

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI



OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA AİLEDE TİP 2 DİABETES MELLİTUS
ÖYKÜSÜNÜN İNSÜLİN DUYARLILIĞI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Emre Bozkırlı

Ankara/2007

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI



OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA AİLEDE TİP 2 DİABETES MELLİTUS
ÖYKÜSÜNÜN İNSÜLİN DUYARLILIĞI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Emre Bozkırlı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ

Proje No: KA06/269

Ankara/2007

TEŞEKKÜR

Eğitimimi en iyi şekilde tamamlayabilmem için yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a, bu çalışmamın her aşamasında bana yardımcı ve yol gösterici olan Endokrinoloji Bilim Dalı Başkan'ı Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ, Doç Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü ve Doç. Dr. Adnan Gökçel'e, eğitimime olan katkılarından dolayı İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e, meslek hayatımda bana desteklerini esirgemeyen amcam Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı ve yengem Prof. Dr. Füsün Bozkırlı'ya, olguların toplanmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Eda Ertörer, Uzm. Dr. Okan Bakıner ve Uzm. Dr. Bülent Haydardedeoğlu'na, hayatım boyunca sevgilerini yanımda hissettiğim aileme, yaptığım her işte en büyük destekçim olan eşime ve her zaman yüzümün gülmesine sebep olan oğlum Ege'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Uzm. Dr. Emre Bozkırlı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over sendromu	3
2.2. İnsülin Direnci	6
3. HASTALAR ve YÖNTEM	11
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	11
3.2. Çalışma Protokolü	11
3.3. Kullanılan Biyokimyasal Analiz Yöntemleri	12
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	21
7. KAYNAKLAR	22

KISALTMALAR

PKOS: Polikistik over sendromu

DM: Diabetes Mellitus

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

HECT: Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitörü

NIH: National Institutes of Health

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

MS: Metabolik Sendrom

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

VKİ: Vücut kitle indeksi

USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 2.1: Yeniden düzenlenmiş PKOS tanı kriterleri

TABLO 2.2: PKOS ayırıcı tanısı

TABLO 2.3: İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

TABLO 2.4: Farklı gruplarda HECT ile saptanan ortalama M değerleri

TABLO 4.1: Hastaların genel özellikleri (ortalama değerler)

TABLO 4.2: İki grup hasta bulgularının karşılaştırılması

ÖZET

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların %4-8'ini etkileyen, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonla karakterize, sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir. Neden olabildiği fertilitate problemlerine ek olarak; obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birtakım metabolik komplikasyonlar ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci hastalığın iyi bilinen özelliklerindedir. Hastaların yaklaşık %50-60'ında insülin direnci varlığı izlenmiştir. Literatürde obez polikistik over sendromlu hastalarda, ailede tip 2 diabetes mellitus öyküsü varlığının insülin duyarlılığında azalma ile yakın beraberlik gösterdiğini, ve bu hasta grubunda glukoz metabolizma bozukluklarına çok daha sık oranlarda rastlandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada, normal kilolu polikistik over sendromlu hastalarda ailede tip 2 diabetes mellitus öyküsünün insülin direnciyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 19 obez olmayan polikistik over sendromlu hasta seçildi ve hastalar ailede tip 2 diabetes mellitus öyküsü varlığı yönünden iki gruba ayrıldı. Hastalardaki insülin duyarlılığı "Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance" indeksi hesaplamaları ve hiperinsülinemik öglisemik klemp testi kullanılarak araştırıldı. Sonuç olarak, tüm grupta normal popülasyona kıyasla, azalmış insülin duyarlılığı izlenmedi (tüm grup ortalama M değeri: 5.97 ± 1.58). Bunun dışında, her iki grup arasında insülin direnci yönünden anlamlı fark saptanmadı (ortalama M değerleri; ailede diyabet olanlar: 5.41 ± 1.20 , olmayanlar: 6.48 ± 1.77 , $p=0.144$). Ek olarak, klinik bulgular ve hormon profilleri yönünden de iki grup arasında benzer sonuçlar gözlemlendi ($p>0.05$).

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, obez olmayan polikistik over sendromlu hastalarda ailede tip 2 diabetes mellitus öyküsü varlığının, insülin direnci, klinik bulgular ve hormon profillerinde anlamlı değişikliğe yol açmadığını düşündürmektedir. Ancak, bu konu hakkında kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, İnsülin direnci, Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, Tip 2 diabetes mellitus, Aile öyküsü

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome, which is characterized by hyperandrogenism and chronic anovulation, is one of the common endocrine disorders, affecting 4-8% of reproductive-aged women. In addition to causing fertility problems, it is associated with some metabolic complications such as; obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and cardiovascular diseases. Hyperinsulinemia and insulin resistance are well-known features of the disease. Insulin resistance is observed in approximately 50-60% of the patients. In the literature, there are studies reporting; positive family history for type 2 diabetes mellitus in obese polycystic ovary syndrome patients is closely related with a decrease in insulin sensitivity. Also, glucose metabolism disorders are much more frequent in this group of patients.

The aim of this study was to assess the relation with positive family history for type 2 diabetes mellitus and insulin resistance in normal weight polycystic ovary syndrome patients. For this purpose, 19 nonobese patients with polycystic ovary syndrome were chosen. Then the subjects were divided into two groups according to their family history for type 2 diabetes mellitus. Insulin sensitivity was evaluated with “Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance” indices calculations and using a hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. As a result, a decrease in insulin sensitivity was not observed in the whole study group when compared with the normal population (mean M values of the whole group: 5.97 ± 1.58). Also, a significant difference in insulin resistance was not found between two groups (mean M values; with a positive family history for type 2 diabetes mellitus: 5.41 ± 1.20 , without a positive family history: 6.48 ± 1.77 , $p=0.144$). In addition, similar findings were observed in the means of clinical findings and hormone profiles within the two groups.

Results of the study make us think that, a positive family history for type 2 diabetes mellitus does not affect insulin sensitivity, clinical findings and hormone profiles in nonobese polycystic ovary syndrome patients. But further studies with higher number of patients are required for confirmation.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, hyperinsulinemic euglycemic clamp test, Type 2 diabetes mellitus, Family history

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %4-8'ini etkileyen, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonla karakterize, sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir (1-3). Neden olabildiği fertilité problemlerine ek olarak; obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birtakım metabolik komplikasyonlar ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık %5-10'unda tip 2 DM ve %30-40'ında bozulmuş glukoz toleransı (IGT) varlığı gösterilmiştir (5,6).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci hastalığın iyi bilinen özelliklerindedir (7-9). Hastaların yaklaşık %50-60'ında insülin direnci varlığı izlenmiştir (7,10). Bu durum hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynamakla birlikte, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde de önem kazanmıştır (10). Literatürde, obez PKOS hastalarında artmış yağ dokusu zemininde belirgin insülin direnci varlığı açıkça gösterilmiştir (11,12). Ancak obez olmayan PKOS hastalarında insülin direnci varlığını araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır (7,11-14).

Hastaların birinci derece akrabalarında, pankreas beta hücre disfonksiyonuna bağılı olarak gelişen insülin duyarlılığında azalmaya eşlik eden tip 2 DM ve IGT risklerinde artış olduğu bilinmektedir (15-17). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, obez PKOS'lu hastalarda ailede tip 2 DM öyküsü varlığının insülin direnci artışı ile yakın beraberlik gösterdiği ve bu hasta grubunda IGT ve tip 2 DM gibi glukoz metabolizma bozukluklarının çok daha sık oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (18). Literatürde bilgimiz dahilinde, obez olmayan PKOS hastalarında ailede tip 2 DM öyküsünün glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Glukoz metabolizma bozukluklarının ilerleyen dönemlerde yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden komplikasyonlara yol açtığı, yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla net olarak ortaya konulmuştur (19-20). Bu durumun en önemli özelliklerinden biri de erken evrede alınacak önlemlerle olası komplikasyonların engellenmesinin büyük oranda mümkün olabilmesidir (21,22). Bu nedenle risk gruplarının belirlenmesi koruyucu hekimlik yönünden büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, normal kilolu PKOS'lu

hastalarda ailede tip 2 DM öyküsünün insülin direnciyle olan ilişkisinin araştırılması ve bu sayede hastaların glukoz metabolizma bozuklukları yönünden risk durumunun aydınlatılması amaçlanmıştır. Hastalarda insülin direnci düzeyinin değerlendirilmesi, bu konuda altın standart sayılan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) kullanılarak yapılmıştır (23).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.a. Klinik

Polikistik over sendromu; hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1,2). Tüm amenorelerin %30'undan ve tüm anovulatuvar infertiliteelerin yaklaşık olarak %75'inden PKOS sorumludur (2). Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık olarak %20-33'ünde ultrasonografik olarak polikistik overler görülmekle birlikte, bunların ancak %10'unda klinik olarak PKOS tanısı konulur (24,25).

Hastalığın klasik semptom ve bulguları; oligo/amenore, obezite, akne, hirsutizm, alopesi, ve insülin direncinin belirgin olduğu vakalarda görülen akantozis nigrikanstır (1,26). Androjen fazlalığına bağlı oluşan hirsutizm sıklıkla prepubertal veya adolesan dönemde ortaya çıkar. Ancak hastaların bir bölümünde üçüncü dekada kadar görülmeyebilir. Yağlı cilt yapısı, akne ve alopesi androjen fazlalığının sık görülen diğer klinik bulgularıdır. Bazı PKOS'lu kadınlarda, genetik faktörlere bağlı oluşan androjenlere hedef doku duyarlılığındaki değişiklikler nedeniyle androjen fazlalığı bulguları hiç görülmeyebilir (27). İnfertilite sık olarak bu tabloya eşlik edebilirken, virilizasyon seyrek olarak görülür. Puberte genellikle gecikmez. Ancak hastaların %5-10'unda sıklıkla hiperandrojenizm zemininde primer amenore görülebilir (1,26). Hiperandrojenizmin ve insülin direncinin neden olduğu trunkal-abdominal bölgede yağ depolanması nedeniyle PKOS'lu kadınların %35-60'ı obezdir. Bu yağ dağılımı ile birlikte daha yüksek plazma insülin, trigliserid seviyeleri ve düşük HDL seviyeleri dikkat çeker (4,10). Postmenopozal dönemde hipertansiyon, PKOS öyküsü olan kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık olarak üç kat daha sık görülür (4,10). Tüm bu metabolik bozukluklar, obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaktadır (28,29).

2.1.b. Hormonal Değişiklikler

Hastaların büyük bir kesiminde klinik olarak hiperandrojenemiye bağlı bulgular izlenirken, dolaşımdaki androjen düzeylerinin (serbest ve total testosteron) artmış olması beklenir. Serum seks hormonu bağlayıcı globulin azalışına ikincil olarak serbest androjen indeksi de artmıştır (30). Overlerden testosteron salınımında artış olmakla birlikte,

dolaşımdaki androjenlerin asıl önemli kısmı, overler kökenli androstenodionun periferde testosterona dönüşümünden kaynaklanmaktadır (30). Ancak yapılan birçok çalışmada, dolaşımdaki androjen düzeylerinin normal olabileceği gösterilmiştir (26,31,32). Androjen fazlalığı bulgularının dolaşımdaki androjen düzeyleri ile olası uyumsuzluğu, kullanılan ölçüm yöntemlerinin yetersizliklerine ve değişkenliklerine bağlanmaktadır (33,34). Bunun yanında, göz önünde bulundurulmayan diğer androjenlerin etkileri de söz konusu olabilir (35). Serum androjen düzeylerinin normal değerlerinin belirlenmesinde, iyi tanımlanmış kontrol gruplarının bulunmaması, ve mevcut çalışmalarda yaş ve beden kitle indekslerine göre düzeltme yapılmamış olması da bu probleme katkıda bulunmaktadır (36,37).

Normal kadınlarla kıyaslandığında, PKOS'lu kadınlarda erken foliküler fazda ortalama serum LH düzeylerinin yüksek, ortalama FSH düzeylerinin düşük, düşük-normal olduğu bulunmuştur (38,39). Serum LH düzeylerindeki yükseklik, hipofizer LHRH duyarlılığındaki artışın neden olduğu; LH salınım frekansı ve amplitüdündeki artışa bağlıdır (40,41). Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda serum LH düzeylerindeki artışa LH biyoaktivitesinde artış da eşlik etmektedir (40-42). Obez PKOS'lu kadınlarda, normal kilolu PKOS hastalarına kıyasla serum LH düzeylerinde artış izlenmez. Kısaca, LH yüksekliğinin izlendiği anovulatuvar durum vücut yağ içeriğinden bağımsızdır (43).

Anovulatuvar PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak %50'sinde adrenallerden kaynaklanan serum DHEAS düzeyleri 8 µg/mL'ye kadar yükselebilir. Bu hastalardaki adrenal hiperaktivitenin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Adrenal bir tümör şüphesi olmadığı sürece, tanı ve tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacağı için PKOS'lu hastaların rutin takibinde DHEAS ölçümü önerilmemektedir. Serum DHEAS düzeylerinin 8 µg/mL'yi geçtiğinin saptandığı olgularda adrenal görüntüleme yapılması uygundur (44,45).

Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1); 52 kD ağırlığında, glikoprotein yapıda güçlü bir fibrinoliz inhibitörüdür (46). Serumda artmış PAI-1 düzeylerinin tromboza yatkınlık ve anovulatuvar infertilite ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (47-49). Plazma açlık insülin seviyelerindeki artış, PAI-1 düzeylerindeki artışla anlamlı korelasyon göstermektedir (50,51). Yapılan çalışmalar PKOS'lu kadınlarda serum PAI-1 düzeylerinde artış olduğunu ve bu durumun hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden artmış riske katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır (52-54).

2.1.c. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın tanısı, hiperandrojenemiye bağlı tipik klinik bulguların varlığı ile birlikte hormonal bozuklukların ve ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesiyle konulur. Hastalarda tüm bu bulguları birlikte göstermek mümkün olmayabilir. Tanının kesin olarak konulabilmesi için androjen fazlalığı ve ovulatuvar disfonksiyon nedenlerinin tamamının ekarte edilmesi gereklidir. Günümüzde PKOS tanısı temel olarak, 1990 yılında “National Institutes of Health” (NIH) tarafından belirlenen ve 2003 yılında Rotterdam’da yeniden düzenlenen kriterler kullanılarak konulmakla birlikte, tanı kriterlerinin yetersiz olduğu yönünde tartışmalar sürmektedir (Tablo 2.1) (55-58).

Tablo 2.1: Yeniden düzenlenmiş PKOS tanı kriterleri

<p>1990 NIH kriterleri (tanı için iki kriter de gerekli)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovülasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının varlığı ve diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi <p>Yeniden düzenlenmiş 2003 Rotterdam kriterleri (tanı için üç kriterden en az iki tanesi gerekli)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo veya anovülasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının varlığı3. Polikistik overlerin gösterilmesi ve diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu)
--

Ultrasonografi overlerin görüntülenmesi için etkili bir yöntemdir. Polikistik overler genellikle morfolojik olarak büyüktür ve çapları 2-8 mm arasında değişen on veya daha çok sayıda kistik folikülün overin subkapsüler kenarının altında “inci dizesi” şeklinde sıralanmasıyla karakterizedir. Normal popülasyonda kadınların %8-25’inde, oral kontraseptif kullanan kadınların yaklaşık olarak %14’ünde polikistik overlere benzer görünüm saptanır. Bu görünümün saptandığı kadınların ancak %10’luk bir kesimine PKOS tanısı konulabilir (24,25,59).

Ayırıcı tanıda, androjen fazlalığı ve ovulatuvar disfonksiyon ile seyredebilecek durumların tümü ekarte edilmelidir (Tablo 2.2). Bu amaçla, hastaların mutlaka serum

prolaktin, FSH, LH, östradiol ve TSH düzeylerine bakılmalıdır. Nonklasik adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği) tanısının dışlanması amacıyla, bazal 17-hidroksi progesteron düzeyleri görülmelidir. Bazal 17-hidroksi progesteron düzeyinin 2 ng/mL'nin altında saptandığı olgularda nonklasik adrenal hiperplazi tanısından uzaklaşılırken, üstünde saptandığı olgulara kısa ACTH uyarı testi yapılması uygundur (60). Klinik olarak şüphelenilen vakalarda düşük doz deksametazon testi (1 mg), Cushing sendromu ve glukokortikoid rezistansının araştırılması yönünden değerlidir. Ancak glukokortikoid rezistansı düşünülen vakalarda ek olarak serum kortizol ve ACTH düzeyleri ile diurnal ritme bakılması da uygun olacaktır (61).

Tablo 2.2: PKOS ayırıcı tanısı

İdyopatik hirsutizm
Hiperprolaktinemi
Hipotiroidi
Nonklasik adrenal hiperplazi
Over kaynaklı tümörler
Adrenal tümörler
Cushing sendromu
Glukokortikoid rezistansı

2.2. İnsülin Direnci

2.2.a. Tanım

İnsülin; pankreas beta hücrelerinden salgılanan, 51 aminoasitten oluşmuş, peptid yapıda anabolizan bir hormondur (62). İnsülinin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için; pankreas beta hücrelerinde sentez edilip salınması, portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, hormon etkisini gerçekleştirecek bir seri reseptör sonrası olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline normal dışı yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır (63). İnsülin direnci, fizyolojik konsantrasyonlarda üretilen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması durumudur. Klinik olarak; bilinen miktarlardaki

ekzojen veya endojen insüline yanıt olarak, glukozun hücre içine alınımı ve kullanımının normal popülasyondaki düzeylerde gerçekleştirilememesi olarak tanımlanabilir (64).

2.2.b. İnsülin Direnci Tanı Yöntemleri

İnsülin direnci tip 2 diyabetin patogenezindeki majör faktörlerden birisidir. İnsülin direnci olan hastalarda pankreas beta hücre rezervlerinin yeterli olduğu erken dönemlerde görülen tek metabolik bozukluk hiperinsülinemidir. Ancak ilerleyen dönemlerde bu kompensatuar değişiklik yeterli olmamakta, ve hastalarda IGT'den aşikar tip 2 DM'ye kadar değişen düzeylerde glukoz metabolizma bozuklukları izlenebilmektedir (65). Bu nedenle insülin direncinin erken dönemlerde saptanışı klinikte büyük önem taşımaktadır. Günümüzde insülin direncinin gösterilmesi için çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 2.3) (66).

Tablo 2.3: İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glukoz tolerans testi
Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
İnsülin tolerans testi
Açlık insülin düzeyleri
Oral glukoz tolerans testi + insülin düzeyleri ve eğri altındaki alanın hesaplanması
Açlık glukoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar;
Glukoz / insülin oranı
Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)
Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

Bu yöntemler içerisinde HECT, halen altın standard olarak kabul edilen en değerli tanı yöntemidir (23). Ancak yapılışındaki zorluklar nedeniyle pratikte kullanım kazanmamıştır ve bu nedenle günümüzde sadece bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Testin temel prensibi, sabit hızda insülin infüzyonu varlığında, kişiyi öglisemide tutmak için verilen glukoz miktarının hesaplanmasıdır. Yaratılan hiperinsülinemiye bağlı olarak hepatik glukoz çıkışı baskılanır, ve bu sayede verilen glukozun periferik dokularda kullanılabilirliğinin ölçülmesi mümkün olur. Kullanılan glukoz miktarına göre hesaplanan

değere, “M değeri” denilir. Farklı gruplarda görülen ortalama M değerleri Tablo 2.4’de özetlenmiştir (67).

Tablo 2.4: Farklı gruplarda HECT ile saptanan ortalama M değerleri

Normal bireyler	4.7-8.7
Tip 2 DM	2.9
Üremi	3.4
Obezite	3.5
Tip 1 DM	4.3
İleri yaş	5.8
Maraton sporcusu	10
Halterci	10.3

Özel bir hazırlık gerektirmeyişi, kolay ve ucuz olması, eğitimli personele ihtiyaç duyulmaması nedeniyle “Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance” (HOMA-IR indeksi) günlük klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir insülin direnci ölçüm yöntemidir (66,67). $\{ \text{Açlık Glukoz (mmol/L)} \times \text{Açlık İnsülin } (\mu\text{U/mL}) \} / 22.5$ formülü ile hesaplanır. İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir (68-71). İnsülinin pulsatil bir salgı kinetiğine sahip olması, rutin ölçüm yöntemlerinde insülin-proinsülinin birlikte ölçülmesi nedeniyle yanlış yorumlamalara yol açabilmektedir (72,73).

2.2.c. İnsülin Direnci-PKOS İlişkisi

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları ve androjen fazlalığı arasındaki ilişki, ilk defa 1921 yılında Archard ve Thiers tarafından “bıyıklı kadın diyabeti” olarak adlandırdıkları tablonun tanımlanması ile ortaya konulmuştur (74). Uzun yıllar bu konuda araştırmalar yapılmış olmakla birlikte, insülin direnci ve PKOS arasındaki ilişki ilk defa 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından PKOS’lu hastalarda insülin, androstenedion ve testosteron arasındaki korelasyonun gösterilmesiyle tanımlanmıştır (75).

Farklı topluluklarda insülin direnci sıklığı, etnik ve çevresel faktörlere bağlı olarak %10-25 arasında değişkenlik göstermektedir (76). Bu rakam, PKOS’lu hastalarda %50-60’lara kadar çıkabilmektedir (7,10). Metabolik sendromun (MS) patogenezinde temel olarak;

abdominal obezite ve insülin direnci rol oynamaktadır (77). Abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize MS, artmış kardiyovasküler risk ile yakın ilişkilidir (77-80). PKOS hastalarında % 35-50 oranında MS varlığı gösterilmiştir (81).

Günümüzde PKOS patogenezi halen net olarak açıklanabilmiş değildir. Temel olarak üç farklı hipotezle (LH hipotezi, over hipotezi ve insülin hipotezi) hastalığın oluş mekanizması açıklanmaya çalışılmaktadır (82). Son zamanlarda, bu üç mekanizmanın birbirleriyle yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Hastalığın; artmış hipofizer yanıtı ve hipotalamik GnRH aktivitesi sonucunda gelişen LH artışı, overlerin değişik uyarılar karşısında abartılı androjen yanıtı vermesi ve insülin direncinin folikülogenez üzerindeki ortak olumsuz etkileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (82-84).

Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. Ovarian androjen yapımını düzenleyen anahtar enzim ise P450c17'dir. Bu enzimin serin fosforilasyonu enzim aktivitesinde artışa neden olmakta ve bu durum da androjen biyosentezindeki artışla sonuçlanmaktadır (85). Dunaif ve arkadaşları PKOS'lu kadınların cilt fibroblastlarında yaptıkları çalışmada, insülinin reseptöre bağlanmasında problem olmadığını, ancak insülin reseptöründe serin fosforilasyonunda artma ve insülin bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalma ile karakterize bağlanma sonrası bir bozukluk olduğunu göstermişlerdir (86). PKOS'lu kadınlarda serin fosforilasyonunda görülen bozukluk, insülin direnci ve androjen fazlalığının her ikisinden de sorumlu olabilir (87). Yapılan in vitro çalışmalarda, insülinin insan teka hücrelerinde ovarian steroidogenez üzerine direkt uyarıcı etkisi olduğu saptanmıştır (88-90). Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda teka hücre yanıtının normal kadınlara göre çok daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu etkinin IGF reseptörlerinden ziyade, insülin reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (90). Ayrıca, insülin LH'nın preovulatuvar over foliküllerinde etkilerini artırmakta, ve bu da prematür aktivasyon ile erken folikül ölümüne neden olmaktadır (91). Bu durum, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülineminin, ovarian teka hücrelerindeki LH etkilerini arttırarak androjen üretiminde artışa neden olmasıyla açıklanmaktadır (92). Artan androjenler foliküler olgunlaşmayı durdurarak ovülasyonu engellemekte ve sonuç olarak folikül ölümü gerçekleşmektedir (93).

Sonuç olarak insülin direncinin, PKOS tanı kriterlerinden biri olmamasına rağmen, PKOS patogenezindeki rolü yadsınamaz. Geçmişte PKOS tedavisi, semptomların kontrolü için anti-androjenik terapi ve menstruasyonların düzenlenmesi/ovülasyon indüksiyonu yönünden siklik hormon kullanımı şeklinde yapılmaktaydı. İnsülin direncinin patogenezdaki aktif rolünün aydınlatılmasıyla, tedavide insülin sensitize edici ajanların kullanımı gündeme geldi. Günümüzde bu ilaçlar, ispatlanmış metabolik ve jinekolojik faydaları nedeniyle PKOS tedavisinde eşsiz olarak görölmektedir (94,95).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya; 2006-2007 yıllarında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran, çalışma protokolüne uygun PKOS'lu hastalar dahil edildi. Hastalara tanı, 2003 yılında Rotterdam'da yeniden düzenlenen PKOS tanı kriterleri kullanılarak koyuldu (55). Aynı ortak görüş toplantısı önerileri doğrultusunda, Cushing sendromu, nonklasik adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi ve diğer androjen fazlalığına yol açabilecek nedenler dışlandı.

Diyabet ve/veya obezitesi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Diyabet tanısı için; Amerikan Diyabet Birliği'nin 2003 yılındaki kılavuzu esas alınarak, en az iki farklı ölçümde açlık venöz plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması, rastgele ölçülen venöz plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl veya 75 gram glukozla yapılan standart oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması şartı arandı (96). Üzeri değerlerde insülin duyarlılığının anlamlı şekilde azaldığının gösterilmiş olması nedeniyle, obezite sınırı, vücut kitle indeksi (VKİ) > 27 kg/m² olarak kabul edildi (97). Hastaların son üç ay içerisinde, seks hormon metabolizmasına veya insülin biyoaktivitesine etki eden ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Bu tür ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Çalışma Protokolü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu'ndan 11/01/2007 tarihinde KA06/269 proje numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Olguların boy, vücut ağırlığı ve bel çevreleri ölçülüp, VKİ değerleri { vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) } hesaplandı. Vücut ağırlığı ve boy, hafif giysili ve ayakkabılar çıkarılmış olarak, bel çevreleri de iliak krestin en üst noktası ile midaksiller çizgide, kosta kenarının alt bölümü arasındaki orta noktadan ölçüldü. Hastaların daha önce Ferriman ve Gallwey'in tanımladığı şekilde hirsutizm skorlamaları yapıldı (98).

Gönüllü denek bilgilendirme formu okutularak onayları alınan hastalardan, menstruasyonlarının 4-7. günleri arasında FSH, LH, östradiol, serbest testosteron, prolaktin, TSH, DHEAS ve 17-hidroksi progesteron ölçümü için kan örnekleri alındı. Hastalara üç günlük, 300-g karbonhidrat içeren diyet ve 10-14 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-10:00 arasında OGTT uygulandı. 75-g oral glukoz yüklemesinden sonra, 0. dakikada glukoz ve insülin, 120. dakikada glukoz için bir intravenöz kanülle örnekleme yapıldı. Elde edilen değerler kullanılarak, { Açlık Glukoz (mmol/L) x Açlık İnsülin (μ U/mL) } / 22.5 formülü ile HOMA-IR indeksleri hesaplandı. Daha sonra hastalara OGTT'de kullanılan hazırlık protokolü tekrarlanarak DeFronzo tarafından tanımlanan biçimde hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) uygulandı (23). Test sabahı saat 08:00'de hastalara iki ayrı koldan damar yolu açıldı. Bir koldan dekstroz ve insülin üçlü musluk yardımıyla aynı damar yolundan gönderilirken, diğer kol özel bir kol ısıtıcısı içine konuldu. Bu şekilde ısınan ekstremitede kapillerler genişleyeceğinden, arteriyel sistemden venöz sisteme hızlı kan geçişi sağlandı. Bu koldan belli aralıklarla glukoz için kan örnekleme yapılarak, sabit dozda insülin infüzyonu altında hastaları öglisemide tutmak için verilmesi gereken glukoz miktarı (M değerleri) hesaplandı.

Hastalar, anne ve/veya babalarında diyabet öyküsü olup-olmaması yönünden iki gruba ayrıldı. Daha önceden bilinen DM öyküsü olmayan ebeveynlere de, diyabet tanısının atlanmaması için hastalara uygulanan şekilde OGTT yapıldı. Bu kişilerden de OGTT öncesinde, gönüllü denek bilgilendirme formu okutularak onay alındı.

3.3. Kullanılan Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

Çalışma kapsamında hastalardan istenen tetkikler; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Açlık plazma glukoz düzeylerine enzimatik kolorimetrik tayin, açlık insülin düzeylerine mikropartikül enzim immünoassay, serum prolaktin, TSH, FSH, LH, östradiol, DHEAS düzeylerine kemiluminesan mikropartikül immünoassay, 17-hidroksi progesteron ve serbest testosteron düzeylerine enzim immünoassay yöntemleri kullanılarak bakıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “SPSS 11.0 for Windows” programı kullanıldı. Hasta sayısının azlığı nedeniyle non-parametrik testlerden faydalanıldı. İki hasta grubu arasında; niceliksel verilerin (vücut ölçüleri, laboratuvar bulguları, HOMA-IR, M değeri) karşılaştırılması Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerin (menstruasyon düzeni, ovulasyon durumu, hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografi (USG) bulguları) karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Hastalarda hesaplanan HOMA-IR ve M değerlerini bağımsız şekilde etkileyen faktörlerin araştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi, M değerleri-HOMA-IR arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman testi kullanıldı. Saptanan p değerlerinin 0.05’den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 19 hasta dahil edildi. Hastaların grup genelindeki özellikleri (antropometrik ölçümler, erken foliküler evrede hormon profili) Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Bunların haricinde 19 hastanın 2 tanesinde menstruasyon düzensizliği (%10.53), 4 tanesinde anovulatuvar siklus (%21.05), 1 tanesinde hirsutizm (%5.26) ve 4 tanesinde PKOS ile uyumlu USG görünümü (%21.05) saptanmadı. Bir hastada (%5.26) alopesi, 2 hastada (%10.53) akne varlığı izlenirken, hiçbir hastada akantozis nigrikans gözlenmedi.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri (ortalama değerler)

Yaş ± ss (yıl)	22.68 ± 3.07	FSH ± ss (mIU/mL)	4.89 ± 1.14
Boy ± ss (cm)	161 ± 5.64	LH ± ss (mIU/mL)	6.87 ± 4.66
Vücut ağırlığı ± ss (kg)	59.79 ± 8.05	Östradiol ± ss (pg/mL)	40.2 ± 16.46
VKİ ± ss (kg/m ²)	23.06 ± 2.71	Açlık glukoz ± ss (mg/dL)	86.74 ± 7.67
Bel çevresi ± ss (cm)	75.05 ± 7.25	Açlık insülin ± ss (uIU/mL)	9.3 ± 4.59
Hirsutizm skoru ± ss	14.79 ± 3.31	HOMA-IR ± ss	2.00 ± 0.97
S Testosteron ± ss (pg/mL)	2.84 ± 2.01	M değeri ± ss	5.97 ± 1.58

ss: standart sapma

Hastalar ebeveynlerinde DM varlığı yönünden iki gruba ayrıldı. Hastalardan 10 tanesinde anne ve/veya babalarında DM ve bu nedenle oral antidiyabetik kullanım öyküsü mevcuttu. Diğer 9 hastanın anne ve babalarının diyabetik olmadığı, yapılan 75-g oral glukoz yüklemeleri sonrasında ispatlandı. Hastalardan sadece bir tanesinin hem anne, hem de babasında DM öyküsü vardı. Bu hastada yapılan testler sonrasında, HOMA-IR = 3.37, M değeri = 4.85 olarak bulundu. İki grupta elde edilen bulguların karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterilmiştir. İki hasta grubu, yaş ve antropometrik ölçümler yönünden birbirlerine benzerdi (Tablo 4.2). Ailede DM öyküsü olan hastalarda, ortalama plazma açlık glukozu yaklaşık olarak 5 mg/dL daha yüksek bulundu, ancak iki grup ortalama değerleri karşılaştırıldığında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tüm grupta hesaplanan ortalama M değeri 5.97±1.58 olarak bulundu. Ailede DM öyküsü olmayan hasta grubunda bu değer 6.48±1.77 olarak bulunurken, ailede DM öyküsü olanlarda 5.41±1.20 olarak saptandı. İki grup ortalama M değerleri yönünden karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta ölçülen tüm hormon düzeyleri ve hesaplanan HOMA-IR değerleri birbirlerine benzer olarak bulundu. Menstruasyon

düzeni, ovulasyon durumu, hiperandrojenizm bulguları varlığı ve pelvik USG bulguları yönünden her iki hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Tablo 4.2. İki grup hasta bulgularının karşılaştırılması

	Ailede DM öyküsü olmayan, n = 10	Ailede DM öyküsü olan, n = 9	<i>p</i>
Yaş ± ss (yıl)	22.70 ± 3.53	22.67 ± 2.69	Anlamlı değil
VKİ ± ss (kg/m ²)	22.81 ± 2.92	23.33 ± 2.60	Anlamlı değil
Bel çevresi ± ss (cm)	73.90 ± 7.62	76.33 ± 7.04	Anlamlı değil
Hirsutizm skoru ± ss	16.00 ± 2.36	13.44 ± 3.81	Anlamlı değil
Açlık glukoz ± ss (mg/dL)	84.40 ± 7.23	89.33 ± 7.70	Anlamlı değil
Açlık insülin ± ss (uIU/mL)	9.52 ± 5.51	9.06 ± 3.62	Anlamlı değil
HOMA-IR ± ss	1.98 ± 1.11	2.02 ± 0.86	Anlamlı değil
M değeri ± ss	6.48 ± 1.77	5.41 ± 1.20	Anlamlı değil

Tüm hasta grubunda, M değerlerini diğer etkenlerden bağımsız olarak etkileyebilecek faktörlerin araştırılması için varyans analizi yapıldığında, hiçbir faktörün M değerlerini bağımsız olarak etkilemediği görüldü. Aynı test HOMA-IR indeksleri için tekrarlandığında, hiçbir faktörün HOMA-IR değerleri ile ilişkili olmadığı bulundu. Her hasta için hesaplanan HOMA-IR ve M değerlerinin arasındaki olası ilişkinin tanımlanabilmesi için korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçta; HOMA-IR ve M değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r = -0.07, p = 0.78$).

5. TARTIŞMA

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, PKOS'un iyi bilinen özelliklerindedir. Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu hastaların yaklaşık olarak %50-60'ında insülin direnci varlığı gösterilmiştir (7,9,10). Ayrıca obez PKOS'lu hastalarda, normal kilolu PKOS'lu hastalara ve obez ancak PKOS'u olmayan hastalara göre, insülin duyarlılığının daha az olduğu bilinmektedir (7,99,100). Obez PKOS'lu hastalarda azalmış insülin duyarlılığı varlığı açıkça bilinirken, obez olmayan PKOS hastalarında insülin direnci varlığı günümüzde halen tartışılan bir konudur (7,11-14). Bu konuda insülin direncini ölçme yönünden en değerli yöntem olarak kabul edilen HECT ile yapılan çok sayıdaki çalışmadaki en büyük kısıtlılık, testin yapım zorluklarından kaynaklanan hasta sayısı azlığıdır. Günümüze kadar yapılan en büyük çalışmada; Vrbikova ve arkadaşları, 98 hastadan (30 obez, 53 normal kilolu hasta, 15 normal kilolu kontrol) elde ettikleri veriler doğrultusunda, normal kilolu PKOS hastalarında insülin direncinde anlamlı bir artış olmadığını bildirmişlerdir (12). Ülkemizde Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 12 obez olmayan PKOS'lu hasta ve 10 sağlıklı kontrol vakasına HECT uygulanmış, sonuçta hastalarda kontrol vakalarına göre anlamlı derecede insülin direnci artışı gösterilmiştir (14).

Bu çalışmaya, ortalama VKİ değerleri 23.06 ± 2.71 (kg/m^2) olan 19 PKOS'lu hasta dahil edildi. Hastaların tamamının VKİ 27 (kg/m^2)'nin altındaydı. İnsülin direncinin tesbiti yönünden hastaların açlık plazma glukoz-insülin düzeylerine bakılarak ve HECT yapılarak, HOMA-IR ve M değerleri hesaplandı. Benzer özelliklerde sağlıklı kontrol vakalarının olmaması bir dezavantaj olarak görünse de, grup genelinden elde edilen ortalama HOMA-IR (2.00 ± 0.97) ve M değerleri (5.97 ± 1.58), bu değerler için öngörülen normal referans aralıklarında yer almaktaydı. Bu bulgular Vrbikova ve arkadaşlarının bildirdiklerine benzer şekilde, obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direncinde anlamlı bir artış olmadığını savunan görüşleri desteklemektedir. Ancak insülin direncinde artış olmaması, obez olmayan PKOS'lularda insülinin hastalıkla bir ilişkisinin olmadığı anlamına gelmemektedir. Baillargeon ve Nestler, yakın zamanda yaptıkları bir çalışma sonrasında, PKOS'un overlerin insüline karşı hipersensitivitesine bağlı gelişebileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Bu amaçla; normal kilolu, normoinsülinemik ve insülin direnci olmayan 6 PKOS'lu hastaya, insülin sinyal yollarını etkilemeden insülin düzeylerini azaltan diazoksit tedavisi vermişler, ve sonuçta dolaşımdaki androjen düzeylerinde anlamlı

derecede azalma sağlamışlardır. Bu sonuçlar insülin duyarlılığı normal olan PKOS'lu hastalarda bile, insülinin hiperandrojenemiye katkısı olabileceğini göstermiştir (101). Ayrıca, obez olmayan PKOS'lu hastalarda, metformin ve thiazolidinedionlar gibi insülin duyarlılığını artıran ilaçların; dolaşımdaki androjen düzeylerinde azalma ve anovülasyon yönünden belirgin düzelme sağladıkları çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (102-104).

Literatürde PKOS'lu hastaların birinci derecede akrabalarında, pankreas beta hücre disfonksiyonu varlığı, insülin direnci artışı ve bunlara eşlik eden tip 2 DM ve IGT gelişme risklerinde artış olduğu gösterilmiştir (15-17). Bu olaya ters yönden bakıldığında, obez PKOS'lu hastaların ailelerinde tip 2 DM öyküsü varlığının insülin direnci artışı ile yakın beraberlik gösterdiği bildirilmiştir (18). Ehrmann ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada vaka sayısı çok yüksek olmakla birlikte ($n = 408$), hastalarda insülin duyarlılığı HECT ile değil, HOMA-IR, glukoz/insülin oranı ve OGTT'de saptanan glukoz+insülin düzeylerinin eğri altındaki alanlarının hesaplanması yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Literatürde bilimiz dahilinde, obez olmayan PKOS hastalarında ailede tip 2 DM öyküsünün glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bizim çalışmamız dışında bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ailede tip 2 DM öyküsünün insülin direnciyle olan ilişkisinin araştırılması, HOMA-IR indeksleri ve insülin direncinin değerlendirilmesi yönünden altın standart sayılan HECT kullanılarak yapıldı. Bu amaçla ailede DM öyküsü varlığı yönünden iki gruba ayrılan hastalardan elde edilen veriler, iki grup arasında insülin direnci yönünden anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu. İki hasta grubunda ortalama HOMA-IR değerleri birbirlerine çok yakın saptandı (1.98 ± 1.11 ve 2.02 ± 0.86). Beklenildiği gibi, ailede DM öyküsü olmayan hasta grubunda ortalama M değerleri, ailede DM öyküsü olan hasta grubuna kıyasla artmış olarak bulundu (6.48 ± 1.77 ve 5.41 ± 1.20), fakat bu durumun istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği görüldü. Mevcut bulgularımız ailede DM öyküsü varlığının, obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığı üzerinde büyük bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Yaş ve antropometrik ölçümler yönünden birbirine benzer bu iki grup arasında, insülin direnci dışında, klinik bulgular ve hormon profili gibi diğer parametreler yönünden de anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 4.2). Çalışma sonuçları, ailede DM öyküsü varlığının obez olmayan PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında da anlamlı değişikliğe neden olmadığını desteklemektedir.

Yapılan varyans analizi sonrasında, glukozun kullanılabilirliğinin göstergesi olan M değeri ve diğer faktörler arasında bir ilişki saptanamamıştır. Elde edilen sonuç, obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direncinin klinik ve laboratuvar bulgularından bağımsız olduğunu düşündürmekle birlikte, mevcut hasta sayısı bu görüşü netleştirmek için yeterli değildir. Bu hastalarda insülin duyarlılığında görülen değişiklikler, özellikle genetik faktörler gibi diğer etkenlere bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu hastalarda daha geniş kapsamlı olarak yapılacak çalışmalarla, klinik ve laboratuvar bulgular-insülin direnci ilişkisinin daha açık olarak ortaya konması mümkün olabilir.

Normal şartlarda M değeri ve HOMA-IR indeksi arasında negatif bir ilişki söz konusudur. M değeri arttıkça, HOMA-IR indeksinin azalması beklenir. Ancak çalışmamızda HOMA-IR ve M değerleri arasında istatistiki yönden anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir ($r = -0.07$, $p = 0.78$). Bu durumun, HOMA-IR indeksinin klinik kullanımındaki kısıtlamalardan kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. İnsülinin pulsatil bir salgı kinetiğine sahip olması, rutin ölçüm yöntemlerinde insülin-proinsülinin birlikte ölçülmesi nedeniyle, hesaplanan HOMA-IR değerleri, özellikle çalışmamızda olduğu gibi küçük hasta gruplarında yanlış yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle HOMA-IR ile insülin direncinin değerlendirilmesi, çok sayıda hasta ile yapılan büyük çalışmalar için önerilmektedir (72,73).

Rotterdam'da 2003 yılında yapılan PKOS konsensus toplantısında, insülin direncinin tanı için gerekli olmadığı açıkça belirtilmiştir. Aynı toplantıda obez PKOS'lu hastalara mutlaka OGTT yapılması önerilirken, obez olmayan hastalarda insülin direnci değerlendirmesinin gerekliliği konusunun bilinmediği dile getirilmiş, ailesinde DM öyküsü olan hastalar gibi yüksek riskli gruplara yapılabileceği bildirilmiştir (55). Buna karşılık, "American Diabetes Association" Tip 2 DM için majör bir risk faktörü olması nedeniyle, tüm PKOS'lu hastalara OGTT ile diyabet taraması yapılmasını önermektedir (105). Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular, obez olmayan PKOS hastalarının insülin direnci ve DM gelişimi yönünden normal bireylere kıyasla, anlamlı derecede artmış risk altında olmadıklarını düşündürmektedir. Bu görüşün doğruluk payının araştırılması için çok sayıda hasta ve uzun takip süreleriyle planlanacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan çalışmalar PKOS'lu hastalarda normal bireylere oranla bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklara çok daha sık rastlanıldığını göstermektedir (4,10). Tüm bu metabolik bozukluklar PKOS'da, obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaktadır (28,29). Bununla birlikte, sınırlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalarda PKOS öyküsü olan orta yaşlı kadınlarda, artmış akut koroner olay insidansını ispatlayacak kanıtlar saptanamamıştır (4,106). Bu bilgiler ışığında PKOS'lu hastalara, kardiyovasküler olay sayısında artış gösterilememiş olsa da artmış kardiyovasküler risk nedeniyle, erken yaşlardan başlayarak düzenli bir tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmektedir (55,83). Çalışma grubumuzda, obez olmayan PKOS'lu hastalarda anlamlı bir insülin direnci varlığı gösterilememiş olmakla birlikte, bu hastaların da erken dönemde diyetlerinin düzenlenmesi ve egzersiz alışkanlığı kazanmalarının sağlanması uygun olacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Çalışmaya alınan 19 nonobez ($VKI < 27 \text{ kg/m}^2$) PKOS'lu hastada insülin direncinin HOMA-IR ve M değerleri ile incelenmesinin sonucunda, insülin direncinde anlamlı bir artış saptanmadı. Ancak bu durum normal kilolu PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığı ve hastalık patogenezi arasında ilişki olmadığı anlamına gelmemektedir.

2- Ailede DM öyküsü varlığının insülin direnci üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla hastaların iki gruba ayrılmasından sonra yapılan değerlendirmelerde, her iki grubun benzer HOMA-IR ve M değerlerine sahip olduğu görüldü. Ailede DM öyküsü varlığının nonobez PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı düşünüldü.

3- İnsülin direnci haricinde, klinik bulgular ve hormon profilleri yönlerinden de iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma sonuçları ailede DM öyküsü varlığının obez olmayan PKOS'lu hastalarda, klinik ve laboratuvar bulguları üzerinde anlamlı bir etkilerinin olmadığını düşündürmektedir.

4- Hastalarda hesaplanan M değerleri ve incelenen diğer tüm faktörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Elde edilen sonuçlar nonobez PKOS'lu hastalarda insülin direnciyle, klinik ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını işaret etmektedir.

5- Çalışma protokolüne uygun hasta sayısının azlığı ve HECT'in uygulama zorluklarına bağlı olarak hasta sayısının düşük kalması çalışmanın en büyük dezavantajı olarak görünmektedir. Çalışmada elde edilen sonuçların klinikte önem kazanabilmeleri için daha büyük hasta sayılarıyla yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6- Çalışmamızda obez olmayan PKOS'lu hastalarda anlamlı bir insülin direnci varlığı gösterilememiş olsa da, bu hastaların erken dönemde diyetlerinin düzenlenmesi ve egzersiz alışkanlığı kazanmalarının sağlanması uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 16; 322-353, 1995.
- 2- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 83; 3078-3082, 1998.
- 3- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 85; 2434-2438, 2000.
- 4- Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update.* 8; 231-241, 2002.
- 5- Legro R, Kusanman A, Dodson W, 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.* 84; 165-169, 1999.
- 6- Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 22; 141-146, 1999.
- 7- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 38; 1165-1174, 1989.
- 8- Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 78; 1052-1058, 1994.
- 9- Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Heterogeneity in β cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 12; 1897-1901, 1997.
- 10- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 18; 774-800, 1997.
- 11- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 15; 1266-1274, 2000.
- 12- Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 89; 2942-2945, 2004.

- 13- Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JO, Mengel A, Schmitz O, Alberti KG, Moller N. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 77; 1636-1640, 1993.
- 14- Toprak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, Corakci A. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res.* 55; 65-70, 2001.
- 15- Colilla S, Cox NJ, Ehrmann A. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 86; 2027-2031, 2001.
- 16- Benitez R, Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, Calvillan M. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil.* 129; 707-712, 2001.
- 17- Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88; 2031-2036, 2003.
- 18- Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 66-71, 2005.
- 19- DeFronzo RA, Ferrannini MD. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 14; 173-194, 1991.
- 20- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J.* 153; 552-558, 2007.
- 21- Fentress D. Preventing complications. Preventive care and early awareness yield a healthier, less "complicated" life. *Diabetes Forecast.* 60; 39-41, 2007.
- 22- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med.* 346; 393-403, 2002.
- 23- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 237; 214-223, 1979.
- 24- Polson D, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet.* 1; 870-872, 1988.
- 25- Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol.* 37; 127-134, 1992.

- 26- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West J, Jacob HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 10; 2107-2111, 1995.
- 27- Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 21; 347-362, 2000.
- 28- Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15; 821-826, 1995.
- 29- Mather K, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 73; 150-156, 2000.
30. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95; 14956-14960, 1998.
- 31- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 85; 2434-2438, 2000.
- 32- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 57; 755-767, 2002.
- 33- Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 82; 2014-2015, 1997.
- 34- Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril.* 69; 286-292, 1998.
- 35- Rittmaster RS. Androgen conjugates: physiology and clinical significance. *Endocr Rev.* 14; 121-132, 1993.
- 36- Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 71; 671-674, 1999.
- 37- Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol.* 145; 749-755, 2001.
- 38- Kletzky O, Davajan V, Nakamura R, Thorneycroft IH, Mishell DR Jr. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol.* 121; 695-703, 1975.

- 39- Rebar R. Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Semin Reprod Endocrinol.* 2; 223, 1984.
- 40- Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 74; 1053-1061, 1992.
- 41- Hayes F, Taylor A, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* 83; 2343-2349, 1998.
- 42- Calogero A, Macchi M, Montanini V, Mongioi A, Maugeri G, Vicari E, Coniglione F, Sipione C, D'Agata R. Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid release in polycystic ovarian disease after pituitary-ovarian inhibition with an analog of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 64; 980-985, 1987.
- 43- Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 2854-2864, 1996.
- 44- Hoffman D, Klove K, Lobo R. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 42; 76-81, 1980.
- 45- Carmina E, Rosato F, Janni A. Increased DHEAS levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two groups of patients. *J Endocrinol Invest.* 9; 5-9, 1986.
- 46- Francis C, Murder V. Mechanisms of fibrinolysis. In: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T (eds). *Williams Haematology*. McGraw Hill, New York. 1252-1260, 1995.
- 47- Negri M, Sheiban I, Arigliano PL, Tonni S, Montresor G, Carlini S, Manzato F. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptide and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Cardiol.* 72; 397-401, 1993.
- 48- Lemne C, De Faire U. Elevation of plasminogen activator inhibitor 1 in borderline hypertension is linked to concomitant metabolic disturbances. *Eur J Clin Invest.* 26; 692-697, 1996.
- 49- Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 69; 236-241, 1998.
- 50- Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J. Metformin decreases the high PAI capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost.* 57; 326-328, 1987.

- 51- Juhan-Vague C, Roul MC, Allesi JP, Ardisson M, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependent diabetes- relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost.* 61; 370-373, 1989.
- 52- Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 45; 623-629, 1996.
- 53- Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 46; 454-457, 1997.
- 54- Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, Turemen E, Tarkun P. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 51; 467-472, 2004.
- 55- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81; 19-25, 2004.
- 56- Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 781-786, 2006.
- 57- Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 786-789, 2006.
- 58- Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 50; 168-177, 2007.
- 59- Farquhar C, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 34; 67-72, 1994.
- 60- Lobo R, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 132; 989-993, 2000.
- 61- Stratakis C, Karl M, Schulte H, Chrousos GP. Glucocorticosteroid resistance in humans: elucidation of the molecular mechanisms and implications for pathophysiology. *Ann NY Acad Sci.* 746; 362-374, 1994.
- 62- Steiner DF, Cunningham DD, Spiegelman S, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science.* 157; 697-700, 1967.
- 63- Karşıdağ K. İnsulin direnci ve tip 2 diyabet. Cilt 1; 35-38, 2004.
- 64- Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 73; 691-696, 1991.

- 65- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37; 1595-1607, 1988.
- 66- Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 7; 527-534, 2002.
- 67- Bakıner O, Gökçel A, Güvener N. İnsülin direnci tanı yöntemleri (derleme). *Diabet Bilimi*. 6; 238-244, 2006.
- 68- Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, Gingerich R, Goldstein D, Widemeyer HM, Haffner S, Hales CN, Jarett L, Polonsky K, Porte D, Skyler J, Webb G, Gallagher K. American Diabetes Association. Task Force on Standardization of the Insulin Assay (Task Force Report). *Diabetes*. 45; 242-246, 1996.
- 69- Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 23; 171-175, 2000.
- 70- Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 151; 190-198, 2000.
- 71- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin*. 117; 530-533, 2001.
- 72- Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab*. 25; 459-476, 1999.
- 73- Mykkanen L, Haffner S, Hales C, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes*. 46; 1990-1995, 1997.
- 74- Archard C, Thiers J. Le virisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med*. 86; 51, 1921.
- 75- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 50; 113-116, 1980.
- 76- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 30; 1166-1173, 1997.
- 77- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 365; 1415-1428, 2005.
- 78- Cleeman JI. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285; 2486-2497, 2001.

- 79- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 366; 1059–1062, 2005.
- 80- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 288; 2709–2716, 2002.
- 81- Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 50; 205-225, 2007.
- 82- Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet*. 274; 187-197, 2006.
- 83- Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med*. 70; 36-41, 2003.
- 84- Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism*. 53; 358-76, 2004.
- 85- Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92; 10619-10623, 1995.
- 86- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 96; 801-10, 1995.
- 87- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 60; 1-17, 2004.
- 88- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 62; 904-910, 1986.
- 89- Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 81; 302-309, 1996.
- 90- Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 83; 2001-2005, 1998.
- 91- Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod*. 1; 47-53, 1996.
- 92- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 79; 1158-1165, 1994.

- 93- Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 11; 249-260, 1997.
- 94- Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 28; 153-164, 2001.
- 95- Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med.* 50; 140-144, 2004.
- 96- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 26; 5-20, 2003.
- 97- Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 70; 1114-1118, 1990.
- 98- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 21; 1440-1447, 1961.
- 99- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 65; 499-507, 1987.
- 100- Salehi M, Bavo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism.* 53; 358-376, 2004.
- 101- Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 22-24, 2006.
- 102- Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 77; 101-106, 2002.
- 103- Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 82; 893-902, 2004.
- 104- Yilmaz M, Biri A, Karakoç A, Törüner F, Bingöl B, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 28; 1003-1008, 2005.
- 105- American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care.* 25; 21-24, 2002.
- 106- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 24; 302-312, 2003.