1 (13.7-189)	35.7 (8.3-61)	<b>&lt;0.001†‡</b>
Progesteron17OH	1.0 (0.5-1.8)	1.1 (0.5-1.6)	1.0 (0.4-1.9)	0.500
DHEAS	233 (92-440)	288 (98-457)	285.4 (128-657)	0.061
Üre	20.5 (11-34)	23 (12-36)	21 (13-34)	0.435
Kreatinin	0.7 (0.5-0.8)	0.7 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.788

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

† Kontrol ve PCOS arasında fark mevcut.

‡ Kontrol ve PCOS+IR arasında fark mevcut.

‡‡ PCOS ve PCOS+IR arasında fark mevcut.

Yapılan biyokimyasal incelemede kontrol grubunda t.testesteron ve LH seviyeleri PCOS grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu

(**p<0.05**). Yine kontrol grubunda wbc, tg, vldl, insülin, homair, ogtt2, t.testesteron seviyeleri PCOS+IR grubuna göre anlamlı düşük bulundu (**p<0.05**). PCOS grubunda insülin, homa ır, ogtt2 değerleri PCOS+IR grubuna göre anlamlı düşüktü (**p<0.05**) (Tablo 6).

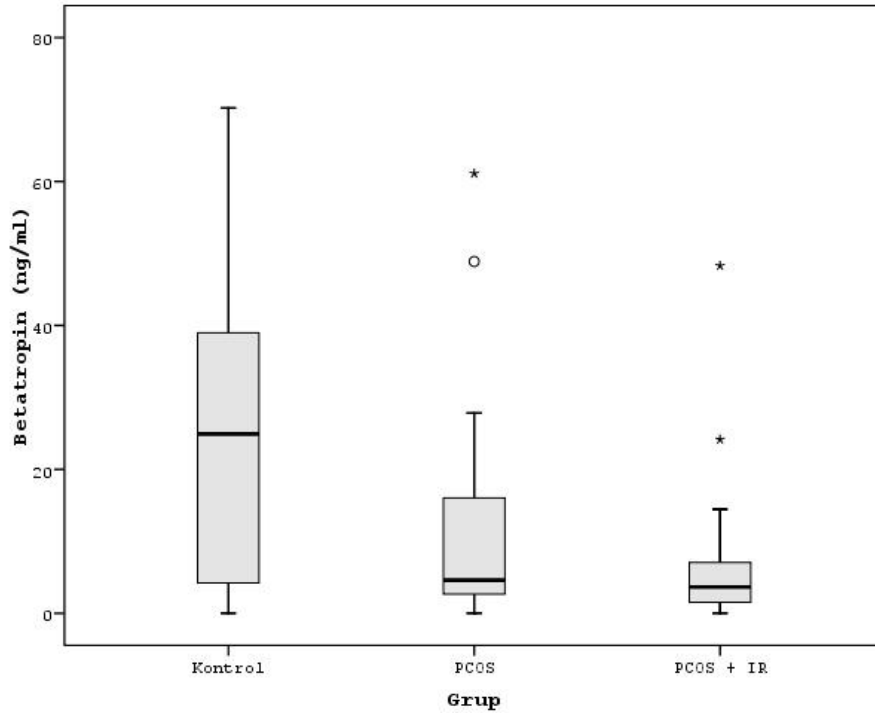
**Tablo 7.** Betatropin ve irisin değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Parametre	Kontrol (n=20)	PCOS (n=20)	PCOS+IR (n=20)	p
Betatropin	24.9 (0-70.2)	4.6 (0-61.1)	3.7 (0-48.3)	<b>0.008†</b>
İrisin	158.1 (33.9-241.6)	176.1 (46.3-276.4)	211.8 (45.4-298.8)	<b>0.022‡</b>

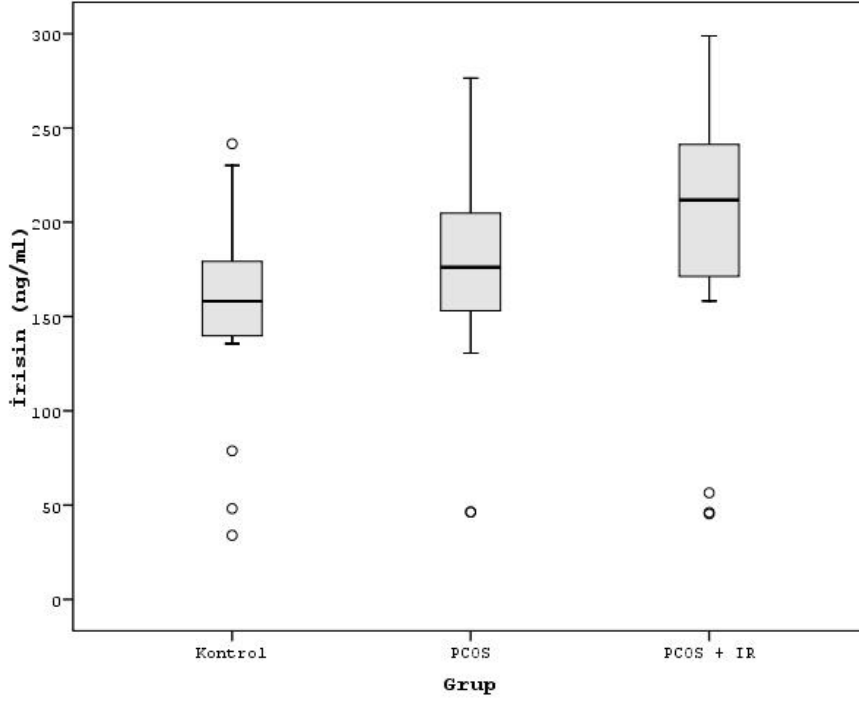
P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

† Kontrol ve PCOS ile kontrol ve PCOS+IR grubu arasında fark mevcut.

‡ Kontrol ile PCOS+IR arasında fark mevcut.



**Grafik 1 .** Betatrophinin gruplar arasında dağılımı



**Grafik 2.** İrisinin gruplar arasında dağılımı

Gruplar kıyaslandığında betatropin median değerleri PCOS ve PCOS+IR gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tesbit edildi (**p=0.008**) (**Grafik 1**). İrisin median değerleri PCOS+IR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0.022**) (**Grafik 2**)(**Tablo 7**).

**Tablo 8.** Tüm popülasyonda Betatropin ve irisin değerlerinin demografik ve hematolojik parametrelerle korelasyonu.

(\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut. Rho: Korelasyon katsayısı. Hb:hemoglobin, T.Kol:total kolestrol, PRL:prolaktin, T.Test:total testosteron, P170H: Progesteron-17-0H, Krea:kreatin.)

		Betatropin	irisin	yas	BMI	AKS	Hb	WBC	Platelet	T.Kol	TG	LDL	VLDL	HDL
Betatropin	Rho		-0.028	0.033	-0.226	-0.214	0.114	-0.019	0.160	0.090	-0.065	0.062	-0.052	0.091
	p		0.831	0.801	0.082	0.101	0.386	0.885	0.223	0.494	0.622	0.637	0.692	0.487
İrisin	Rho	-0.028		0.045	<b>0.309</b>	0.084	-0.057	<b>0.275</b>	-0.040	0.119	<b>0.267</b>	0.156	<b>0.282</b>	<b>-0.310</b>
	p	0.831		0.730	<b>0.016*</b>	0.524	0.667	<b>0.033*</b>	0.759	0.363	<b>0.039*</b>	0.235	<b>0.029*</b>	<b>0.016*</b>

		FSH	LH	E2	TSH	PRL	İnsülin	HOMA	OGTT0	OGTT2	T.Test	P170H	DHEAS	Üre	Krea
Betatropin	Rho	<b>0.299</b>	0.034	0.047	0.111	0.085	-0.186	-0.251	-0.227	-0.182	-0.070	-0.037	-0.173	-0.040	-0.064
	p	<b>0.020*</b>	0.794	0.721	0.397	0.516	0.156	0.053	0.081	0.163	0.596	0.777	0.186	0.762	0.627
İrisin	Rho	0.055	-0.016	-0.157	0.010	0.036	0.121	0.171	0.047	-0.059	0.175	-0.162	0.098	0.224	0.000
	p	0.677	0.903	0.232	0.938	0.786	0.358	0.191	0.722	0.655	0.182	0.216	0.458	0.086	0.999

Tüm popülasyonda irisin ve betatropin ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında; irisin ile BMI, WBC, TG, VLDL arasında hafif derecede pozitif, HDL ile hafif derecede negatif korelasyon tesbit edildi (p<0.05). Betatropin ile FSH arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon tesbit edildi (p<0.05)(Tablo 8).

**Tablo 9.** Kontrol grubunda Betatropin ve irisin değerlerinin demografik ve hematolojik parametrelerle korelasyonu.

(\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut. Rho: Korelasyon katsayısı. Hb:hemoglobin, T.Kol:total kolestrol, PRL:prolaktin, T.Test:total testosteron, P170H: Progesteron-17-0H, Krea:kreatin.)

		Betatr opin	irisin	yas	BMI	AKS	Hb	WBC	Platelet	T.Kol	TG	LDL	VLDL	HDL
Betatropin	Rho		0.395	0.270	0.149	<b>-0.566</b>	0.109	0.334	<b>0.519</b>	0.264	0.349	0.047	0.386	0.052
	p		0.085	0.250	0.532	<b>0.009*</b>	0.647	0.150	<b>0.019*</b>	0.260	0.132	0.843	0.093	0.828
İrisin	Rho	0.395		0.153	0.156	<b>-0.516</b>	0.145	-0.111	0.153	0.023	-0.055	0.135	-0.052	-0.124
	p	0.085		0.520	0.511	<b>0.020*</b>	0.541	0.642	0.518	0.925	0.818	0.571	0.827	0.602
		FSH	LH	E2	TSH	PRL	insülin	HOMA	OGTT0	OGTT2	T.Tes	P170H	DHEAS	Üre
Betatropin	Rho	0.278	0.053	-0.186	0.008	0.172	0.275	0.176	<b>-0.530</b>	-0.087	0.199	0.024	0.304	-0.163
	p	0.235	0.825	0.432	0.972	0.468	0.240	0.458	<b>0.016*</b>	0.714	0.401	0.920	0.193	0.492
İrisin	Rho	0.380	0.335	-0.329	-0.398	0.420	-0.227	-0.299	<b>-0.502</b>	-0.395	0.063	-0.184	0.105	-0.023
	p	0.098	0.148	0.156	0.082	0.066	0.336	0.200	<b>0.024*</b>	0.085	0.791	0.438	0.659	0.924

Kontrol grubunda irisin ve betatrophin ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında betatropin ile AKŞ ve OGTT0 arasında negatif orta derecede, PLT arasında ise pozitif orta derecede korelasyon saptandı. İrisin ile AKŞ ve OGTT0 arasında negatif orta derecede korelasyon izlendi (p<0.05) (Tablo 9).

**Tablo 10.** PCOS grubunda Betatropin ve irisin değerlerinin demografik ve hematolojik parametrelerle korelasyonu.

(\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut. Rho: Korelasyon katsayısı, Hb:hemoglobin, T.Kol:total kolestrol, PRL:prolaktin, T.Test:total testosteron, P170H: Progesteron-17-0H, Krea:kreatin.)

		Betatr opin	irisin	yas	BMI	AKS	Hb	WBC	Platelet	T.Kol	TG	LDL	VLDL	HDL
Betatr opin	Rho		-0.139	0.117	-0.228	0.158	-0.156	-0.058	-0.207	0.127	0.120	-0.015	0.156	0.100
	p		0.560	0.623	0.334	0.506	0.512	0.808	0.381	0.593	0.615	0.950	0.510	0.676
İrisin	Rho	-0.139		-0.011	-0.174	0.230	-0.423	0.252	-0.424	0.100	<b>0.489</b>	0.090	<b>0.560</b>	-0.389
	p	0.560		0.962	0.463	0.328	0.063	0.283	0.062	0.675	<b>0.028*</b>	0.707	<b>0.010*</b>	0.090
		FSH	LH	E2	TSH	PRL	insülin	HOMA	OGTT0	OGTT2	T.Tes	P170H	DHEAS	Üre
Betatr opin	Rho	0.069	0.227	0.164	0.035	-0.248	-0.305	-0.378	0.036	-0.253	-0.238	-0.067	<b>-0.605</b>	0.021
	p	0.774	0.335	0.489	0.882	0.291	0.191	0.100	0.881	0.283	0.312	0.779	<b>0.005*</b>	0.929
İrisin	Rho	0.344	-0.211	0.044	0.080	0.215	-0.229	-0.134	0.161	0.063	0.020	-0.242	-0.046	0.412
	p	0.138	0.371	0.853	0.739	0.363	0.331	0.572	0.499	0.793	0.935	0.304	0.848	0.071

PKOS grubunda irisin ve betatrophin ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında betatropin ile DHEAS arasında orta derecede pozitif, irisin ile TG ve VLDL arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (p<0.05)(Tablo 10).



**Tablo 11.** PCOS+IR grubunda Betatropin ve irisin değerlerinin demografik ve hematolojik parametrelerle korelasyonu.

(\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut. Rho: Korelasyon katsayısı. Hb:hemoglobın, T.Kol:total kolestrol, PRL:prolaktin, T.Test:total testosteron, P170H: Progesteron-17-0H, Krea:kreatin.)

	Betatropin	irisin	yas	BMI	AKS	Hb	WBC	Platelet	T.Kol	TG	LDL	VLDL	HDL	
Betatropin	Rho	-0.031	-0.071	-0.017	-0.293	0.300	0.089	0.295	0.215	-0.256	0.389	-0.252	-0.063	
	p	0.897	0.765	0.942	0.210	0.199	0.710	0.206	0.362	0.276	0.090	0.283	0.791	
İrisin	Rho	-0.031	-0.095	0.300	0.163	-0.054	0.215	-0.079	-0.077	0.082	-0.005	0.077	-0.335	
	p	0.897	0.692	0.198	0.494	0.820	0.363	0.741	0.748	0.731	0.982	0.748	0.149	
		FSH	LH	E2	TSH	PRL	insülin	HOMA	OGTT0	OGTT2	T.Tes	P170H	DHEAS	Üre
Betatropin	Rho	0.277	0.054	0.321	0.224	0.219	0.006	-0.033	-0.289	0.185	<b>0.536</b>	0.104	0.211	0.005
	p	0.237	0.821	0.167	0.343	0.354	0.980	0.892	0.217	0.434	<b>0.015*</b>	0.664	0.372	0.983
İrisin	Rho	-0.241	-0.246	-0.328	0.311	-0.154	0.053	0.187	0.165	-0.258	-0.224	-0.434	0.015	0.276
	p	0.306	0.296	0.158	0.182	0.516	0.823	0.430	0.488	0.272	0.342	0.056	0.950	0.239

PKOS + IR grubunda irisin ve betatrophin ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında PCOS+IR grubunda betatropin seviyesi ile T. Testesteron arasında orta derecede pozitif korelasyon izlendi (p=0.015)(Tablo 11).

**Tablo 12.** PCOS hastalarında BMI değerlerine göre betatropin ve irisin değerlerinin dağılımı.

( $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.)

<b>Parametre</b>	<b>Normal (n=19)</b>	<b>Overweight (n=12)</b>	<b>Obes (n=9)</b>	<b>p</b>
Betatropin	7.0(0.0-61.1)	3.6(0.0-9.1)	3.5(0.0-24.1)	0.235
İrisin	185.1(45.4-276.4)	195.6(46.3-296.3)	212.5(130.6-298.8)	0.425

Tüm katılımcılar içinde sadece PCOS hastalarında BMI değerlerine göre betatropin ve irisin değerleri bakıldığında BMI ile betatropin ve irisin değerleri arasında fark tesbit edilmedi ( sırasıyla  $p=0.235$  ve  $p=0.425$ ) (Tablo 12).

## TARTIŞMA

PKOS sadece reproduktif endokrinolojik bir hastalık değil, aynı zamanda diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi uzun dönem riskler oluşturabilecek metabolik bir bozukluktur. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve obezite sıklıkla PKOS'da görülmekte ve başta diyabet olmak üzere uzun dönem risklerin ortaya çıkmasında en önemli faktörler olarak düşünülmektedir. PKOS'ta insülin direncinin hangi süreçte oluştuğu ve metabolik kötü sonuçlara hangi mekanizmalarla neden olduğu halen tartışılmaktadır. Biz bu çalışmamızda PKOS'da insülin rezistansından sorumlu olabileceğini düşündüğümüz yeni tanımlanmış hormonlar olan betatrophin ve irisin düzeylerini inceledik.

İrisin ile PKOS ilişkisi üç çalışmaya konu olmuştur; Pukajlo K ve ark. PKOS'lu obez, PKOS'lu normal kiloda, sağlıklı obez ve sağlıklı normal kiloda kadınlarda irisin düzeyi ile vücut yağ oranı ve yağ dağılımı ilişkisini incelemiştir; 179 PKOS'lu ve 122 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada tüm çalışma popülasyonunda obez olan katılımcılarda irisin düzeyi yüksek bulunmuştur. Pukajlo K ve ark. irisin ile android tip yağlanmayı pozitif korele bulmuştur (93).

Li M ve ark. PKOS'lu obez, PKOS'lu normal kiloda ve sağlıklı kadınlarda irisin düzeylerini kıyaslamıştır; 178 PCOS'lu ve 123 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edilmiş, OGTT ve eglisemik klemp tekniği ile tüm gruplarda insülin duyarlılığına bakılmıştır. Bu çalışmada Li M ve ark. PKOS'lu obez kadınlarda irisin düzeyini anlamlı olarak yüksek tespit etmiştir ve irisin ile BMI, total kolestrol, trigliserid, LDL, HOMA-IR, serbest androjen indeksini pozitif korele

bulmuştur. Yine bu çalışmada yedi PKOS'lu katılımcı randomize olarak seçilmiş ve 6 ay oral metformin (850mg bid) tedavisi verilmiştir. 6 aylık metformin tedavisi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri bakılarak kıyaslanmış; tedavi sonrası insülin rezistansı iyileşen PKOS'lu kadınlarda irisin düzeyi anlamlı olarak düşmüştür (94).

Chang CL ve ark. PKOS'lu kadınlarda irisin ve GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) düzeylerini değerlendirmiştir; 202 PKOS'lu ve 47 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edilmiş, BMI sonuçlarına göre PKOS'lu ve sağlıklı katılımcılar subgruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda irisin ve GIP düzeylerini sağlıklı katılımcılara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (95). Bu üç çalışma da PKOS'lu hastalar obez olma ve olmama durumuna göre subgruplara ayırarak değerlendirilmiş, PKOS'lu hastalar insülin rezistansı varlığına göre subgruba ayrılmamıştır.

Bizim çalışmamızda sağlıklı 20 kadın, PKOS tanısı olan insülin rezistansı olmayan(PKOS) 20 kadın ve PKOS tanısı ve insülin rezistansı(PKOS+IR) olan 20 kadında irisin düzeyleri bakıldı. İrisin median değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek ve PKOS+IR grubunda PKOS grubuna kıyasla yüksek bulundu ama istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi. İrisin düzeyi; sadece PKOS+IR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Literatürdeki mevcut çalışmalarda irisin düzeyi PKOS hastalarında insülin rezistansı varlığı veya yokluğu baz alınmadan bakılmış ve yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PKOS hastaları insülin rezistansı varlığı ve yokluğuna göre iki grupta değerlendirilmiş ve PKOS+IR olan grupta irisin anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum irisinin PKOS hastalığının primer

patofizyolojisinden çok, PKOS'a eşlik eden insülin rezistansı tablosundan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm PKOS hastalarındaki irisin ve betatrophin değerlerinin, insülin rezistansı varlığından bağımsız olarak, BMI grupları ( normal kiloda, overweight ve obez gruplar) ile korelasyonuna bakıldığında irisin ve betatrophin ile obezite arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu durum çalışma gruplarımızın asıl planda BMI gruplarına göre değil, insülin rezistansı varlığına göre dizayn edilmesi ve bu yüzden BMI grup sayılarının denk olmaması sonucu ortaya çıkmış olabilir. İlerki çalışmalarda daha büyük örneklem gruplarında irisin ve betatrophini BMI ile kıyaslamak uygun olacaktır.

İrisin ile metabolik sendromunun uzun dönem etkilerinden sorumlu olabilecek biyokimyasal parametrelerin korelasyonu literatürdeki çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir; Panagiotou G ve ark. obez hastalarda yüksek irisin düzeyi ile HDL kolestrol düzeyini negatif korele, VLDL, TG, total kolestrol düzeyini pozitif korele bulmuşlardır (92). Yan B ve ark. irisin ile açlık glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (87). Pardo ve ark. morbid obez kadınlarda irisin düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (88); çalışmada irisin düzeyi BMI ve yağ kitlesi ile orantılı gelmiştir, bu hastalarda serumdaki irisinin ana kaynağının yağ dokusu olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda çalışmanın tüm popülasyonuna bakıldığında; irisin ile BMI, WBC, TG, VLDL arasında hafif derecede pozitif, HDL ile hafif derecede negatif korelasyon tesbit edildi. Sadece kontrol grubuna bakıldığında irisin ile AKŞ arasında negatif orta derecede korelasyon izlendi. PKOS grubuna bakıldığında irisin ile TG ve VLDL arasında orta derecede

pozitif korelasyon saptandı. PKOS + IR grubuna bakıldığında irisin ile biyokimyasal parametreler arasında herhangi bir korelasyon görülmedi. Bu veriler mevcut literatür bilgisi ile uyumludur.

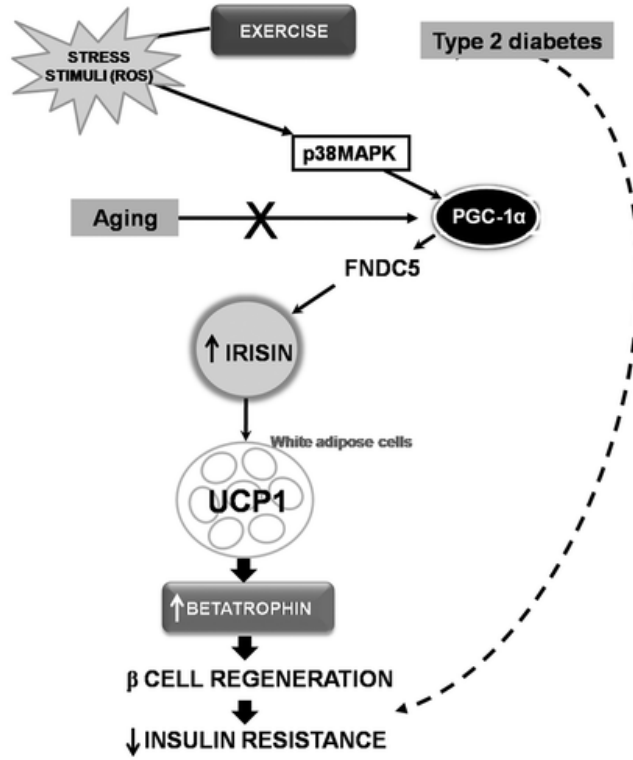
Betatrophin; pankreatik  $\beta$  hücre proliferasyonu sağlaması nedeniyle çok umut vaadeden bir hormon olarak tanımlanmıştır. Literatürde insülin rezistansı ile ilgili hastalıklarda betatrophin düzeyleri incelenmiştir. Gestasyonel diabetik gebelerde sağlıklı gebelere göre (121, 122) ve tip 2 DM hastalarda sağlıklı gönüllülere göre (123, 124) betatrophin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Mevcut literatürde PKOS'lu kadınlarda betatrophin düzeyinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır, bizim çalışmamız bu incelemeyi yapan ilk çalışmadır ve çalışma gruplarımız kıyaslandığında betatrophin median değerleri PKOS ve PKOS+IR gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tesbit edilmiştir. Betatrophin, PKOS+IR grubunda PKOS grubuna göre de düşük bulursa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tip 2 DM ve gestasyonel DM'nin aksine PKOS'da betatrophin düzeyinin insülin rezistansı ile korele olarak düşük çıkması, PKOS'a eşlik eden insülin rezistansının patofizyolojisinin Tip 2 DM'nin patofizyolojisinden farklı olduğunu düşündürmektedir.

Betatrophin ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında literatürde betatrophin sekresyon düzeyleri genellikle serum trigliserid veya VLDL düzeyleri ile korele bulunmuştur (97, 98, 99). Bizim çalışmamızda çalışmanın tüm popülasyonuna bakıldığında betatrophin ile FSH arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Kontrol grubunda Betatrophin ile AKŞ arasında negatif orta derecede, platelet arasında ise pozitif orta derecede korelasyon saptanırken PCOS grubunda betatrophin ile DHEAS arasında orta

derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. PCOS+IR grubunda ise betatropin seviyesi ile total testesteron arasında orta derecede pozitif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızda betatrophin ile lipid profili arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

İrisin ile betatrophin arasındaki ilişki ilk kez 2014'de Zhang Y ve ark.'nın irisinin fare adipositlerinde betatrophin sentezini artırdığını göstermesi ile ortaya çıkmıştır (112). Henüz bu ilişki invivo olarak doğrulanmasa da irisin, betatrophin sentezini uyaran bir hormon olarak kabul edilmektedir. Bu iki yeni hormon arasındaki ilişkinin moleküler detayları ile ilgili hipotezler mevcuttur. Sanchis-Gomar F ve ark.'nın oluşturdukları hipoteze göre; egzersiz sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen parçaları(ROS), p38MAPKinazı uyararak kas hücrelerinde bir transkripsiyonel faktör olan PGC-1a'yı artırmakta, PGC-1a, irisin sentezini uyarmaktadır. Artan irisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönştürmekte, bu sırada yağ hücrelerinden salınan UCP1 ise betatrophin sentezini uyarmaktadır, artan betatrophin B hücre proliferasyonunu sağlayarak insülin rezistansını iyileştirmektedir (119) (Figür 5).



**Figür 5:** İrisin ile betatrophin arasındaki ilişki hipotezi (119)

Bu hipotezin ardından betatrophin ve irisin düzeylerini birlikte değerlendiren çalışmalar yapılmıştır; Xie X ve ark. tip 2 DM hastalar ve sağlıklı gönüllülerde betatrophin ve irisin düzeylerini incelemiş ve anlamlı bir korelasyon tespit etmemiştir (120). Espes ve ark. tip 1 DM hastalarda betatrophin ve irisin düzeylerini incelemiş; irisin ile full-length betatrophin arasında herhangi bir korelasyon tespit edememiştir (1). Bizim çalışmamız PKOS'da betatrophin ve irisinin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır ve çalışmamızda irisin ve betatrophin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir. Fakat PKOS + IR grubunda kontrol grubuna kıyasla betatrophinin düşmesi ve irisinin yükselmesi, PKOS'da olası bir 'betatrophin yetmezliği' ve bunu kompanse etmek amacıyla artan irisini düşündürmektedir. Bu hipotezi desteklemek için daha geniş hasta popülasyonunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



## SUMMARY

### **The Circulating Betatrophin and Irisin levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients With and Without Insulin Resistance**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrin/metabolic disease in women around the world, characterized by oligo- or anovulation, polycystic ovary, and/or hyperandrogenism. In addition, many PCOS patients present with insulin resistance and obesity. Due to the complexity of this disorder, the causes of PCOS remain to be identified. Irisin, a recently identified adipo-myokine, cleaved and secreted from the protein FNDC5 in response to physical activity, has been postulated to induce the differentiation of a subset of white adipocytes into brown fat. Betatrophin, a novel hormone proposed as a potent stimulator of B cell proliferation. It is considered to both of irisin and betatrophin play a role in insulin resistance development.

Our objective was to determine circulating irisin and betatrophin levels in healthy women and polycystic ovary syndrome patients. 60 volunteers in reproductive age, aged between 18-39 were involved in the study; 20 of them healthy volunteers, 20 of them were classified as polycystic ovary syndrome patients without insulin resistance (PCOS) and 20 of them were classified as polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS+IR). The oral glucose tolerance test (OGTT) and the homeostatic model assessment (HOMA-IR) were performed to assess glucose tolerance and insulin sensitivity. We measured irisin levels, betatrophin levels, haematological and biochemical parameters (complete blood count (CBC), serum lipid profiles, FSH, LH, Prolactin, TSH, Estradiol, Total Testosterone, Progesterone 17-OH, DHEAs).

Circulating irisin was significantly higher in the PCOS+IR group than the control group ( $p < 0.022$ ). Circulating betatrophin was significantly lower in both of PCOS and PCOS+IR groups than the control group ( $p < 0.008$ ). Between irisin and betatrophin levels, there was no negative or positive correlation.

These data suggest that irisin and betatrophin may act a role together in the insulin resistance mechanism in polycystic ovary syndrome patients. Randomized controlled trials including larger sample group are needed to reveal the relationship between betatrophin - irisin in PCOS.

**Keywords :** Betatrophin, Irisin, Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance

## ÖZET

### **İnsülin Rezistansı Olan ve Olmayan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Betatrophin ve İrisin Düzeyleri**

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında kadınlarda en sık görülen endokrin/metabolik hastalıktır, oligo veya anovulasyon, polikistik over görünümü ve/veya hiperandrojenizm ile karakterizedir. Ek olarak, birçok PKOS hastasında insülin rezistansı ve obezite kliniğe eşlik etmektedir. Hastalığın karmaşık yapısı nedeniyle PKOS'un patofizyolojisinin tamamen aydınlatılamamıştır. Yeni tanımlanmış bir adipo-myokin olan irisin, fiziksel aktiviteye cevaben FNDC5 proteininden kesilerek salınmaktadır ve beyaz adiposit dokunun kahverengi adiposit dokuya dönüşümünü uyarmaktadır. Betatrophin, beta hücre proliferasyonunu uyardığı düşünülen yeni bir hormondur. İrisinin ve betatrophinin insülin rezistansı gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda sağlıklı kadınlar ile polikistik over sendromlu kadınlarda serum irisin ve betatrophin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yaşları 18-39 arası değişen reproduktif çağıdaki toplam 60 gönüllü çalışmaya katılmış; bunlardan 20'si sağlıklı gönüllü, 20'si polikistik over sendromu olan insülin rezistansı olmayan hasta, 20'si polikistik over sendromu ve insülin rezistansı olan hasta olarak gruplandırılmıştır. İnsülin duyarlılığı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve hemostatik model örnekleme (HOMA-IR) ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılarda irisin düzeyleri, betatrophin düzeyleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, serum lipit profili, FSH, LH, Prolaktin, TSH, Estradiol, Total testosteron, Progesteron 17-OH, DHEAs ) bakılmıştır.

Serum irisin düzeyleri PKOS+IR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Serum betatrophin düzeyleri PKOS ve PKOS+IR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. İrisin ile betatrophin arasında negatif veya pozitif bir korelasyon bulunamamıştır. Bu veriler irisin ve betatrophinin polikistik over sendromlu hastalardaki insülin rezistansının mekanizmasında beraber rol aldıklarını düşündürmektedir. PKOS'Un patofizyolojisinde irisin ile betatrophinin ilişkisini ortaya koymak için

daha büyük örneklem grubu içeren randomize kontrollu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Betatrophin, İrisin, Polkistik over sendromu, İnsülin rezistansı

## KAYNAKLAR

1. **Espes D, Lau J, Carlsson PO.** Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015 Sep;32(9):1172-6. doi: 10.1111/dme.12731. Epub 2015 Mar 11.
2. **Xinmiao Xie, Ting Gao, Meili Yang, Peihong Chen, Hua Jin, Lili Yang, Xuemei Yu** Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7: 26. Published online 2015 March 25. doi: 10.1186/s13098-015-0019-2
3. **IF Stein ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *Am.J Obstet Gynecol,* 1935; 29: 181-191
4. **Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL.** Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981 May-Jun;9(5):219-22.
5. **AzzizR,CarminaE,DewaillyD,Diamanti-KandarakisE, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF,** Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The An- drogen Excess PCOS Society 2009 The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syn- drome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91:456 – 488
6. **Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al.** Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
7. **DunaifA,GreenG,PhelpsRG,LebwohlM,FutterweitW, Lewy L**1991 Acanthosis nigricans, insulin action, and hy- perandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 73:590–595
8. **Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A** 1987 Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose toler- ance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65:499 –507
9. **YildizBO,AzzizR**2007Theadrenalandpolycysticovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 8:331–342
10. **DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS** 1975 Circu- lating gonadotropins, estrogens, and androgens in poly- cystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 121:496 – 500
11. **Adams J, Polson D, Frank S:**Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ,* 1986;293:355-359
12. **WebberLJ,StubbsS,StarkJ,TrewGH,MargaraR,Hardy K, Franks S**2003 Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 362:1017–1021
13. **StubbsSA,StarkJ,DilworthSM,FranksS,HardyK**2007 Abnormal preantral folliculogenesis in polycystic ovaries is associated with increased granulosa cell division. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4418–4426
14. **Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S** 1998 Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycys- tic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovula- tion. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3984 –3991
15. **Fauser BC, Diedrich K, Devroey P** 2008 Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 14:1–14
16. **Evanthia Diamanti-Kandarakis and Andrea Dunaif** Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications Medical School, University of Athens (E.D.-K.), Athens GR-14578, Greece; and Northwestern University Feinberg School of Medicine (A.D.), Chicago, Illinois 60611-3008

17. **Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S** 1993 The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:351–355 90.
18. **Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A** 2005 Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2571–2579 91. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, L
19. **Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S** 1992 Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:105–111
20. **Franks S, Stark J, Hardy K** 2008 Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 14:367–378
21. **Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK** 2006 Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3878–3884
22. **MacDonald PC, Rombaut RP, Siiteri PK** 1967 Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma gamma-4- androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1103–1111 50. Moll Jr GW, Rosenfield RL, Helk
23. **Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A** 1999 Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169
24. **Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Ode'n A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA** 1992 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* 57:505–513
25. **Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ** 2010 Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 16:347–363
26. **Velling Magnussen L, Mumm H, Andersen M, Glintborg D** 2011 Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 96:1275–1280
27. **Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H**: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22:818–822, 1999
28. **Mattehews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC**. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
29. **Ziaee A, Esmailzadehha N, Oveisi S, Ghorbani A, Ghanei L**. The threshold value of homeostasis model assessment for insulin resistance in Qazvin Metabolic Diseases Study (QMDS): assessment of metabolic syndrome. *J. Res Health Sci.* 2015 Spring;15(2):94-100
30. **Timóteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC** Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. *Acta Med Port.* 2014 Jul-Aug;27(4):473-9. Epub 2014 Aug 29.
31. **Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RKA** study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013;5(4):245-51. doi: 10.4274/Jcrpe.1127.
32. **Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO**. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5457-64.

33. **Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW** 1982 Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254–260
34. **Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T** 1992 Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 41:1257–1266
35. **Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT.** Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37
36. **Tasaoula T, Caroline O, Gerord SC.** The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004;60:1-17.
37. **Franks S. Polycystic ovary syndrome.** *N Eng J Med* 1995;333:853-61.
38. **Sattar N, Hopkinson ZEC, Greer IG.** İnsulin sensitising agents in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1998;351:305-306
39. **Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome.** *N Engl J Med* 2005;352:1223-36
40. **Sam S, Dunaif A.** Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:365-366
41. **Dunaif A, Kandarakis DE.** New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:267-271
42. **Kökçü A, Çetinkaya MB.** Polikistik over sendromuna güncel bakış. *Sendrom* 2003;2:4016-5134.
43. **Norman RJ, Hickey T, Moran L et al.** Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-232.
44. **Bayram F, Ünlühızarcı K, Keleştimur F.** Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53
45. **EhrmannDA, SturisJ, ByrneMM, KarrisonT, Rosenfield RL, Polonsky KS** 1995 Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 96:520–527
46. **GrimmichovaT, VrbikovaJ, MatuchaP, VondraK, Veldhuis PP, Johnson ML** 2008 Fasting insulin pulsatile secretion in lean women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Res* 57(Suppl 1):S91–S98
47. **Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS** 1995 Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 10:2107–2111
48. **Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Milla'n JL, Escobar-Morreale HF** 2006 Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–2086
49. **Escobar-Morreale HF, San Milla'n JL** 2007 Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 18:266–272
50. **Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlström K, Wahrenberg H** 1997 Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 82:1147–1153
51. **Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P** 1999 Elevated serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 48:437–441
52. **Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J** 1999 Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141–146
53. **DumesicDA, AbbottDH, PadmanabhanV** 2007 Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 8:127–141
54. **Hales CN, Barker DJ** 1992 Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595–601
55. **Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, Pérez-Bravo F, Cassorla F** 2007 Early metabolic derangements in daughters of women with

- poly- cystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4637– 4642
56. **Norman J.** The role of lifestyle modification in PCOS. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2002;13:251-257
  57. **Giziek DS, Wing R, Smith D.** Endocrine consequences of weight loss in obese , hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil-Steril* 1994;61: 598-604
  58. **Shobokshi A.** Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J. Soc. Gynecol. Investig.*2003;10:99-104
  59. **Glueck JC.** Continuing Metformin throughout pregnancy in women with PCOS appears to safety reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study . *Fertil Steril* 2001;75:46-52
  60. **Hamilton -Fairly D.** Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Hum Reprod* 1991;6, 1095-1099
  61. **Shepard MK.** Relationship of the weight to succesful induction of ovulation with cc. *Fertil Steril* 1979;32:641-645
  62. **Falsetti L.** Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in PCOS. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42
  63. **Ron C.** Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J. Epidemiol.*, 1987;125,780-790
  64. **Speroff L, Class RH, Kase NG.** Anovulation and The Polycystic Ovary. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 2005;2:465-91
  65. **Pasquali R.** Effect of long term treatment with Metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774
  66. **Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W.** Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2
  67. **Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR.** Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 200-8
  68. **Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35
  69. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600
  70. **Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA.** Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril* 2010; 94: 826-32
  71. **Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA.** Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 36-42
  72. **Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ.** Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1741-7
  73. **Seldin M. M., Lei X., Tan S. Y., Stanson K. P., Wei Z., Wong G. W.** Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *The Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(50):36073–36082. doi: 10.1074/jbc.m113.500736
  74. **Moreno-Navarrete J. M., Ortega F., Serrano M., et al.** Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(4):769–778. doi: 10.1210/jc.2012-2749
  75. **Boström P., Wu J., Jedrychowski M. P., et al.** A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.*2012;481(7382):463–468. doi: 10.1038/nature10777

76. **Castillo-Quan J. I.** From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models and Mechanisms*.2012;5(3):293–295. doi: 10.1242/dmm.009894
77. **Gamas L, Matafome P, Seiça R** Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue:Muscle Crosstalk. *J Diabetes Res*. 2015;2015:359159. doi: 10.1155/2015/359159. Epub 2015 May 5
78. **Cypess A. M., Lehman S., Williams G., et al.** Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/nejmoa0810780.
79. **Wu J., Boström P., Sparks L. M., et al.** Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*.2012;150(2):366–376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
80. **Norheim F., Langleite T. M., Hjorth M., et al.** The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS Journal*.2014;281(3):739–749. doi: 10.1111/febs.12619.
81. **Zhang M., Chen P., Chen S., et al.** The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.2014;18(11):1567–1572.
82. **Zhang C., Ding Z., Lv G., Li J., Zhou P., Zhang J.** Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *Journal of Diabetes*. 2014 doi: 10.1111/1753-0407.12256.
83. **Alis R., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H., et al.** Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):333–335.
84. **Liu J.-J., Wong M. D. S., Toy W. C., et al.** Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2013;27(4):365–369. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.
85. **Choi Y.-K., Kim M.-K., Bae K. H., et al.** Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;100(1):96–101. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.
86. **Xiang L., Xiang G., Yue L., Zhang J., Zhao L.** Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):328–333. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.036.
87. **Yan B., Shi X., Zhang H., et al.** Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults. *PLoS ONE*.2014;9(4) doi: 10.1371/journal.pone.0094235.e94235
88. **Pardo M., Crujeiras A. B., Amil M., et al.** Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:9. doi: 10.1155/2014/857270.857270
89. **Hew-Butler T., Landis-Piwowar K., Byrd G., et al.** Plasma irisin in runners and non-runners: no favorable metabolic association in humans. *Physiological Reports*. 2015;3(1) doi: 10.14814/phy2.12262.e12262
90. **Stengel A., Hofmann T., Goebel-Stengel M., Elbelt U., Kobelt P., Klapp B. F.** Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39(1):125–130. doi: 10.1016/j.peptides.2012.11.014.
91. **Crujeiras A. B., Pardo M., Roca-Rivada A., et al.** Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *American Journal of Human Biology*. 2014;26(2):198–207. doi: 10.1002/ajhb.22493.



92. **Panagiotou G., Mu L., Na B., Mukamal K. J., Mantzoros C. S.** Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(10):1265–1271. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.001
93. **Pukajło K, Łaczmanski Ł, Kolackov K, Kuliczowska-Płaksej J, Bolanowski M, Milewicz A, Daroszewski J.** Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul 25:1-5.
94. **Li M, Yang M, Zhou X, Fang X, Hu W, Zhu W, Wang C, Liu D, Li S, Liu H, Yang G, Li L.** Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1485-93.
95. **Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT.** Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):E2539-48. doi: 10.1210/jc.2014-1180.
96. **Dong X.Y., Pang X.W., Yu S.T., Su Y.R., Wang H.C., Yin Y.H., Wang Y.D., Chen W.F.** Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method. *Int. J. Cancer*.2004;112:239–248. doi: 10.1002/ijc.20363
97. **Quagliarini F., Wang Y., Kozlitina J., Grishin N.V., Hyde R., Boerwinkle E., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Cohen J.C., Hobbs H.H.** Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:19751–19756. doi: 10.1073/pnas.1217552109
98. **Ren G., Kim J.Y., Smas C.M.** Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*.2012;303:E334–E351. doi: 10.1152/ajpendo.00084.2012
99. **Zhang R.** Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012;424:786–792. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.038
100. **Yi P., Park J.S., Melton D.A.** Betatrophin: A hormone that controls pancreatic  $\beta$ -cell proliferation. *Cell*. 2013;153:747–758. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.008.
101. **Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J.** Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466:707–713. doi: 10.1038/nature09270
102. **Clark H.F., Gurney A.L., Abaya E., Baker K., Baldwin D., Brush J., Chen J., Chow B., Chui C., Crowley C., et al.** The secreted protein discovery initiative (SPDI), a large-scale effort to identify novel human secreted and transmembrane proteins: A bioinformatics assessment. *Genome Res*. 2003;13:2265–2270. doi: 10.1101/gr.1293003.
103. **Tseng Y.H., Ke P.Y., Liao C.J., Wu S.M., Chi H.C., Tsai C.Y., Chen C.Y., Lin Y.H., Lin K.H.** Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism. *Autophagy*. 2014;10:20–31. doi: 10.4161/auto.26126.
104. **Espe D., Lau J., Carlsson P.O.** Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57:50–53. doi: 10.1007/s00125-013-3071-1.
105. **Fu Z., Berhane F., Fite A., Seyoum B., Abou-Samra A.B., Zhang R.** Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci. Rep*.2014;4:5013.
106. **Espe D., Martinell M., Carlsson P.O.** Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol*. 2014;2014:323407. doi: 10.1155/2014/323407.
107. **Hu H., Sun W., Yu S., Hong X., Qian W., Tang B., Wang D., Yang L., Wang J., Mao C., et al.** Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37:2718–2722. doi: 10.2337/dc14-0602.

108. **Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, Gil M.J, Salvador J, Fruhbeck G.** Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;doi:org/10.1210/jc.2014-1568.
109. **Fenzl A, Itariu B.K, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig T.M, Kiefer F.W.** Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia.*2014;57:1204–1208. doi: 10.1007/s00125-014-3208-x
110. **Karnik S.K, Chen H, McLean G.W., Heit J.J., Gu X, Zhang A.Y., Fontaine M., Yen M.H., Kim S.K.** Menin controls growth of pancreatic  $\beta$ -cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science.* 2007;318:806–809. doi: 10.1126/science.1146812.
111. **Fu Z, Yao F, Abou-Samra A.B., Zhang R.** Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;430:1126–1131. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.025.
112. **Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, et al.** Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2013;63:514–525. doi: 10.2337/db13-1106.
113. **Gupta B.B, Chakrabarty P.** Effects of thyroidal, gonadal and adrenal hormones on tissue respiration of streaked frog, *Rana limnocharis*, at low temperature. *Indian J. Exp. Biol.* 1990;28:23–26.
114. **Muller M.J., Seitz H.J.** Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I: Respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin. Wochenschr.*1984;62:11–18. doi: 10.1007/BF01725187.
115. **Silva J.E.** The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 2003;139:205–213. doi: 10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00018.
116. **Weirich R.T., Schwartz H.L., Oppenheimer J.H.** An analysis of the interrelationship of nuclear and plasma triiodothyronine in the sea lamprey, lake trout, and rat: Evolutionary considerations. *Endocrinology.* 1987;120:664–677. doi: 10.1210/endo-120-2-664.
117. **Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela D.M, Cohen J.C., Hobbs H.H.** Mice lacking ANGPTL8 (betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*2013;110:16109–16114. doi: 10.1073/pnas.1315292110.
118. **Vikram A, Jena G.** S961, an insulin receptor antagonist causes hyperinsulinemia, insulin-resistance and depletion of energy stores in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;398:260–265. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.070.
119. **Sanchis-Gomar F and Perez-Quilis C:** The p38-PGC-1 $\alpha$ -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte.* 3:67–68. 2014.
120. **Xie X, Gao T, Yang M, Chen P, Jin H, Yang L, Yu X.** Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Mar 25;7:26. doi: 10.1186/s13098-015-0019-2. eCollection 2015.
121. **Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Tönjes A, Fasshauer M.** Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls *Eur J Endocrinol.* 2015 Jul;173(1):1-7. doi: 10.1530/EJE-14-0815. Epub 2015 Apr 7.
122. **Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, Sobota A, Lipinska D, Pliszka J, Raczowska B, Kuc P, Urban R, Szamatowicz J, Kretowski A, Laudanski P, Gorska M.** Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes *PLoS One.* 2015 Jun 26;10(6):e0131171. doi: 10.1371/journal.pone.0131171. eCollection 2015.

123. **Abu-Farha M, Abubaker J, Noronha F, Al-Khairi I, Cherian P, Alarouj M, Bennakhi A, Elkum N.** Lack of associations between betatrophin/ANGPTL8 level and C-peptide in type 2 diabetic subjects *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Aug 20;14:112. doi: 10.1186/s12933-015-0277-1.
124. **Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Hu FB, Behbehani K, Elkum N.** Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance *Sci Rep.* 2015 Jun 16;5:10949. doi: 10.1038/srep10949