

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA
OMENTİN VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT LEVENT DERELİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. İBRAHİM VEYSEL FENKÇİ**

DENİZLİ - 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU HASTALARDA
OMENTİN VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT LEVENT DERELİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. İBRAHİM VEYSEL FENKÇİ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 14.11.2011 tarih ve 2011TPF043 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2012

Doç. Dr. İbrahim Veysel FENKÇİ danışmanlığında Dr. Murat Levent DERELİ tarafından yapılan “Polikistik Over Sendrom’lu Hastalarda Omentin ve Osteoprotegerin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması 16.04.2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. N. Başak YILDIRIM

ÜYE: Doç. Dr. İ. Veysel FENKÇİ

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

02.10.2012



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Veysel FENKÇİ'ye, uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Nazan Başak YILDIRIM'a, hocalarım Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Doç. Dr. Aysun KARABULUT'a; tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı kliniğimizdeki asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve işimizi kolaylaştıran tüm hastane çalışanlarına,

Her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen aileme, anlayışla, sabırla her zaman her konuda yanımda olan sevgili eşim Özlem'e ve ailemize 29 Şubat 2012'de katılıp bana babalık duygusunu tattıran biricik oğlum Kuzey Levent'e sonsuz kez teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLOLAR DİZİNİ.....	X
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE	3
TANI.....	3
EPİDEMİYOLOJİ	5
Prevelans.....	5
Famlyal Görüş.....	6
KLİNİK TANIMLAMA	6
Hirşutizm	6
Menstrüel Düzensizlik	7
Ovarian Morfoloji ve Polikistik Over	8
Obezite	9
Akne ve Akantozis Nigrikans	10
PATOFİZYOLOJİ.....	10
Hipotalamo-hipofizer Etkileşim.....	10
Teka Hücre Fonksiyonu	12
Granuloza Hücre Fonksiyonu	13
Adrenal Fonksiyon.....	15
İnsülin Direnci	16
Genetik.....	18
PATOFİZYOLOJİK KONSEPT.....	20
UZUN DÖNEM SONUÇLAR	23
Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus.....	23

Dislipidemi.....	24
Kardiyovasküler Hastalık	24
Kanser	25
AYIRICI TANI	25
Ovaryan Hipertekozis.....	26
Konjenital Adrenal Hiperplazi	26
Cushing Sendromu	27
Androjen Üreten Tümörler	27
DEĞERLENDİRME	28
Laboratuvar Değerlendirme.....	28
Görüntüleme Yöntemleri	30
TEDAVİ.....	30
Hiperandrojenizm Tedavisi	30
Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi	31
İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	31
Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi	32
OMENTİN	34
OSTEOPROTEGERİN.....	35
MALONDİALDEHİT.....	36
GEREÇ VE YÖNTEM	37
ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	37
Hasta Grubu	37
Kontrol Grubu	37
Etik Kurul Onayı.....	38
Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi	39
Dışlama Kriterleri	39
ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZ ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI	39
Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması.....	40
İnsülin Direncinin Hesaplanması	40
Serbest Androjen İndeksinin Hesaplanması	40
Ultrasonografik Değerlendirme	40
Kullanılan Cihazlar	41
Kullanılan Sarf Malzemeler	41

Kullanılan Kitler	41
BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER	42
Analitler.....	42
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
BULGULAR.....	44
GENEL ÖZELLİKLER	44
RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	45
OMENTİN, OPG VE MDA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	47
KORELASYONLAR.....	47
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AMH: Anti-Mülleryan Hormon

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

BKO: Bel-Kalça Oranı

cDNA: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DM: Diabetes Mellitus

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

FGS: Ferriman-Gallwey Skorlaması

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Protein

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

IU: internasyonal Ünite

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

kDA: Kilodalton

LDL: Düşük Dansiteli LipoproteinLH: Luteinleştirici Hormon

MDA: Malondialdehit

mFGS: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

NIH/NICHHD: National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi)

OKS: Oral Kontraseptif

OPG: Osteoprotegerin

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TRAIL: Tümör Nekroze Edici Faktör İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm Skalası	7
Şekil 2: Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti	23

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 : NIH/NICHHD PKOS Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2: Rotterdam PKOS Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 3: Analitler	42
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri	44
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri.....	45
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Omentin, OPG ve MDA Düzeylerinin Özellikleri	47

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Omentin ve Osteoprotegerin Düzeylerinin İncelenmesi

Dr. Murat Levent DERELİ

Literatürde Polikistik Over Sendrom'lu (PKOS) hastalarda Osteoprotegerin (OPG) ve Omentin düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmamızda hiperandrojenizm, bozulmuş glukoz metabolizması ve endotel hasarı ile karakterize bir bozukluk olan PKOS'ta OPG, Omentin ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi ve Malondialdehit (MDA) düzeylerini incelemeyi amaçladık. Reprodüktif çağıdaki 31 PKOS hastası ve 33 kontrol olgusunun demografik verileri, antropometrik ölçümleri, hormonal ve metabolik profilleri, serum Omentin, OPG ve MDA düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda MDA düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaş ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Fakat önceki literatür bilgilerinin aksine PKOS'lu hastaların MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrollere göre daha düşük saptandı. PKOS'lu hastaların OPG ve Omentin düzeyleri kontrollere göre düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda genel literatür bilgisinden farklı olarak serum oksidatif stres parametreleri, omentin ve osteoprotegerin seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ayrıca omentin ve osteoprotegerin düzeylerinin artmış insülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları ile bir ilişkisi de saptanamamıştır. Hasta sayısının nisbeten az olmasının ve olguların VKİ açısından eşleştirilememesinin bu sonuçlar üzerinde bir etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuyu aydınlatmak için uzun süreli, randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, PKOS, omentin, osteoprotegerin, malondialdehit

SUMMARY

The evaluation of serum Osteoprotegerin and Omentin levels in women with Polycystic Ovarian Syndrome

Dr. Murat Levent DERELİ

There is plenty of evidence that Osteoprotegerin (OPG) and Omentin levels are decreased in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Our aim was to investigate the relationships with OPG, Omentin, insulin resistance, and Malondialdehyde (MDA) concentrations in PCOS, a disorder characterized by hyperandrogenism, impaired glucose control, and endothelial injury. Demographic data, anthropometric measurements, hormonal and metabolic profiles, serum Omentin, OPG, and MDA levels were assessed in 31 PCOS patients and 33 controls of reproductive age. In our study there were statistically significant relationship between MDA levels and BMI and age. By contrast with previous literature knowledge, MDA levels of PCOS patients were lower than control group. But there was no statistical significance. OPG and Omentin levels were lower in PCOS group but there were no statistical significant findings too. Differently from general literature knowledge, in our study there were no significantly differences in the oxidative stress parameters, omentin and OPG levels of non-obese PCOS patients. Besides there were no relationships between Omentin, OPG levels and increased insulin resistance, hyperandrogenism. These conclusions can be attributed to the relatively small number of cases and BMI-mismatching. Randomized controlled trials or new high quality observational studies are needed to clarify the issue.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, PCOS, omentin, osteoprotegerin, malondialdehyde

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak % 6-10'unda görülür (1). Kronik oligo/anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, dislipidemi, obezite, azalmış fertilité ve morfolojik olarak genişlemiş kistik overler ile karakterize olan heterojenik bir hastalıktır (1-3).

PKOS'un patogenezisinde insülin direncinin ve beta-hücre disfonksiyonunun önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (4). İnsülin direncinin bir neticesi olarak ortaya çıkan hiperinsülineminin ovaryan androjen yapımının yanı sıra PKOS'lu olgularda uzun dönem içerisinde diyabet ve dislipidemi gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (5,6). Hiperandrojenizm ve dislipideminin kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırladığı iddia edilmiştir (7,8). PKOS'lu hastalarda özellikle görülen abdominal obezitenin insülin direnci ile olan ilişkisi bugün yaygın olarak kabul gören bir bilgidir (9,10).

Bunların yanı sıra PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak kabul edilen oksidatif stres artarken azalmış bir antioksidan kapasitesi gözlenmiştir (11,12). PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit (MDA) düzeyleri saptanmıştır (13). PKOS'ta gözlenen abdominal obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, dislipidemi, artmış oksidatif strese bağlı hücre/doku hasarı ve bütün bunların neticesi olarak meydana gelen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin uzun dönem komplikasyonların gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (14-17). Ayrıca PKOS'ta artan insülin direncinin neticesinde overlerdeki foliküler büyüme, ovülasyon, korpus luteum oluşumu ve regresyonu ile ilişkili olan döngüsel ovaryan yeniden yapılanma bozulmakta, kalınlaşmış, fibrotik tunika albuginea gelişimi meydana gelmekte, teka/granuloza hücre fonksiyonu artmakta ve sonuçta kistik overlerin oluşumu gözlenmektedir (18-22).

PKOS'ta gözlenen abdominal yağ dokusu enerji depolama rolünün yanı sıra, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde yaygın etkileri olan ve 'adipokinler' olarak adlandırılan çeşitli hormonlar ve sitokinler üretir. Bunların insülin direncinin patogenezisinde etkin rol aldıkları da bilinmektedir (23). Omentin subkutanöz ve

özellikle visseral yağ dokusunda üretilen bir adipokin olup söz konusu dokularda insülin ile uyarılmış glikoz alımını arttırmaktadır (24,25). Obezitedeki artış ile birlikte dolaşımdaki omentin düzeylerinde bir azalma gözlenmektedir (26). İlginç bir şekilde PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük serum omentin düzeyleri izlenmiş ve bu durumun hastalığın patogenezisinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür (26-28).

Tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki osteoprotegerinin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkileri mevcut olup obezite ve insülin direncinin varlığında dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir (29-31). Nitekim PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin yukarıda da izah edildiği şekilde PKOS'ta özel olarak izlenen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin gelişiminde ve ovaryan dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür (32,33).

Bu çalışma artan oksidatif stres, insülin direnci ve obeziteyle yakın ilişkisi aşikâr olan ve bunların neticesinde olarak ortaya çıkan kronik düşük düzey inflamasyonun gözlendiği PKOS'lu kadınlarda yine insülin direnci, obezite ve inflamatuvar süreç ile yakın münasebeti olduğu bilinen serum omentin ve osteoprotegerin düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bilimsel verilerin tekrarlanabilme ve doğrulanabilme ilkesinin ötesinde serum omentin ve osteoprotegerin seviyelerinin aynı anda ölçüldüğü, birbiri ile ve bir oksidatif stres parametresi olan MDA ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamış olması bu araştırmayı orijinal kılmaktadır.

PKOS'ta artmış oksidatif stres ile birlikte azalmış total antioksidan kapasite literatürde bilinen bir veridir (11). Ayrıca PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış MDA düzeyleri de saptanmıştır (13).

Elde edilecek verilerin, kadın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ve sistemik bir hastalık olan PKOS patogenezisini açıklamaya katkıda bulunmasının yanı sıra olası tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Polikistik Over ve Polikistik Over Sendromunun klinik öneminin ve patofizyolojisinin anlaşılması yaklaşık 150 yılın üzerinde bir geçmişe sahiptir. Düz, pürüzsüz kapsüllü, büyümüş, polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (34). Takiben aynı bulgulara ek olarak ‘Hipertekozis’ bulgusunu da içeren bir tanım ortaya konmuştur. 1926 yılında hamile kadınların idrarlarından elde edilen gonadotropik ekstrelerinin ratlarda multiple over kistleri oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, overlerdeki morfolojik değişikliklerden anormal salgılanan ön hipofiz hormonlarının sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (Amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardı. Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdi. Bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu iddia etmişlerdi. Böylece bu durumdan etkilenmiş hastaların tanımlanmasında ‘Stein–Leventhal Sendromu’ terimi de kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, Radyoimmunoassay tekniğinin gelişmesiyle birlikte biyokimyasal androjenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler gösterilebilmiş, ilerleyen süreçte de insülin direnci – PKOS ilişkisi ortaya konmuş ve bozukluk, multisistem metabolik - reproduktif bir sendrom olarak kabul edilmiştir (35-37).

TANI

PKOS’un tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. 1990 yılında National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferansı’nda konsensus sağlanan tanı kriterleri kullanılmıştır. Bu tanı kriterleri:

- 1) Kronik oligo-anovulasyon;

2) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi.

İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir.

Ultrasonografide polikistik over görünümü muhtemel bir kriter olarak not edilmiş olsa da bu parametrelerin gerekliliği tartışma konusudur. Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'un en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu tanılamada bazı PKOS'lu hastalarda hiperandrojenemi (kanda artmış androjen seviyeleri) varken klinik hiperandrojenizm (örneğin hirsütizm) bulgusu olmayabilir (Asya ırkındaki PKOS'lu vakalar) ya da hiperandrojenizm varken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir. Bir diğer önemli nokta, bu konferansta oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağına tanımlanmamış olmasıdır. Günümüzde oligo-anovulasyon için kabul edilen kriter yılda altı ya da daha az sayıda adet görmektir.

PKOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayabileceği gibi, her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir. NIH/NICHHD kriterine göre PKOS tanısı alan olguların yaklaşık %70'inde morfolojik olarak polikistik over izlenir. Normal menstrüel siklus öyküsü olan olguların ise %20-30'unda polikistik over görünümü olabilir.

Kan Folikül Stimüle edici Hormon (FSH) seviyesi düşük ya da normaldir. Luteinleştirici Hormon (LH) yüksekliği, LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Olguların yaklaşık yarısında kan Dehidroepiandesteron Sülfat (DHEAS) seviyesi yüksektir. Kan prolaktin düzeyleri %20-30 olguda yüksektir. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm tanı aracı olarak kullanılmaz, ancak sendromun fizyopatolojisinde major rol oynar.

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003'te Rotterdam'da düzenlenen toplantı sonucunda yeni tanı kriterleri belirlenmiştir.

Hiperandrojenemi ile birlikte seyreden diğer durumlar ekarte edildikten sonra bu kriterlerden herhangi ikisinin bulunmasının PKOS tanısı için yeterli olacağı belirtilmiştir (38).

Tablo 1 : NIH/NICHHD PKOS Tanı Kriterleri

1990 NIH/NICHHD Tanı Kriterleri

1. Kronik anovulasyon
 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve diğer kriterlerin dışlanması
-

Tablo 2: Rotterdam PKOS Tanı Kriterleri

Rotterdam ESHRE/ASRM Tanı Kriterleri (2003) *

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

* Tanı için diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra yukarıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin bulunması gerekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Prevelans

Polikistik over sendromu; anovulasyon, amenore, adet düzensizliği ve hirsütizm gibi birçok klinik bulgusu olan, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 6-10'unu etkileyen multisistem metabolik - reproduktif bir bozukluktur. Reproduktif çağda görülen en sık endokrinopatidir. (39)

Famılyal Görüş

Birçok çalışmada kız kardeş ve annesi PKOS olan kadınlarda bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının kız kardeş ve annesinde PKOS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 29 PKOS’lu, 10 PKOS olmayan kadının ailelerinin incelendiği bir çalışmada; PKOS’lu kadınlarin kız kardeşlerinin %66’sında, annelerinin %52’sinde sendromun olduğu ve prevelansın PKOS olmayan kadınlarin ailelerindeki prevelanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (40). Benzer sonuçlar başka çalışmalarla da gösterilmiştir.

PKOS’lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum DHEAS düzeylerinin kontrol grubundaki kadınlarin erkek kardeş ve babalarınıninkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir (41).

zet olarak bu sonuçlar PKOS’lu kadınlarin birinci derece akrabalarında PKOS açısından belirgin bir risk artışının olduğunu ve bu hastalığın genetik temellerinin de olduğunu göstermektedir.

KLİNİK TANIMLAMA

Hirşutizm

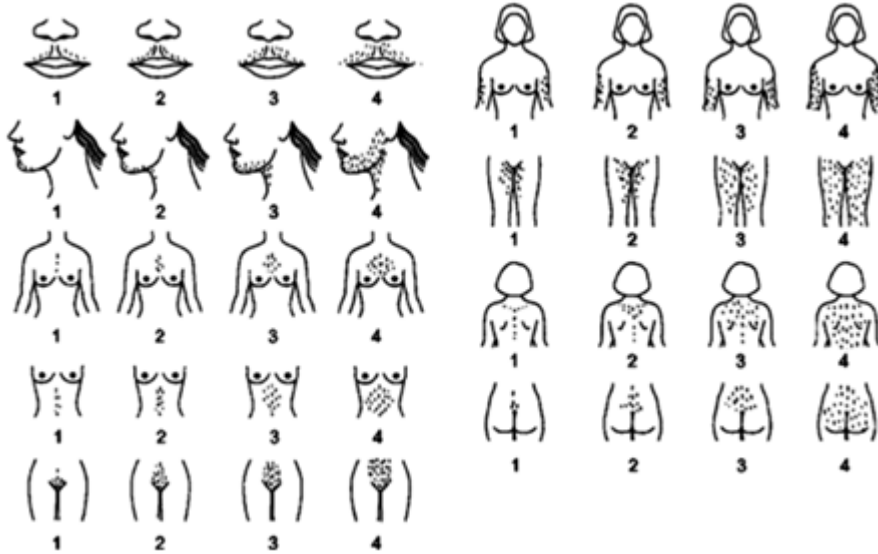
Polikistik over sendromunun en belirgin ve görsel klinik bulgusu hafiften ciddi dereceye kadar değişen düzeylerdeki hirşutizmdir. Hirsutizm, kadınlarda terminal kıllarin erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Genellikle yüz bölgesinde üst dudaklar ve çenede, boyna uzanan tarzda, sırtın alt bölgesinde ve uyluk i yanda tüylenme artışı söz konusudur. Bu tüylenme paterni pubik kıllarin umbilikal bölgeye doğru otta hatta uzanması şeklinde de kendini gösterebilir. Daha ciddi vakalarda ise göğüs bölgesinde kıllanma görülebilir. Seksüel kıllanma bölgesi olmadığı halde bazı vakalarda ekstremite ve karın bölgesinde de kıllanma artışı görülebilir. Hirşutizm PKOS’lu hastaların yaklaşık % 70’inde görülür.

Hirsutizmin belirlenebilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır.

1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (mFGS) şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Bu 9 bölgedeki toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsütizm olarak kabul edilir. Hirsütizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (42).

Hipotiroidizm ve obezite gibi androjen biyoaktivitesini etkileyen durumlarda da Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) seviyesindeki azalma sonucu serbest testosteron artışı nedeniyle kıllanma görülebilir. Ayrıca progresif tüylenme artışından ziyade kısa sürede, kalın, pigmente kılların ortaya çıkması neoplastik androjen üretimini akla getirmelidir.

Şekil 1: Modifiye Ferriman Gallwey Hirsütizm Skalası



Menstrüel Düzensizlik

PKOS'ta menstrüel bozukluk, düzensiz, uzun aralıklarla adet kanaması olması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anovulatuvar kanamalar için tipik olan, premenstrüel semptomların öncülük etmediği 'beklenmeyen, tahmin edilemeyen' kanamalar görülür. Kanama miktarı genellikle

fazla değildir, ancak belirgin endometrial hiperplazi gelişen hastalarda anemi, ortostatik hipotansiyon gelişecek kadar miktar fazla olabilir.

Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır (43).

Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, % 5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (44).

Ovarian Morfoloji ve Polikistik Over

PKOS'ta overler büyümüştür. Çok sayıda periferik yerleşimli antral folikül içerirler ve merkezi stromada bir artış söz konusudur. Bu klasik polikistik over tanımı biraz modifiye edilerek; stromal alan ve foliküler dağılım göz önünde bulundurulmaksızın her bir over için 12 ve üzeri antral folikül görülmesi şeklinde düzenlenmiştir (38). Fazla miktarda antral folikül gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen normal foliküler büyümenin antral evreye kadar olduğu ve midantral evrede arrest olduğu düşünülmektedir (45).

Transforme edici büyüme faktörü beta süperalesinin bir üyesi olan Anti-Mülleryan Hormon (AMH), Küçük antral ve preantral foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından üretilir ve folikül gelişmesini önleyici yönde hareket eder (46, 47). PKOS'lu hastalarda AMH ekspresyonu normal kadınlara göre azalmıştır (48). Paradoksal olarak PKOS'lu hastalarda serum düzeyleri normal kadınlara göre yaklaşık iki, üç kat yüksektir. Bu da muhtemelen PKOS'taki artmış preantral folikül sayısına bağlı olan fazla üretimden kaynaklanmaktadır (49).

1986'da 10 ya da daha fazla, çapları 2 – 10 mm arasında, periferik yerleşimli antral foliküllerle birlikte %25 ve üzerinde merkezi stroma artışı olan overler, 'Polikistik Over' olarak tanımlanmaktaydı. 2004'te ise tanım 'Her bir overde 12'den daha fazla folikül izlenmesi ya da over volümünün 10 mL üzerinde olması' şeklinde

modifiye edildi (50). Bu radyolojik tanımlama tedavi almakta olan hipogonadotropik hipogonadizmdeki spontan ovaryan foliküler aktiviteyi yansıtan ya da ovülasyon indüksiyonunda görülen foliküler stimülasyonu yansıtan ‘Multikistik Over’ görünümü ile karıştırılmamalıdır. Normal ya da hafifçe büyümüş, 6 ya da daha fazla folikül içeren ancak bu foliküllerin periferik yerleşmediği overler; multikistik over olarak tanımlanmaktadır.

Obezite

Obezite, ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olmasıdır. Vücut kitle indeksininin 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak da tanımlanabilir.

İlk çalışmalarda PKOS’lu kadınların yaklaşık % 50 kadarının obez olduğu saptanmış (51). Fakat yakın tarihli çalışmalarda bu insidansın daha yüksek olduğu ve giderek de yükseldiği belirlenmiş. PKOS’lu obezlerde belirgin visceral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezlere göre bel-kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (52). Bu yağ dağılım paterni ‘Android Obezite’ olarak adlandırılır ve diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, diabetes mellitusta ve hiperlipidemide görülebilir. ‘Jinekoid Obezite’de yağ birikimi özellikle kalça ve uyluk bölgesinde olur ve sonuç olarak bunlarda bel-kalça oranı genellikle 1’den küçüktür. Bu iki obezite şeklinin ayırımında bel kalça oranı kullanılmaktadır. Bu oran, 0.85 üzerinde ise android obezite, altında ise jinekoid obezite olarak değerlendirilir (53).

Obezitenin varlığı PKOS’ta görülen klinik özellikleri etkileyen fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum PKOS’tan bağımsız olarak obezite ilişkili insülin direnci ve bunun sonucu olan hiperinsülinemi için de geçerlidir (52).

Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler:

- 1) Periferik aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artması,

2) Karaciğerden SHBG yapımının azalması, ve bunun sonucunda serum serbest östadiol ve testosteron düzeylerinin yükselmesi,

3) Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Akne ve Akantozis Nigrikans

PKOS'lu hastalarda artmış androjen üretimi nedeniyle pilosebace ünitelerin aşırı uyarılması sonucunda yağlı cilt görülebilir. Ancak ne yağlı cilt ne de aşırı androjen üretimi akne ile ilişkili değildir. Dolayısıyla izole bir semptom olan akne PKOS'un bir bulgusu olarak kabul edilmemelidir.

Hiperandrojenemik kadınların % 5 – 50'sinde görülen Akantozis Nigrikans hiperinsülineminin şiddeti ile doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır (54-56). Ense, parmak araları, deri kıvrımları, diz ve dirsek gibi basıya maruz kalan bölgelerde simetrik, koyu, ipeksi plaklar şeklinde görülür (57). Hiperandrojenik ve obez kadınlarda vulva genellikle etkilenmiştir. Akantozis Nigrikans, epidermal hiperkeratoz ve dermal fibroblast proliferasyonu ile meydana gelir. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit artışı ya da melanin pigment birikimine rastlanmaz. Hiperinsülineminin regülasyonu ile birlikte koyu renk giderek açılır.

PATOFİZYOLOJİ

Hipotalamo-hipofizer Etkileşim

PKOS'lu kadınlarda LH'nın frekans ve amplitüdünde, 24 saat ortalama serum konsantrasyonlarında ve Gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıtında artış söz konusudur (58-60). Bu artmış LH salınımı ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kronik östrojen üretiminin, pozitif geribesleme mekanizmasıyla gonadotrop hücrelere direk etki ederek GnRH sensitivitesini güçlendirip indirek etki ile GnRH frekansını arttırarak LH artışına yol açabileceği de düşünülmektedir (58, 61, 62).

Östradiol benzoat ile yapılan In vitro çalışmalarda östrojenin bahsi geçen etkisi gösterilmiştir. Ancak PKOS'lu hastalara uzun dönem uygulanan östronun LH seviyesini bazal değerlerin üzerine çıkaramadığı ve GnRH uyarımlı LH yanıtını arttırmadığı ortaya konmuştur (61). Alternatif olarak PKOS'lu hastalarda östrojenin GnRH salınım frekansını arttırdığı gösterilmiştir (63, 64).

Hiperandrojenizm de PKOS'taki LH artışının sorumlularından biri olarak düşünülmektedir. İn vitro androjen uygulamasının artmış GnRH salınımına neden olduğu gösterilmiştir (65). Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hiperandrojenemik hastalardaki serum LH yüksekliği ve GnRH'ya artmış LH yanıtının, hiperandrojenemi tedavisiyle androjen düzeylerinin düşmesiyle ilişkili olarak normale dönmesi de bunu desteklemiştir (66). Ancak diğer çalışmalarda androjen uygulanması ile LH artışı gösterilememiştir. Kısa süreli androjen infüzyonu gerek PKOS'lu gerek normal kadınlarda bazal LH düzeyini etkilememiştir (67). Yüksek doz androjen infüzyonu ise normal kadınlarda LH seviyelerinde düşüşe neden olmuştur (68, 69).

Yakın tarihli çalışmalarda aşırı androjen üretiminin PKOS'lu hastalarda LH salınım frekansı üzerinde derin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Daha önceden progesteronun tek başına ya da östrojenle kombine olarak verildiğinde hem PKOS'lu hem de normal kadınlarda ortalama serum LH düzeyini düşürdüğü, LH salınım frekanslarını azalttığı gösterilmiştir (70). Fakat LH'nın bu baskılanmasının PKOS olmayan kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan sayısız çalışmada androjen bloke edici ilaç kullanımı ile ön tedavi almış olan PKOS'lu kadınlara midluteal düzeylerde östrojen ve progesteron verilmiş ve LH salınım frekansının normal kadınlardaki düzeylere indiği gözlenmiştir (71). Tüm bu bulgular artmış serum androjen düzeyinin, östrojen ve progesteronun LH salınım frekansı üzerine olan negatif geribesleme etkisini önlediğini göstermektedir.

Hiperinsülineminin, gonadotropin ve dolayısıyla LH salınımı üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak ortaya konamamıştır. İnsülin düşürücü tedavi alan PKOS'lu hastaların bir kısmında ortalama serum androjen ve LH düzeylerinde düşme gözlenirken geri kalan kısmında ise bir değişme saptanmamıştır (52,72-79).

Antiepileptik tedavi alan ya da epileptik bozuklukları olan kadınlarda artmış LH salınım frekansı ve diğer PKOS özellikleri gösterilmiştir (80-84). Yapılan gözlemler sonucunda şaşırtıcı bir şekilde epilepsi ya da antiepileptik ilaç tedavisi (özellikle sodyum valproat) ile PKOS arasında ilişki saptanmıştır. Epileptik nöbetlerle ilişkili uyarıcı nörotransmitterler, GnRH salınımına neden olan hipotalamik çekirdekleri de uyarır. Böylece epileptik aktivite, artmış GnRH aktivitesi ile sonuçlanır ve PKOS'ta artmış LH seviyelerine yol açar (85, 86). Ek olarak, tedavi edilmiş ya da edilmemiş epileptik atakları olan kadınlarda bozulmuş LH sekresyonu, polikistik overler ve hiperandrojenizm rapor edilmiştir. Bu bulgular PKOS ve epilepsi arasındaki olası ilişkiyi güçlendirmektedir (80, 87, 88). Sodyum valproat başta olmak üzere antiepileptik tedavi alanlarda androjen artışı ve polikistik over gelişiminin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

PKOS'ta LH'nin aksine FSH salınımı, normal kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun erken folliküler fazında belirgin olarak düşük tespit edilmektedir (58). Ayrıca bir kısım hastada GnRH uyarımlı FSH yanıtları da azalmıştır (89-91). Azalmış FSH düzeylerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kronik karşılanmamış östrojen alınınının negatif geribesleme etkisinin buna yol açtığı düşünülmektedir (92). 2 hafta boyunca östradiol benzoat tedavisi alan PKOS'lu kadınlar ile yapılan bir çalışma bunu desteklemiştir (61). Ayrıca artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunun FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması da patogeneizde rol oynadığı düşünülen diğer bir mekanizmadır (93).

Teka Hücre Fonksiyonu

Polikistik overde hiperplastik teka hücreleri ile çevrili çok sayıda antral folikül yer alır. Anormal LH salınımı bu teka hücrelerinden aşırı androjen salınımına neden olur. Bununla beraber teka hücrelerinin LH'ya duyarlılığının artmış olması ve lokal ko-gonadotropik faktörlerin de varlığı androjen üretiminin artışına katkı sağlamaktadır. Bu faktörlerden en önemli olanları 'İnsülin' ve 'İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF 1)'dir. Overlerde teka hücrelerinde İnsülin, IGF-1 ve 2 için reseptörler vardır. İn vitro çalışmalarda İnsülin ve IGF-1'in LH uyarımlı androjen

üretimini arttırıcı etkisi gösterilmiştir (94, 95). Ancak bu etkiler in vivo çalışmalarda gösterilememiştir. En son yapılan çalışmalar insülinin, androjen üretimini arttırıcı etkisini inositolglukan ile ilişkili alternatif bir yol üzerinden arttırabileceğini göstermiştir. Son olarak insülin düzenleyici ajanlar ile tedavi edilen PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemideki iyileşme, LH düzeylerini değiştirmeden androjen seviyelerini belirgin olarak düşürmüştür. Bu da insülinin LH aracılı androjen sentezi üzerindeki indirek etkisini göstermektedir.

Granuloza Hücre Fonksiyonu

PKOS'ta ovülatuar başarısızlıktan sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Histomorfomerik çalışmalara göre overyan folikül gelişimi midantral evrede durmuştur ve folikülleri saran granuloza hücreleri dejenerasyonun çeşitli evrelerinde bulunmaktadır. Erken dönem çalışmalarda folikül gelişim bozukluğu aromataz aktivitesinde yetersizlik ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çünkü folikül sıvısında östradiol düzeyleri düşük bulunmuş ve granuloza hücrelerinde aromataz enzim aktivitesi azalmış olarak ölçülmüştür. Fakat takip eden çalışmalarda bu hücrelerde steroidogenezisin yeterli olduğu saptanmıştır (96). PKOS'lu hastalardan elde edilmiş granuloza hücre kültürlerinde FSH ile uyarılma sonucunda normal kadınlara göre daha yüksek östradiol cevabı izlenmiştir. Ancak FSH'a yanıt karakteristik olarak pik östradiol seviyelerini sürdürmemeye şeklindedir ki bu da PKOS'larda suboptimal granuloza hücre fonksiyonunu göstermektedir.

Alternatif olarak PKOS'ta granuloza hücreleri FSH stimülasyonuna karşı aşırı duyarlıdır. PKOS'lu kadınlarda 150 internasyonel ünite (IU) FSH'a olan artmış granuloza hücre yanıtı normal kadınlarda gözlenenin yaklaşık 2 kat daha fazlasıdır. Ancak daha düşük dozlarla rekombinant FSH uyarımına östradiol yanıtı her iki grupta da benzerdir. Bu da polikistik over mikroçevresinde bir aromataz inhibitörü varsayımı olasılığını arttırmaktadır. Hiperandrojenemik PKOS'lu kadınların aromataz substrat bolluğu nedeniyle rekombinant FSH'nın tüm dozlarına normal kadınlardan daha yüksek östradiol yanıtı vermesi beklenmektedir. Çok sayıda folikül uyarılma olasılığı, granuloza hücrelerinin artmış FSH duyarlılığı nedeniyle PKOS'lu

hastalar ovaryen hiperstimülasyon sendromuna yatkınlık gösterir. Dişi primatlar ile yapılan çalışmalarda uygulanan yüksek doz androjenin granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu arttırması androjenin PKOS'lularda granuloza hücresinin FSH'ya duyarlılığını arttırıcı yönde etkisinin olabileceğini akla getirmiştir. Bahsi geçen bu faktörler dışında İnsülin ve IGF'ler de overde kognadotropik etki göstermektedir. PKOS'lu granuloza hücrelerinin insülinle birlikte inkübe edildiği bir çalışmada FSH uyarımlı östradiol salınımının hafifçe arttığı gözlenmiştir (97). Bu çalışmalar sonucunda granuloza hücreleri üzerinde insülinin çok minimal bir etkisi olabileceği düşünülmüştür.

FSH uyarımlı folikül gelişiminde IGF sistemi de yer almaktadır. Hem IGF-1 hem de IGF-2 granuloza hücrelerinin FSH'ya yanıtını arttırmaktadır. PKOS'ta hem FSH hem de IGF-1'e maruz kalan granuloza hücrelerindeki östradiol yanıtı bunlardan her birine ayrı ayrı maruziyet sonucunda ortaya çıkan östradiol yanıtından belirgin olarak daha fazladır. IGF bu etkilerini granuloza hücrelerindeki reseptörleri ile göstermektedir. IGF-2 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ise overdeki bütün bölgelerde gösterilmiş olup en yoğun olarak granuloza hücrelerinde eksprese edilmektedir. İn vitro çalışmalarda insülin ile IGF-2 arasındaki ilişki ortaya konmuş olup İnsülinin hücre içindeki IGF-2 reseptörlerini hücre yüzeyine mobilize ederek IGF-2'nin etkisini arttırıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir (98, 99). Bu gözlem ile uyumlu olarak PKOS'lu over dokusu ile yapılan yakın tarihli çalışmalarda, östrojen yanıtının IGF-2 ve İnsülinle birlikte inkübe edilen granuloza hücrelerinde sadece IGF-2 ile inkübe edilenlerden belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnsülin granuloza hücrelerinin IGF-1'e de yanıtını arttırır ancak bu artış IGF-2'deki kadar belirgin değildir. Özellikle PKOS'ta aşırı insülin üretimi insülin reseptör miktarını azaltıcı yönde etki oluşturur ve bunun sonucunda subselüler yerleşimli IGF-2 reseptörlerinin translokasyonu gerçekleşemez ve granuloza hücreleri kognadotropik etkiden mahrum kalır. PKOS'ta serum IGF-1 seviyeleri artmıştır. IGF'ler İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) ile bağlı halde bulunurlar ve biyoaktiviteleri bu şekilde düzenlenir. PKOS'ta serum IGFBP-1 hiperinsülinemiye bağlı olarak azalmıştır ve bunun sonucunda serbest IGF-1 düzeyi artmıştır. Ek olarak IGFBP'ler over düzeyinde de IGF biyoaktivitesini düzenlemede kritik role sahiptir. Bununla uyumlu olarak PKOS'ta folikül sıvılarında IGFBP-2 ve

IGFBP-4 düzeyleri azalmış olarak tespit edilmiş ayrıca IGFBP-4 proteaz saptanamamıştır. Bu sonuçlar folikül sıvılarında IGFBP-2 ve 4 proteaz düzeyi düşük olan sağlıklı kadınlardan belirgin olarak farklıdır. Bu IGF – IGFBP profilinin folikül sıvısındaki androjen düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı tam olarak açık değildir.

Adrenal Fonksiyon

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50 kadarında adrenal bezin retiküler tabakasının aşırı androjen üretimine işaret eden, artmış serum DHEAS ve 11 beta hidroksiandrostenedion seviyeleri izlenir (100-102). Serum Adrenokotrikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ise normal kadınlar ile benzerdir. Ek olarak serum DHEA ve kortizol düzeyleri de farklı değildir. Bu bulgular adrenal hiperandrojeneminin artmış ACTH duyarlılığı ya da ACTH dışı bir mekanizma ile uyarıldığını desteklemektedir. İnsülin düzeyi normal olanlara göre hiperinsülinemik PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada ACTH uyarımlı serum 17 hidroksiprogesteron ve androstenedion düzeyleri belirgin olarak yüksek olarak bulunmuştur (103). Kortizol ve DHEA yanıtları ise her iki grup arasında benzerdir. Takiben bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda İnsülin infüzyonu esnasında ACTH uygulaması, serum fizyolojik infüzyonu esnasında ACTH uygulamasına göre belirgin olarak yüksek miktarda 17 hidroksiprogesteron ve 17 hidroksipregnenolon yanıtına neden olduğu belirlenmiştir (104). İnsülinin bu aktivitesinin C 17, 20 Liyaz aktivitesini azaltıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca 'Egzajere Adrenarş' teorisinde peripubertal dönemde aşırı adrenarşın PKOS patogenezisinde tetikleyici etken olduğu savunulmaktadır. Egzajere adrenarş teorisine göre PKOS geliştirmeye aday kızlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Adrenarş, adrenal androjen (DHEA ve DHEAS) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiller kıllanma ile karakterize bir evredir.

PKOS'lu olgularda dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan DHEA ve DHEAS, deksametazon süpresyonu ile baskılanır. Oysa deksametazon verilmesini takiben testosteron ve androstenedion seviyeleri, 17-hidroksiprogesteron kadar

baskılanmaz. DHEA ve DHEAS adrenal kaynaklıyken, testosteron ve androstenedion overlerden de sentezlenir. Bu durum adrenal ve overlerin venöz kanından alınan örneklerde de doğrulanmıştır. GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapıldığında artmış overyan 17-hidroksiprogesteron cevabının oluşması, PKOS'lu olgularda artmış p450c17 enzimatik aktivitesine işaret eder. Bu enzimatik hiperfonksiyonun adrenal ve overde beraber mi olduğu veya önce adrenalde olan bu durumun sekonder olarak overde mi devam ettiği konusu açık değildir. Pubertede fizyolojik olarak insülin direnci gelişir; IGF-1 ve IGFBP-1 sekresyonlarında düşüş meydana gelir. Artmış adrenal androjenler periferde ekstraplandüler olarak östrojene dönüşür, bu artan östrojen de pubertede hipofizin endojen GnRH'ya duyarlılığını artırır. Bu da LH'ya bağımlı androjen yapımını artırır. Pubertal insülin direnci hiperandrojenizmin adrenal overe taşınmasına yardım ediyor gibi yorumlanabilir. Sonuçta egzajere adrenarş ve fizyolojik insülin direnci PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Bir kez PKOS tablosu oluşuktan sonra olguların %50'sinde adrenal androjenler yüksek olarak devam eder. PKOS'lu olguların %50'sinde kombine adrenal ve overyan hiperandrojenizm gözlenir ki bu da zona retikularisin hiperfonksiyonuna ve 17,20-liyaz enzim hiperaktivitesine işaret eder.

İnsülin Direnci

PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi söz konusudur ve prevalansı %20 – 40 arasında değişmektedir (52). Artmış insülin direnci sadece artmış DM riski ile ilişkili olmayıp aynı zamanda da artmış lipid anormallikleri başta olmak üzere kötü klinik sonuçlarla da ilişkilidir. İnsülin düzenleyici ilaç kullanımının insülin duyarlılığını arttırdığı, androjen seviyelerini azalttığı, hatta bazı olgularda ovülasyonu yeniden sağladığı gösterilmiş (73-79).

Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin , vücuttaki hemen hemen bütün hücrelerde glukoz alınımını uyarır. İnsülin uyarısına normalden daha düşük

biyolojik yanıt ‘insülin direnci’ olarak tanımlanır. İnsülin direnci söz konusu olduğunda daha fazla insülin salgılanır ve sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar.

İnsüline yanıt olarak glukoz alımının olmaması, geçmişte ‘Sendrom X’ günümüzde ise ‘Metabolik Sendrom’ olarak adlandırılan sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (35).

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef doku direnci, karaciğerdeki klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır. PKOS’taki insülin direncinin fizyopatolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma görünmemektedir (105, 106). Dunaif ve arkadaşları tarafından insülin etkileşiminde bir postreseptör defekt olduğu öne sürülmüştür (107). Bu çalışmada PKOS’lu kadınların yaklaşık %50’sinde fibroblastlarda insülin bağlanmasının ardından azalmış insülin reseptör tirozin otofosforilasyonu gösterilmiştir. PKOS’ta insülin reseptöründe artmış serin fosforilasyonu olur (107-110). Normalde insülin bir kez reseptöre bağlandığında spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptör substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir. Bu sayede yağ doku ve iskelet kasında glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT 4) aracılığıyla hücre içine glukoz girişi sağlanır. İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olunca, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engeller. Serin fosforilasyonu olursa postreseptör etki inhibe olur, böylelikle GLUT-4, glukoz transportunu yapamaz (111-113). Bu durumun genetik defektten kaynaklanabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur.

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayların primer olduğu tartışma konusu olsa da hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen araştırmalar vardır. İnsülin salınımını inhibe eden diazoksit gibi insülin sensitizörleri verildiğinde

androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgilerin rehberliğinde PKOS'taki primer olayın insülin rezistansı olduğu hiperandrojenizmin insülin direncine sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme yol açmaktadır.

1) İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder (114). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (115).

2) İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (116). Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

3) Diğer bir mekanizma ise insülinin SHBG'nin karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır (117). Bunun sonucunda serbest androjenlerin serum miktarı artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, IGFBP-1' in hepatik üretimini azaltır. IGF-1, LH'nın ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirek olarak kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi direk etkiyle stimüle eder (118).

Genetik

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle birlikte ailesel predispozisyon olması kalıtsal bir bozukluk olduğunu kanıtlamaktadır. Etkilenmiş ikizlerle yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları açısından uyum gösterilmesine rağmen polikistik overler ile ilişkili genetik komponent ortaya konamamıştır. Benzer şekilde sayısal ya da yapısal kromozomal anomalilere de rastlanmamıştır. PKOS 'un genetik araştırmalarında bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler içinde stereoid biyosentezinde rol oynayan CYP 17, CYP 11A ve

CYP 21 genleri PKOS'la ilgili olup olmamaları yönünden incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte CYP 11A'nın allelik varyantlarının PKOS'lularda aşırı androjen üretiminde ve hirsütizmde rolü olduğuna dair deliller vardır (119). Bunun aksine CYP 17 ve CYP 21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS'taki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır. Androjen reseptör geni, trinükleotid tekrar sayısı ve androjenik etki arasında ters ilişki olması açısından PKOS'un genetik alt yapısında aday bir gen olarak durmaktadır (120). Ayrıca SHBG allelinde missens ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik esnasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (121).

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması dolayısıyla karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu bölge PKOS için aday bir gen içerebileceğinden önemli bir yere sahip olabilir.

Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday geni araştıran az da olsa çalışma yapılmıştır. PKOS'lu hastaların FSH Beta alt ünitesinde Acc1 polimorfizmi tanımlanmıştır (122). Dopamin GnRH salınımını inhibe ettiğinden dopamin reseptör genindeki değişiklikler PKOS'taki LH sekresyonu artışına katkıda bulunabilir (123). Erken dönemlerdeki tarama çalışmalarında follistatin geninin PKOS'ta aşırı eksprese edildiğini öne sürülmüştür (124). Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH düzeyini azaltarak foliküler arresti açıklayabilir. Bununla birlikte birçok çalışmada follistatin geninin PKOS fenotipi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.

PKOS ile ilgili olabilecek diğer aday genler; leptin, resistin ve TNF-alfa'dır. Ancak son ikisi için bir ilişki ortaya konmamıştır.

PATOFİZYOLOJİK KONSEPT

PKOS'un patogenezinin tam olarak aydınlatılması oldukça zordur. Yine de açıklamaya yardımcı, ilgi çekici görüşler mevcuttur. Aşırı androjen üretiminin temel hadise olduğu düşüncesi oldukça yaygındır. Androjen verilen primatlarla yapılan deneylerde over hacimlerinin ve kapsül kalınlıklarının arttığı, preantral ve antral folikül sayısının çoğaldığı gözlenmiş (125). Bu bulgular 21 hidroksilaz Eksikliği olan polikistik overli hiperandrojenik kadınlar ve uzun dönem androjen tedavisi alan kadından erkeğe transseksüellerde de doğrulanmış. Bu mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. Rhesus maymunlarının granuloza hücrelerindeki androjen reseptörünün mRNA'sı FSH reseptörü ile ko-lokalize olarak saptanmış ve androjen tedavisinin FSH ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (126). PKOS'lu kadınlarda antral foliküllerin granuloza hücrelerindeki reseptörlere artmış FSH bağlanması, aşırı androjene lokal maruziyetin bu bozukluktaki folikül sayı ve boyutundaki artışı tetiklediğini desteklemektedir.

Granuloza hücrelerinde androjen uyarımlı FSH reseptör artışı FSH'ya olan abartılı foliküler yanıtı açıklar ve PKOS'lu hastalardaki gonadotropin stimülasyonuna aşırı yanıt ile ilişkilidir (45). Granuloza hücrelerinin FSH'ya yanıtını güçlendirmek sadece androjenlere özgü değildir çünkü östrojenlerin uzun zamandır FSH reseptörleri üzerinden FSH uyarımlı östradiol üretimini arttırdıkları bilinmektedir. Ratların granuloza hücrelerindeki östradiol ve FSH arasındaki sinerji; FSH reseptör bağlanma kapasitesinin artışı, LH reseptörlerinin indüksiyonu, artmış aromataz aktivitesi ve progesterin sentezi olarak ortaya konmuştur.

PKOS'ta uygunsuz gonadotropin salınımında artmış androjen üretiminin belirgin etkisi vardır. PKOS'ta kritik olay LH frekansında pulsalitenin artışıdır. Bu artış hipotalamik GnRH aktivitesinin artışı anlamına gelmekle beraber mutlaka bu artışın olacağı anlamına gelmez. Yakın zamana kadar bozulmuş GnRH salınımının PKOS'taki kışkırtıcı faktör olduğunu dışlamak oldukça zordu. PKOS'lu kadınlarda antiandrojen tedavi sonrasında verilen fizyolojik dozlardaki östrojen ve progesteron ile LH değerlerinin normal düzeylere inebilmesi, androjenlerin negatif steroid geribesleme üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. En önemlisi bu sonuçlar hiperandrojenizmin artmış LH salınım frekansından sorumlu olduğunu en azından

buna katkı sağladığını göstermiştir. Steroid negatif geribesleme özelliği androjene has bir etkidir çünkü östrojen ve insülinin LH salınım frekansına etkisi gösterilememiştir.

PKOS'ta hiperandrojenizmin primer kaynağı teka hücresidir. Dahası yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınların teka hücrelerinin LH'ya yanıtı normal kadınlara göre artmış olarak gösterilmiştir ki bu da primer defektin teka hücrelerinde olduğunu destekler niteliktedir (114).

Teka hücrelerindeki artmış androjen üretiminin etkilerine rağmen, testesteronun biyoyararlanımı asıl olarak SHBG üretiminden etkilenir. Üretimdeki azalma testosteron biyoyararlanımını arttırarak hiperandrojenizme yol açar. Hiperinsülinemi, aşırı kilo alımı, obezite ve hiperandrojenizm; SHBG konsantrasyonlarını azaltarak çeşitli derecelerde hirsütizme yol açabilir.

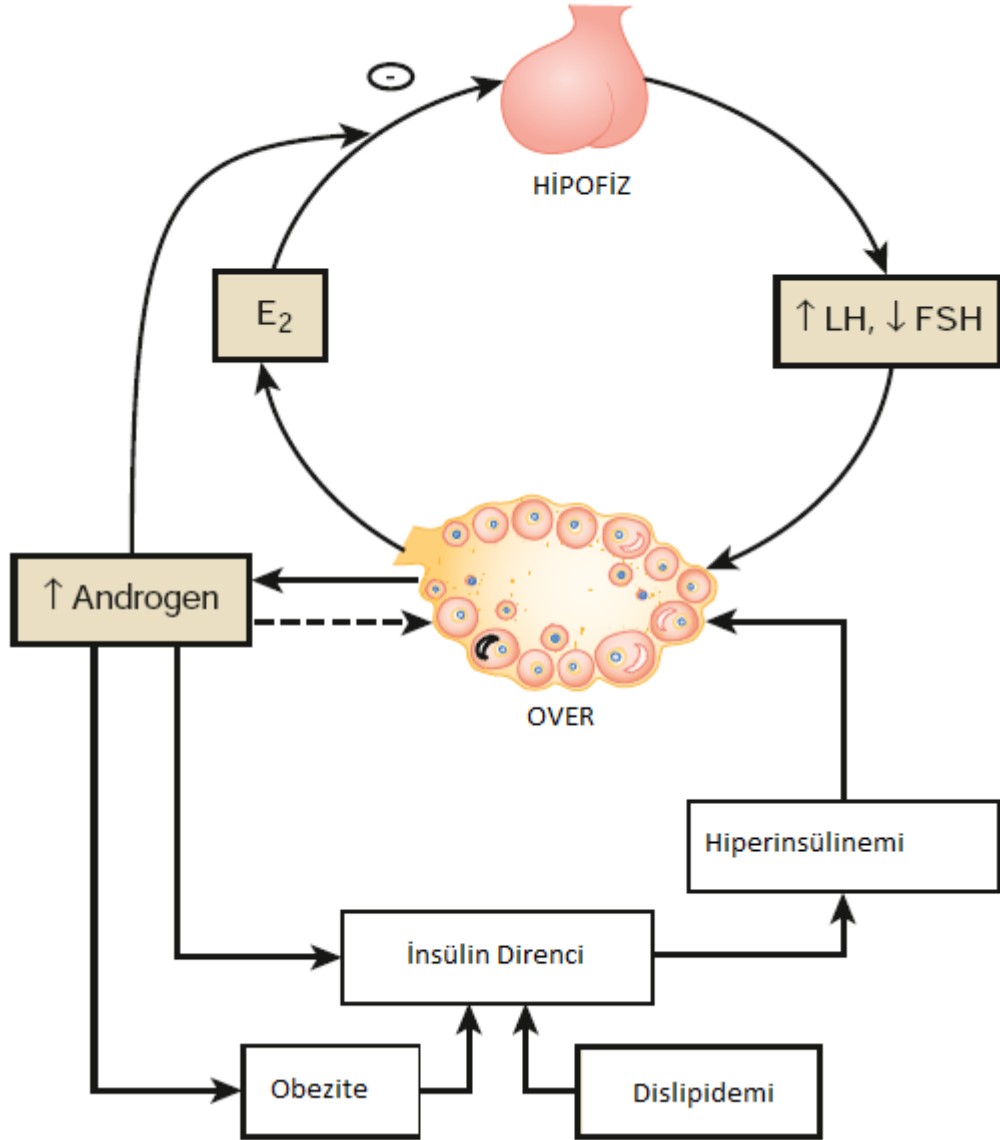
PKOS vakalarının yaklaşık % 50'sinde adrenal androjen üretimi artmıştır. Bu uyumlu bulgunun androjen havuzuna katkısına rağmen adrenal hiperandrojenizmin PKOS'taki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. 21 Hidroksilaz eksikliği olan kadınlarda klinik tablo PKOS'lu kadındaki klinik tablo ile oldukça benzer olabilir. Adrenal hiperaktivitenin puberte ya da hemen öncesinde ortaya çıkması PKOS'un gelişiminde çok önemli bir etkiye sahip olabilir. Pubertedeki steroidogenez artışı DHEA ve DHEAS adı verilen adrenal androjenlerin artışı ile karakterizedir. 8 yaşından önce pubik kıllanması olan yani prematür pubarş olarak adlandırılan kızlarda PKOS riski artmıştır (127). Benzer şekilde bir hipoteze göre pubertede 'Egzajere adrenarş' artmış DHEA ve DHEAS üretimi ile karakterizedir ve anormal androjen maruziyetine neden olarak PKOS gelişimine yol açar. Bu görüşler, PKOS'un kökeninde pubertede ya da hemen öncesinde aşırı androjen maruziyetinin yer aldığı olasılığını ön plana çıkarmaktadır.

PKOS gelişiminde İnsülin direnci ve hiperinsülineminin primer etkileri tam olarak ortaya konamamıştır. İn vitro çalışmalarda, insülinin normal teka hücrelerindeki LH uyarımlı androjen sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Dahası, insülin düzenleyici ilaç tedavisi LH düzeylerini etkilemeden androjen düzeylerini

düşürücü yönde etki etmiştir. İn vitro olarak insülin granuloza hücrelerinde FSH uyarımlı östrojen yanıtını artırır. Gonadotropin sekresyon düzeyinde insülinin LH ve FSH salınımı üzerine kayda değer etkisi yoktur. Tüm bu veriler insülinin PKOS'ta primer olarak over seviyesinde olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hiperinsülinemi, SHBG düzeylerini azaltarak hiperandrojenizme katkıda bulunur. Son olarak PKOS'lu hastaların tümünde görülmediği için insülin direncinin PKOS'taki etyolojik rolü de tam olarak anlaşılamamıştır.

Ortak bir patofizyolojik konsept oluşmamakla birlikte aşırı androjen maruziyetinin bu hastalığın sürdürülmesinde ve patogenezinde büyük bir öneme sahip olduğu açıktır.

Şekil 2: Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti



UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus

PKOS'lu hastalar diabet gelişimi açısından artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış BKO ve birinci derece akrabalarında diabet öyküsü PKOS'ta diabet risk faktörleri arasında sayılabilir (128). PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (128). PKOS'ta tanı almamış diabet sıklığı %10'dur

(128). Bu nedenlerle PKOS tip 2 diabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte ve tüm PKOS hastalarında diabet taraması yapılması önerilmektedir. Polikistik over sendromunda glukoz anormalliklerinin taramasında en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (41).

Dislipidemi

PKOS'taki lipid anormallikleri, total kolesterol, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserit artışı ile karakterizedir (129) Total Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve HDL₂ düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır. Bu lipid profili birçok faktörden bağımsız olarak oluşsa da bu faktörlerin de etkisi hatırı sayılır miktardadır. Daha önceki çalışmalarda obezite ve glukoz toleransının bozulmuş lipid profilleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PKOS'taki aşırı androjenin lipidler üzerindeki etkisi ise daha az ortaya koyulabilmiştir. Bu hastalardaki lipid anormalliklerine predispozisyon yaratan mekanizmaların dışında koroner damarlarda artmış plak gelişim riski vardır.

Kardiyovasküler Hastalık

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve androjenik obezite nedeniyle PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (130). PKOS'lu ve normal kadınlardan oluşan 206 kişilik bir çalışmada PKOS'lu kadınların, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinin kontrol grubundaki kadınlardan belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. PKOS'ta kardiyovasküler hastalığın klinik olarak ortaya konulabilirliği amacıyla PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılmış (131). Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan İntimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmıştır. Ek olarak PKOS grubunda iki kat daha sık aterosklerotik plak belirlenmiştir.

Retrospektif çalışmalarda PKOS'lu hastaların koroner arterlerinde daha sık arteriyel lezyonlara rastlanmış ve myokard enfarktüsü açısından belirgin risk artışı saptanmış.

Kanser

PKOS'lu hastalarda endometriumun kronik karşılanmamış östrojene maruziyeti, bazı hastalarda endometriyal hiperplazi ya da adenokarsinom ile sonuçlanabilir. Ayrıca obezitenin ve hiperinsülineminin de SHBG düzeylerini düşürerek dolayısıyla biyoaktif serbest östradiol düzeylerini yükselterek buna katkısı olmaktadır.

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda artmış risk ortaya konulamamıştır. Fakat bu çalışmaların çoğu olgu seçimi ve tasarım açısından eksiklikler barındırmaktadır.

Kanser ve steroid hormon çalışması bulgularına dayanarak PKOS ile over kanseri arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir (128). Ancak tersine, uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda artmış bir over kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir.

AYIRICI TANI

PKOS için tanısız bir testin olmayışı, anovulasyon ve hiperandrojenizmi içinde barındıran geniş bir klinik spektrumla birliktelik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Bu benzer klinik tablolar fonksiyonel ve neoplastik olmak üzere iki tiptir. Fonksiyonel hastalıklar ovaryan hipertekozis, Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Cushing Hastalığı'dır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal bezlerin androjen salgılayan tümörleri bulunur.

Ovaryan Hipertekozis

Hipertekozis, overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücre adacıklarının yer aldığı nadir görülen proliferatif bir durumdur (132). Teka hücrelerinin tutulumu hafif ve da yaygın olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede yoğun, irileşmiş over görünümüne neden olan yaygın ve yoğun fibroblast büyümesi görülür. İlginç olarak hipertekotik değişimin derecesi hastalığın şiddeti ile orantılı değildir. Hipertekoziste serum LH seviyelerinin genellikle normal sınırlarda olması, hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna karşı aşırı duyarlı olabileceğini gösterir. Ciddi hiperandrojenemiye bağlı olarak bu kadınlarda şiddetli hirsütizm ya da kliteromegali, ses kalınlaşması, erkek tipi vücut yapısı, temporal kellik gibi virilizm bulguları görülür. GnRH analogu verilmesiyle androjen yapımının dramatik olarak azaldığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif kullanımı gibi uzun süreli ovaryan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle artmış insülin düzeyleri nedeniyle belirgin insülin direnci görülür. Ayrıca bu hastalar genelde obezdirler.

Konjenital Adrenal Hiperplazi

KAH'ın alt tipleri arasında klinik olarak PKOS'u en iyi taklit eden 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formudur. KAH'ın bu formunda aşırı 17-hidroksiprogesteron birikimi olur ki düzeyi menstruel siklusun foliküler fazındaki normal değerinden oldukça yüksektir. 17 hidroksiprogesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması, artmış androstenedion, testosteron seviyelerine ve sonuçta hiperandrojenizme yol açar. Klinik görünümün PKOS'tan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsütizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy gibi 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık otozomal resesif kalıtsal özellik gösterir. Kısa boy için açıklayıcı bir neden bilinmemektedir. Morfolojik olarak overlerin PKOS'takine benzer olduğu bildirilmiştir. Over kapsülü genellikle sıkı ve kalındır. Diğer bir KAH formu 11 beta-hidroksilaz eksikliğidir. Bu enzim eksikliği 17 hidroksiprogesteron ve 11-deoksikortizol düzeylerinde artışa neden olarak hafif düzeyde hirsütizme yol açar. Eşlik eden

hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'nın 21-hidroksilaz eksikliği ile seyreden formundan ayırt ettirir.

Cushing Sendromu

Cushing Sendromu'nun klinik görünümü, primer olarak adrenal tümör tarafından üretilen veya artmış ACTH üretimi nedeniyle adrenal bezlerin aşırı kortizol salgılaması sonucunda oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakada, artmış ACTH üretimi hipofizer tümör nedeniyledir. Kliniğe hakim olan bulgular, PKOS kliniğini hatırlatan obezite, hirsütizm, akne ve menstruel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, bufalo hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria ve osteoporoz gibi ilave belirti ve bulgular kortizol aşırı salınımını işaret eder. Dolaşımdaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadiyen ritmin kaybı ve deksametazon supresyon testinde baskılanamayan anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'nın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'taki tipik morfolojik değişiklikler görülmez.

Androjen Üreten Tümörler

Androjen üreten tümörler over veya adrenal kökenli olabilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik durumlarda oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde şiddetli hirsütizm ve virilizasyon bulguları ortaya çıkabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir. Bazen, hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir (133). Semptomların genelde ani başlangıçlı olması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı hastalarda, ovaryan tümörü düşündürülen pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir.

DEĞERLENDİRME

Laboratuvar Değerlendirme

Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron ya da serbest testosteron, DHEAS ve 17 hidroksiprogesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme önerilir. Bunların dolaşımdaki düzeyleri diüurnal ritm gösterdiği için ölçümler sabah saatlerinde yapılmalıdır. Testosteron ve DHEAS ölçümlerinin asıl amacı over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için 200ng/dL ve DHEAS için 7000ng/dL'nin üzerindeki değerler maligniteyi düşündürür. Bu durumda tümör lokalizasyonunu belirlemek için ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerine baş vurulur.

Bazen yüksek androjen düzeyleri aşikar bir overyan lezyonla birlikte olmayabilir ve bulgu olarak bilateral kistik olmayan ovaryan büyüme saptanabilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür.

17 hidroksiprogesteron tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılır. Bazal 17 hidroksiprogesteronun eşik konsantrasyonu, maksimal fiyat-yarar sağlamak için 3ng/mL olarak belirlenmiştir (134). Anovulatuvar kadınlarda herhangi bir zamanda veya düzenli menstruel siklusu olan kadınlarda foliküler fazda alınan kandaki 3ng/mL'nin altındaki değerler KAH'ı ekarte ettirir. Yüksek değerler ise ACTH stimülasyon testiyle daha ileri değerlendirme gerektirir. Bir gece açlığı takiben, 250 mikrogram sentetik ACTH intravenöz olarak enjekte edilir. ACTH enjeksiyonundan önce ve bir saat sonra serum 17 hidroksiprogesteron düzeyleri bakılır ve 10ng/mL'nin üzerindeki bir artış 21 hidroksilaz enzim defektini gösterir.

Cushing sendromlu kadınlar aynı zamanda, PKOS ile benzer kliniğe sahip olabilir. Optimal tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol değeridir. Normal değer, 100 mikrogramdan düşüktür. Anormal değerler artmış kortizol üretimine yol açan mekanizma ve lezyonun lokalizasyonuna yönelik daha ileri testler gerektir.

Bu testler, düşük ve yüksek doz deksametazon süpresyon testleri ile adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı, adrenal adenoma veya ektopik ACTH üretimini belirlemeye yönelik görüntüleme çalışmalarıdır.

Anovulasyona bağlı gelişen oligomenoreyi değerlendirmeye yönelik prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeyleri de bakılmalıdır. PKOS'ta % 20 – 40 hastada kronik östrojen maruziyetinin laktotrop hücreleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülen prolaktin yüksekliği bildirilmiştir (135). Prolaktinoma ve PKOS'un birlikte bulunduğu durumlar nadirdir. Tanıya götüren diğer klinik özellikler genellikle bulunmasına rağmen, tiroid bozuklukları bazen düzensiz adet kanamalarıyla birlikte olabilir.

Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman belirlenemeyebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde LH seviyeleri normal aralıklardadır. Endojen LH seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki bu da, PKOS'lu obez kadınlarda normal LH seviyelerinin nadir olmadığını gösterir (136, 137). Benzer olarak, LH/FSH oranının da tanıda katkısı azdır.

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi görülebilmesi, bu hastalarda glukoz metabolizması ve insülin sekresyonunun incelenme gerekliliğini gündeme getirmiştir. Maalesef, günümüzdeki testlerin insülin direncini belirleyebilirliği sınırlıdır, hassasiyeti yetersizdir veya uygulaması pratik değildir. İnsülin direncini belirlemek için açlık glukoz ve açlık insülin düzeylerine dayanan indeksler tasarlanmıştır. İnsülin direncinin belirlenmesinde altın standart kabul edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği klinik uygulamada pratik değildir. İnsülin direncinin tayininde kullanılacak birtakım belirteçler sunulmuştur. Bununla birlikte, açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı veya diyabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin direncine işaret eder. Özellikle eğer glukoz ölçümleri insülin seviyeleri ile birlikte yapılırsa oral glukoz tolerans testi aynı zamanda değerli bilgi sağlar. İnsülin için güvenilir bir ölçüm gereklidir. PKOS tanısında

insülin direncinin rutin araştırılmasının yeri yoktur. Özellikle yüksek riskli kişilerde insülin direnci araştırılmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede PKOS'lu kadınların overlerinde bilateral büyüme, sayıca artmış periferik yerleşimli kistler ve artmış santral stroma izlenir. Bu ultrasonografik bulgular sendroma özgü olduğundan, ultrason bulguları olan anovulasyonlu ve hiperandrojenemili kadınlarda tanı rahatça konulur. Aslında PKOS olgularının çoğunda sadece klinik semptomlarla tanı konulabilmesi ve polikistik over görünümünün normal kadınlarda da görülebilmesi, tanı için illa ki pelvik ultrason kullanımının gerekli olmadığını gösterir. Bunun dışında kronik östrojen maruziyetinin endometriuma etkisi ultrasonografi ile izlenebilir.

TEDAVİ

Polikistik over sendromunun etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptom ve yakınmaya yöneliktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde kategorize edilebilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar da tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır. Tedavi modalitelerinin yanı sıra uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır.

Hiperandrojenizm Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar overyan steroidogenezisin baskılanması, hedef organdaki androjenik etkilerin giderilmesi ve hiperinsülineminin azaltılması şeklindedir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Ayrıca, başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik ya da kozmetik yöntemlerle birlikte

kullanılmalıdır. Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir. Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Hirşutizm tedavisinde OKS kullanımı etkili bir seçenektir. Tedaviye cevap hirşutizmin şiddeti ile yakından ilişkilidir. OKS'ler overyan steroidogenezisin baskılanmasının yanı sıra SHBG düzeylerinde de artış sağlarlar. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu ilaç grubunda androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) ve 5 α -redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.

Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi

OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli, invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınmazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir. (124). Over diyatermisi gibi cerrahi ovülasyon indüksiyon metodları, PKOS'ta küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin postoperatif yapışıklık gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle sadece klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ve bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. (123). Bir biguanid analogu olan metformin en sık kullanılan ajanlardan biri olup etkisini

esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını arttırır. PKOS'ta metformin tedavisi ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovülasyon oranlarında artma ve klomifen yanıtını arttırıcı etki, klinik çalışmalarla gösterilmiştir (123). Metforminin overde steroidogenezis üzerinde insülin bağımsız olarak direk etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (138). Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovülasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta, ancak gonadotropinlerle beraber kullanıldığında ovülasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır.

Tiazolidindionlar, "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ)"ya bağlanarak insülin duyarlılığını arttırır. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için artık kullanılmamaktadır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış çalışmalar, bu ajanların PKOS'ta hiperandrojenizm ve ovülatuar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (123).

Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 DM riskine yönelik olarak tanı aşamasında oral glikoz tolerans testi uygulanmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır (138). Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleriyle tip 2 diabete ilerleyiş geciktirilebilir ya da önlenir. Gerek tip 2 diabet gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (128). Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite kilo kaybı sağlanmadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir. PKOS'ta uzun dönem sağlık risklerinin önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenebilmesi yönünden yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik

tedavi seçeneklerini değerlendiren geniş ölçekli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

OMENTİN

2003 yılında omentin adlı yeni bir cDNA (AY 549722) tanımlanmış olup insan omental adipoz dokuda spesifik olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir. Protein sekans analizleri sonucunda omentin mRNA'sının 313 aminoasitlik bir proteini kodladığı gösterilmiştir.

2006 yılında omentinin, adipositlerdeki insülin yardımcı glukoz uptake'ini artırdığını gösterilmiştir (139). Dahası, omentinin predominant olarak subkutan değil, visceral adipoz dokuda eksprese edildiği de bulgular arasında yer almaktadır.

Omentin insan serumunda Western Blot yöntemiyle tespit edilir.

Rekombinant omentinin in vitro eklenmesi bazali etkilememiş, ancak insülin uyarımlı glukoz alımını hem subkutan, hem de omental insan adipositlerinde arttırmıştır.

Omentin, insülin varlığında ve yokluğunda Akt fosforilasyonunu arttırmaktadır (139).

Sonuç olarak omentin, omental adipositlerde eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle edebilen yeni bir adipokindir.

Obez ve kilolu insanlara göre zayıf insanlarda omentin plazma düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Ayrıca kadınlarda da erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek plazma düzeyleri saptanmıştır. Plazma omentin düzeyleri VKİ, bel çevresi, Leptin düzeyi ve İnsülin direnci ile ters orantılı olarak korelasyon gösterirken HDL düzeyleri ile doğru orantılı olarak ilişkilidir. Obezitede omentin gen ekspresyonu azalır. Yani özet olarak azalmış omentin düzeyleri, insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir (25).

PKOS'lu hastalarda Omentin düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı kontrol gruplarında hiperinsülinemik durumun plazma omentin düzeylerini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bunlar özellikle kilolu PKOS hastalarındaki azalmış omentin düzeylerini kısmen de olsa açıklamaktadır.

OSTEOPROTEGERİN

Osteoprotegerin, başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup bu ailenin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. OPG'nin 4., 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TNF ilişkili apoptozis indükleyici liganda bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği belirtilmiştir. Proteinin 7. bölgesinde heparin bağlayan bir kısım bulunur. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur.

OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir (141, 142). Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir.

Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, paratiroid hormon, prostaglandin ve fibroblast büyüme faktörü-2 OPG sentezini inhibe eder (143).

OPG, antiinflamatuvar etkilerini duyarlı hücrelerdeki TRAIL'e bağlanarak gösterir. Endotelial hücreler OPG'nin antiapoptotik etkilerinin gösterilebildiği ve böylece kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu rolünün gösterilebildiği bölgelerden biridir. Vasküler sistemdeki antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkisinin PKOS ve komorbiditeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Obezite ve insülin direncinin varlığında dolaşımdaki OPG seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir. Nitekim PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak

gözlenen düşük serum OPG seviyelerinin PKOS'ta özel olarak izlenen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin gelişiminde ve ovaryan dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür.

MALONDİALDEHİT

MDA, lipid peroksidasyonunun doğal bir ürünüdür ve biyolojik sistemlerdeki oksidatif durumu yansıtır. Yüksek MDA düzeylerinin aşırı oksidatif stres, DM, aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144, 145).

Aterosklerotik kalp hastalığı oksidan düzeyleri ile hücrel antioksidan savunma mekanizması arasındaki denge bozukluğu ile ilişkilidir. Artmış oksidatif stres aterosklerotik kalp hastalığı gelişimini kolaylaştırabilmektedir (145).

MDA, aterosklerotik kalp hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılacak bir belirteç olarak düşünülmüştür (146).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Hasta Grubu

Ocak 2011 – Ocak 2012 tarihleri arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (17-38 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan gönüllü kadınlar arasından 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, tetkiklerin yapıldığı dönemde ve son 6 ay içinde oral kontraseptif, anti-androjenler, infertilite tedavisi gibi seks hormon profilini, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olanlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmadı.

Kontrol Grubu

Yukarıda adı geçen hastalıkları olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren menses), klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (17-38 yaş) sağlıklı 33 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı.

Çalışmaya dâhil olan her kişide sigara kullanımı, 1. ve 2. derece akrabalarında DM varlığı, anne-babasinda kardiyovasküler hastalık (tanı konmuş koroner kalp hastalığı, myokard enfarktüsü ya da inme) olup olmadığı sorgulandı. Genel fizik muayene, nabız-tansiyon ölçümleri, VKİ, Bel-kalça oranı hesaplaması, hirsütizm skoru değerlendirmeleri yapıldı.

Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Etik Kurul Karar No: B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/137). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam ESHR/ASRM tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu.

1. Oligo/anovulasyon
2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Tanı; diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, yukarıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin varlığında konuldu.

Oligo-anovulasyon, klinik olarak oligo-amenore (yılda 6'dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe) varlığı ile belirlendi.

Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Hastaların hirsütizm skorları, Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılarak belirlendi. Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsütik olarak kabul edildi.

Polikistik over tanısı, 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³'ün üzerinde olması ile konuldu.

Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan, dışlama kriteri olmayan üreme çağındaki (17-38 yaş) kadınlar çalışma grubuna dahil edildi.

Kontrol grubu, klinik olarak adet düzensizliği ve hirsutizmi bulunmayan, biyokimyasal olarak hiperandrojenizm tespit edilmemiş, yaş ve vücut kitle indeksleri hasta grubu ile uyumlu sağlıklı kadınlardan oluşturuldu.

Dışlama Kriterleri

Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonları ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışma dışında tutuldu.

Böbreküstü bezi veya over kaynaklı androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için DHEAS ve testosteron düzeyine bakıldı. Testosteron düzeyi >300 ng/dl, DHEAS düzeyi >800µg/dl olan olgularda ileri araştırma yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların PRL, Serbest T3, Serbest T4 ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZ ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI

Çalışmada yer alan her bir bireyden erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış adet 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası antekubital venöz kan örnekleri alındı. Örnekler antikoagulan madde içermeyen tüplere aktarıldı. 4000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Epanorf

tüpler içinde çalışma zamanına kadar – 20°C derecede saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bel çevresi; umblikus hizası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça oranları hesaplandı.

İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direncinin belirlenmesinde, HOMA-IR (Homeostasis model assesment), açlık plazma glukoz / açlık plazma insülin oranı kullanıldı. HOMA-IR: [Açlık Plazma İnsülin (mIU/L) x Açlık Plazma Glukozu (mmol/L)/22.5] formülü ile hesaplandı. 2,7 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

Serbest Androjen İndeksinin Hesaplanması

Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan metodlardan biri, ‘serbest androjen indeksi’nin belirlenmesi idi. Serbest androjen indeksi : [Total testosteron (nmol/L) / SHBG(nmol/L)] x100 formülü ile hesaplandı.

Ultrasonografik Değerlendirme

Hastaların ultrasonografik değerlendirmesi kliniğimizde, transvajinal veya transabdominal yolla yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı, 2003 Rotterdam konsensus kararı tanımlamasına göre, en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya en az tek taraflı over volümünün 10 cm^3 ’ün üzerinde olduğunda konuldu.

Kullanılan Cihazlar

- Masa üstü santrifüj (NF 1215, Nüve, Türkiye)
- +4 °C Buzdolabı (Vestel, Türkiye)
- -20 °C Derin dondurucu (Beko, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipet seti (1-10 µL, 10-100 µL, 100-1000 µL)
- Çok kanallı otomatik pipet (30-300 µL) (CLP, ABD)
- ELISA okuyucu (RT-2100C, Rayto, Çin)
- ELISA mikroplate yıkayıcı (RT-3100, Rayto, Çin)
- Otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)
- Otoanalizör (Roche Cobas E411 Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya)
- Otoanalizör (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA)

Kullanılan Sarf Malzemeler

- 10-100 µL, 20-200 µL, 100-1000 µL'lik pipet uçları (CLP, ABD)
- 1.5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (ISOLAB, Almanya)
- Jelli vakumlu düz tüpler (VACUTEST, İtalya)

Kullanılan Kitler

- Human Omentin Elisa Kit (Cusabio, China)
- Human OPG Elisa Kit (Boster, China)

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Biyokimyasal ölçümler, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Birimi'nde ölçüldü.

Analitler

Omentin, Osteoprotegerin, MDA, Glukoz, İnsülin, Total Testosteron, Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL.

Tablo 3: Analitler

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
Glukoz	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000
Trigliserit	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000
Total Kolesterol	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000
HDL Kolesterol	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000
LDL Kolesterol	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000
İnsülin	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche Cobas E411
LH	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche Cobas E411
FSH	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche Cobas E411
Total Testosteron	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche Cobas E411
SHBG	Serum	Kemilüminesans	Immulate 2000
Omentin	Serum	ELISA	Rayto RT-2100C
OPG	Serum	ELISA	Rayto RT-2100C
MDA	Serum	Kolorimetrik	Roche Cobas 6000

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) ile belirtildi. Çalışılan bir çok parametrede normal “Gaussian” dağılım gözlendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

GENEL ÖZELLİKLER

Pamukkale Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya Polikistik Over Sendromu tanısı almış 31 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 33 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 64 idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri tablo 4'te, biyokimyasal özellikleri tablo 5'te gösterildi.

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 31) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n = 33) $\bar{X} \pm SD$	P
Yaş (yıl)	20,96 ± 3,34	26,06 ± 5,52	0,000*
Kilo (kg)	61,19 ± 9,07	64,93 ± 16,12	0,254
Boy (cm)	163,58 ± 5,29	162,33 ± 6,31	0,394
VKİ (kg/m ²)	22,91 ± 3,16	24,63 ± 5,93	0,152
Bel Çevresi (cm)	80,37 ± 14,07	78,03 ± 13,26	0,497
Kalça Çevresi (cm)	99,35 ± 10,11	100,59 ± 12,93	0,644
Bel/Kalça	0,78 ± 0,07	0,77 ± 0,06	0,455
Hirsütizm Skoru	10,74 ± 5,17	3,90 ± 1,77	0,000*

* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0,05)

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel fark saptandı. (p=0,000). VKİ'lerine bakıldığında ise aradaki fark anlamlı değildi (p>0,05).

Grupların bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında, PKOS'lu grupta ortalama bel çevresi 80,37±14,07 cm. iken kontrol grubunda 78,03±13,26 cm. bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Her iki grup arasında kalça çevresi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Bel/kalça oranı, hasta grubunda $0,78\pm0,07$ kontrol grubunda $0,77\pm0,06$ bulundu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skorlarına baktığımızda ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek skorlar saptandı. ($p=0,000$).

RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özellikleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 31) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n = 33) $\bar{X} \pm SD$	P
Glukoz (mg/dL)	$86,77 \pm 11,51$	$80,83 \pm 9,83$	$0,031^*$
İnsülin (mIU/ml)	$11,33 \pm 7,31$	$8,65 \pm 4,66$	$0,089$
HOMA-IR	$2,48 \pm 1,7$	$1,74 \pm 1,00$	$0,040^*$
Glukoz/İnsülin	$9,92 \pm 5,39$	$12,55 \pm 8,09$	$0,130$
Total Kolesterol (mg/dL)	$164,87 \pm 30,92$	$157,57 \pm 35,55$	$0,383$
HDL-Kolesterol (mg/dL)	$57,13 \pm 15,07$	$57,95 \pm 14,15$	$0,824$
LDL-Kolesterol (mg/dL)	$92,83 \pm 28,41$	$86,33 \pm 18,26$	$0,285$
Trigliserit (mg/dL)	$80,51 \pm 38,16$	$82,47 \pm 46,73$	$0,855$
T. Testosteron (ng/ml)	$0,418 \pm 0,186$	$0,299 \pm 0,15$	$0,007^*$
SHBG (nmol/L)	$43,07 \pm 26,01$	$51,95 \pm 22,54$	$0,151$
Serbest Androjen İndeksi (SAİ)	$4,51 \pm 3,69$	$2,25 \pm 1,41$	$0,005^*$
FSH (mIU/mL)	$5,86 \pm 1,47$	$6,89 \pm 2,08$	$0,027^*$
LH (mIU/mL)	$11,33 \pm 4,82$	$5,12 \pm 1,75$	$0,000^*$
LH/FSH	$1,94 \pm 0,71$	$0,762 \pm 0,246$	$0,000^*$

* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0,05$)

PKOS'lu hastaların açlık kan şekeri, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu (sırası ile $86,77 \pm 11,51$ mg/dl, $80,83 \pm 9,83$ mg/dl; $p=0,031$). Hasta grubunda açlık insülin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırası ile $11,33 \pm 7,31$ μ IU/ml, $8,65 \pm 4,66$ μ IU/ml; $p=0,089$).

PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR $2,48 \pm 1,7$ bulunurken, kontrol grubundaki değeri $1,74 \pm 1,00$ idi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksekti ($p=0,040$). İki grup arasında, açlık glukoz/insülin oranı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (hasta grubunda $11,33 \pm 4,82$ mIU/ml, kontrol grubunda $5,12 \pm 1,75$ mIU/ml; $p=0,000$). LH/FSH oranı ortalamasına bakıldığında hasta grubunda bu oran $1,94 \pm 0,71$ iken, kontrol grubunda ise $0,762 \pm 0,246$ olduğu gözlemlendi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,000$).

Total testosteron PKOS'lu grupta $0,418 \pm 0,186$ ng/ml, kontrol grubunda $0,299 \pm 0,15$ ng/ml bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$). SHBG düzeyleri hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı oranda fark tespit edilemedi (hasta grubu $43,07 \pm 26,01$ nmol/L, kontrol grubu $51,95 \pm 22,54$ nmol/L; $p=0,151$).

İki grup arasındaki androjen düzeylerinin karşılaştırılması açısından önemli bir parametre olduğu bilinen serbest androjen indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek olarak saptandı (hasta grubunda $4,51 \pm 3,69$; kontrol grubunda $2,25 \pm 1,41$; $p=0,005$).

PKOS ve hasta grubu arasında Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid seviyeleri açısından istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

OMENTİN, OPG VE MDA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum omentin, OPG ve MDA düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Omentin, OPG ve MDA Düzeylerinin Özellikleri

Parametreler	PKOS Hasta Grubu (n = 31) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n = 33) $\bar{X} \pm SD$	P
Omentin(ng/mL)	219,79 ± 121,38	278,94 ± 215,79	0,179
OPG (pg/mL)	439,61 ± 242,74	557,71 ± 431,27	0,180
MDA (nmol/mL)	1,75 ± 1,17	2,43 ± 2,14	0,119

* : İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0,05)

PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında serum omentin, OPG, ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı (p>0,05).

KORELASYONLAR

MDA düzeyleri ile yaş ($r = 0,356$ $p = 0,004$) ve VKİ ($r = 0,327$ $p = 0,008$) arasında pozitif ilişki saptandı. SAİ ile HOMA-IR ($r = 0,304$ $p = 0,015$) ve LH / FSH oranı ($r = 0,304$ $p = 0,015$) arasında pozitif ilişki saptandı. Trigliserid düzeyleri ile yaş ($r = 0,310$ $p = 0,013$), HOMA-IR ($r = 0,331$ $p = 0,08$) ve VKİ ($r = 0,597$ $p = 0,000$) arasında pozitif ilişki, HDL düzeyleri ($r = - 0,337$ $p = 0,007$) arasında negatif ilişki saptandı. LH / FSH oranı ile yaş ($r = - 0,310$ $p = 0,013$) arasında negatif, SAİ arasında ise pozitif ($r = 0,325$ $p = 0,09$) ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu, üreme çağındaki kadınlarda, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur.

Öncelikle vurgulamak gerekir ki bu araştırmada her ne kadar çalışma ile kontrol grubu arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmuş olsa da her iki grubun üreme çağı sınırlarındaki bir dönemde ait yaş ortalaması göstermesi dolayısıyla yaş farkının sonuçlarımıza önemli bir etkisinin olmayacağı görüşündeyiz.

Bilindiği üzere PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan SAİ, LH / FSH oranı, serum LH düzeyi ve total testosteron düzeyleri genellikle yüksek olarak izlenir. Yine PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin klinik yansıması olan hirsütizm sık olarak görülmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunan modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skoru, LH/FSH oranı, SAİ değerleri ve serum total testosteron düzeyleri ile yukarıda bahsedilen gözlemler doğrulanmaktadır. Ayrıca bu veriler bize araştırmamızdaki PKOS ile sağlıklı kontrol grubun ayrımının doğru yapıldığını düşündürmektedir.

PKOS'lu kadınların, kendi yaş ve ağırlığındaki normal kadınlara göre daha fazla insülin dirençli ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda PKOS'lu grupta açlık kan şekeri, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Hücreler metabolik sürecin bir parçası olarak devamlı serbest radikal ve reaktif oksijen ürünlerini oluştururlar. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak kabul edilen oksidatif stres

artarken azalmış bir antioksidan kapasitesi gözlenmiştir (11,12). PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır (13). Çalışmamızda MDA düzeylerinin VKİ ve yaş ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Fakat önceki literatür bilgilerinin aksine PKOS'lu hastaların MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrollere göre daha düşük saptandı. Bu sonucun çalışmamızda yer alan kontrol grubundaki olguların VKİ'lerinin PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına yani hasta ve kontrol grubunun VKİ açısından eşleştirilmemiş olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

İnsülin direncinin patogeneğinde etkin rol aldıkları bilinen 'adipokinler' olarak adlandırılan grupta yer alan Omentin, PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük düzeylerde saptanmış ve bu durumun hastalığın patogeneğinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür (26-28). Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastaların omentin düzeyleri kontrollere göre düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki Osteoprotegerinin, obezite ve insülin direncinin varlığında dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir (29-31). İnsan damar düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve aterosklerotik lezyonlarda OPG ekspresyonu gösterilmiştir (147). Ancak damarsal yapılardaki işlevsel rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat yakın tarihli çalışmalar OPG'nin endotelial inflamasyonu indüklediğini, (148) endotelial ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyardığını dolayısıyla aterogenezi tetiklediğini göstermektedir (149).

Son günlerde PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizme bağlı olarak serum OPG konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (33). Bununla birlikte OPG ile aterosklerozisin tetikleyicisi olan endotelial hasar arasındaki ilişki PCOS'lu hastalarda henüz tanımlanmamıştır.

PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin PKOS'ta özel olarak izlenen kronik düşük düzey

inflamasyon sürecinin gelişiminde ve ovaryan dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür (32,33). Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastaların OPG düzeyleri kontrollere göre düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Osteoprotegerin ve Omentin'in anlamlı olmasa da PKOS'lu grupta daha azalmış izlenmesinin muhtemel nedeni bu hastalardaki yüksek insülin direncinden dolayı olabilirse de Omentin ve OPG ile diğer parametreler arasında korelasyon izlenmemiştir. Ayrıca daha önce bahsi geçtiği üzere çalışma grubunun VKİ değeri her ne kadar anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha düşük olarak saptanmıştır. Bu veriler bize yine olgu sayısının az olmasının ve VKİ indeksi açısından bir eşleştirmenin yapılmamasının bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Bizim çalışmamızda genel literatür bilgisinden farklı olarak serum oksidatif stres parametreleri, omentin ve osteoprogerin seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ayrıca omentin ve osteoprotegerin düzeylerinin artmış insülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları ile bir ilişkisi de saptanamamıştır. Hasta sayısının nisbeten az olmasının ve olguların VKİ açısından eşleştirilememesinin bu sonuçlar üzerinde bir etkisinin olabileceğini düşünerek uzun süreli, randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S and Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-8.
2. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 657-8.
3. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 361-78.
4. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66-71.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
6. Fenkci IV, Serteser M, Fenkci S, Kose S. Paraoxonase levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2007; 52: 879-83.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
8. Wild RA, Grubb BG, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54:255-9.
9. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 7: CD007506.
10. Villa J, Pratley RE. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep*. 2011; 11: 179-84.
11. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80:123-7.
12. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.

13. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34: 407-13
14. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil Steril* 2010; 94: 1565-74.
15. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 30-41.
16. Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 758656.
17. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 1048-58.
18. Puistola U, Martikainen H, Ronnberg L. Type IV collagenolytic activity in human preovulatory follicular fluid. *Fertil Steril* 1986; 45: 578–80.
19. Tsafiriri A. Ovulation as a tissue remodelling process. Proteolysis and cumulus expansion. *Adv Exp Med Biol* 1995; 377: 121-40.
20. Kruk PA, Uitto VJ, Firth JD, Dedhar S, Auersperg N. Reciprocal interactions between human ovarian surface epithelial cells and adjacent extracellular matrix. *Exp Cell Res* 1994; 215: 97–108.
21. Poretsky L, Clemons J, Bogovich K. Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism* 1992; 41: 903–10.
22. Damario MA, Bogovich K, Liu HC, Rosenwaks Z, Poretsky L. Synergistic effects of insulin-like growth factor-I and human chorionic gonadotropin in the rat ovary. *Metabolism*. 2000; 49(3): 314-20.
23. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548 –6.
24. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732: 96 –102.
25. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655–61.

26. Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung K. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 Aug 24.
27. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeva HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010; 59: 3023-31.
28. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeva HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-8.
29. Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998; 273: 14363–7.
30. Ugur-Altun B, Altun A, Gerenli M, Tugrul A. The relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and serum osteoprotegerin levels in obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 217–22.
31. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Nieszporek T, Wojaczynska-Stanek K, Zak-Golab A & Wiecek A. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity* 2007; 15: 1925–9.
32. Pepene CE, Ilie IR, Marian I, Duncea I. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 61-8.
33. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, San Millán JL. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 225-32.
34. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 28:181-91.
35. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
36. M.Rajkhova, Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*, 2000; 107(1): 11-18
37. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R., Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*, 1998; 317: 329-332

38. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004;19(1):41-47.
39. Barber TM, McCarthy MI, Wass J a H, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2006;65(2):137-45.
40. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrom and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43,1999.
41. Yildiz BO. Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(5):2031-2036.
42. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2010;16(1):51-64.
43. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004;18(5):671-83.
44. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15:24-28.
45. Erickson G.F.: Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., ed. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*, Blackwell: Cambridge, MA; 1992:111-128.
46. Weenen C., Laven J.S., Von Bergh A.R., et al: Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10:77-83.
47. Durlinger A.L., Visser J.A., Themmen A.P.: Regulation of ovarian function: the role of anti-mullerian hormone. *Reproduction* 2002; 124:601-609.
48. Stubbs S.A., Hardy K., Da Silva-Buttkus P., et al: Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5536-5543.
49. Wachs D.S., Coffler M.S., Malcom P.J., et al: Serum anti-mullerian hormone concentrations are not affected by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1871-1874.

50. Rotterdam E.A.-S.P.C.W.G.: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
51. Goldzieher J.W., Green J.A.: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:325-338.
52. Dunaif A., Graf M.: Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83:23-29.
53. Bako a, Morad S, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2005;5(2):115-122.
54. Dunaif A., Graf M., Mandeli J., et al: Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499-507.
55. Flier J.S., Eastman R.C., Minaker K.L., et al: Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985; 34:101-107.
56. Stuart C.A., Peters E.J., Prince M.J., et al: Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986; 35:197-205.
57. Hud Jr. J.A., Cohen J.B., Wagner J.M., et al: Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128:941-944
58. Rebar R., Judd H.L., Yen S.S., et al: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-1329.
59. Baird D., Corker C., Davidson D., et al: Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:798-809.
60. Waldstreicher J., Santoro N.F., Hall J.E., et al: Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165-172.
61. Chang R.J., Mandel F.P., Lu J.K., et al: Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:490-494.

62. Lobo R.A., Granger L., Goebelsmann U., et al: Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:156-158.
63. Elkind-Hirsch K., Ravnikar V., Schiff I., et al: Determinations of endogenous immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:602-607.
64. Karsch F.J., Foster D.L., Bittman E.L., et al: A role for estradiol in enhancing luteinizing hormone pulse frequency during the follicular phase of the estrous cycle of sheep. *Endocrinology* 1983; 113:1333-1339.
65. Melrose P., Gross L.: Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology* 1987; 121:190-199.
66. Barnes R.B., Rosenfield R.L., Ehrmann D.A., et al: Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1328-1333.
67. Dunaif A.: Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:215-221.
68. Spinder T., Spijkstra J.J., van den Tweel J.G., et al: The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:151-157
69. Serafini P., Silva P.D., Paulson R.J., et al: Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1288-1292.
70. Pastor C.L., Griffin-Korf M.L., Aloï J.A., et al: Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:582-590.
71. Eagleson C.A., Gingrich M.B., Pastor C.L., et al: Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4047-4052.
72. Hasegawa I., Murakawa H., Suzuki M., et al: Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71:323-327.

73. Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-623.
74. Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4075-4079
75. Pasquali R., Antenucci D., Casimirri F., et al: Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrhoeic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:173-179.
76. Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D., et al: The effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2767-2774.
77. Pirwany I.R., Yates R.W., Cameron I.T., et al: Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14:2963-2968.
78. Velazquez E., Acosta A., Mendoza S.G.: Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:39-395.
79. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T., et al: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43:647-654.
80. Isojarvi J.I., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J., et al: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-1388.
81. Herzog A.G., Seibel M.M., Schomer D.L., et al: Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43:341-346.
82. Bilo L., Meo R., Nappi C., et al: Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29:612-619.
83. Bauer J., Jarre A., Klingmuller D., et al: Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41:163-167.
84. Murialdo G., Galimberti C.A., Magri F., et al: Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:519-526.

85. Bilo L., Meo R., Valentino R., et al: Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55:705-711.
86. Meo R., Bilo L., Nappi C., et al: Derangement of the hypothalamic GnRH pulse generator in women with epilepsy. *Seizure* 1993; 2:241-252.
87. Bilo L., Meo R., Valentino R., et al: Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2950-2956.
88. Rasgon N.L., Altshuler L.L., Gudeman D., et al: Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:173-178.
89. Barnes R., Rosenfield R.L.: The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110:386-399.
90. Mortimer R.H., Lev-Gur M., Freeman R., et al: Pituitary response to bolus and continuous intravenous infusion of luteinizing hormone-releasing factor in normal women and women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:630-634.
91. Cheung A.P., Chang R.J.: Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: a dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Hum Reprod* 1995; 10:1054-1059.
92. Yen S.S.: The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12:177-207.
93. Weirman M., Rivier J., Wang C.: Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 1989; 124:272-278.
94. Hillier S.G., Yong E.L., Illingworth P.J., et al: Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 75:R1-R6.
95. Magoffin D.A., Weitsman S.R.: Differentiation of ovarian theca-interstitial cells in vitro: regulation of 17 alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression by luteinizing hormone and insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1993; 132:1945-1951.
96. Mason H.D., Willis D.S., Beard R.W., et al: Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1355-1360.

97. Erickson G.F., Magoffin D.A., Garzo V.G., et al: Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal?. *Hum Reprod* 1992; 7:293-299.
98. Wardzala L.J., Simpson I.A., Rechler M.M., et al: Potential mechanism of the stimulatory action of insulin on insulin-like growth factor II binding to the isolated rat adipose cell. Apparent redistribution of receptors cycling between a large intracellular pool and the plasma membrane. *J Biol Chem* 1984; 259:8378-8383.
99. Oka Y., Czech M.P.: The type II insulin-like growth factor receptor is internalized and recycles in the absence of ligand. *J Biol Chem* 1986; 261:9090-9093.
100. Hoffman D.I., Klove K., Lobo R.A.: The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984; 42:76-81.
101. Lobo R.A., Paul W.L., Goebelsmann U.: Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 1981; 57:69-73.
102. Hudson R.W., Lochnan H.A., Danby F.W., et al: 11 beta-hydroxyandrostenedione: a marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 1990; 54:1065-1071.
103. Lanzone A., Fulghesu A.M., Guido M., et al: Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992; 58:296-301.
104. Moghetti P., Castello R., Negri C., et al: Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:881-886.
105. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
106. Shaup D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 147:588-92.
107. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995 ;96:801-10
108. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75:557-583,1992.

109. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subject with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 43:1536-1542,1994. 71
110. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1421-1425,1997.
111. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:5822-5824, 1986.
112. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K, et al. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 265:10226-10231, 1990.
113. Chin JE, Roth RA. Activation of protein kinase C α inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 8:51-58,1994.
114. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983;40:237-41.
115. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
116. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.
117. Nestler JE, Jacobowicz DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
118. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-9.
119. Gharani N., Waterworth D.M., Batty S., et al: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6:397-402.
120. Mifsud A., Ramirez S., Yong E.L.: Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3484-3488.

121. Hogeveen K.N., Cousin P., Pugeat M., et al: Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109:973-981.
122. Tong Y., Liao W.X., Roy A.C., et al: Association of AccI polymorphism in the follicle-stimulating hormone beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74:1233-1236.
123. Conway G.S., Conway E., Walker C., et al: Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51:97-99.
124. Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A., et al: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:8573-8578.
125. Vendola K.A., Zhou J., Adesanya O.O., et al: Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101:2622-2629.
126. Weil S., Vendola K., Zhou J., et al: Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2951-2956.
127. Ibanez L., de Zegher F., Potau N.: Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:558-566.
128. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
129. Wild R.A., Painter P.C., Coulson P.B., et al: Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:946-951.
130. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
131. Guzick D.S., Talbott E.O., Sutton-Tyrrell K., et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229.discussion 1229-1232
132. Culliner A., Shippel S.: Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynecol Br Com* 1949; 56:439-445.

133. Chetkowski R.J., Judd H.L., Jagger P.I., et al: Autonomous cortisol secretion by a lipid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254:2628-2631.
134. Azziz R., Hincapie L.A., Conway-Myers B.A., et al: Screening for 21-hydroxylase (21-OH) deficient non-classic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic (HA) women: a prospective study. Paper presented at the 80th Annual Endocrine Society Meeting. New Orleans 1998.24-27.June
135. Corenblum B., Taylor P.J.: The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38:549-552.
136. Arroyo A., Laughlin G.A., Morales A.J., et al: Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3728-3733.
137. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A., et al: Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2248-2256.
138. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403-407,1983.
139. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC & Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2006 290 1253–1261. (doi:10.1152/ajpendo.00572.2004)
140. Stepan CM, Lazar M a. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002;13(1):18-23.
141. Boyce BF, Xing L. (2007) Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 9:1.
142. Khosla S. (2001) Minireview: the OPG/RANKL/RANK system.
143. Hofbauer LC. (1999) Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 141: 195–210.
144. Slatter DA, Bolton CH and Bailey AJ (2000) The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia* 43,550–557.
145. Jung HH, Choi DH and Lee SH (2004) Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 24,537–542

146. Polidori MC, Savino K, Alunni G, Freddio M, Senin U, Sies H, Stahl W and Mecocci P (2002) Plasma lipophilic antioxidants and malondialdehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity. *Free Radic Biol Med* 32,148–152.
147. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W & Osdoby P. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2001 276 20659–20672. (doi:10. 1074/jbc.M010153200)
148. Zauli G, Corallini F, Bossi F, Fischetti F, Durigutto P, Celeghini C, Tedesco F & Secchiero P. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood* 2007 110 536–543. (doi:10.1182/blood-2007-01-068395)
149. Candido R, Toffoli B, Corallini F, Bernardi S, Zella D, Voltan R, Grill V, Celeghini C & Fabris B. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo. *Journal of Vascular Research* 2010 47 252–261. (doi:10.1159/000257339)
147. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W & Osdoby P. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2001 276 20659–20672. (doi:10. 1074/jbc.M010153200)
147. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W & Osdoby P. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2001 276 20659–20672. (doi:10. 1074/jbc.M010153200)
147. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W & Osdoby P. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2001 276 20659–20672. (doi:10. 1074/jbc.M010153200)