

TC.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA
EPİKARDİYAL VE DİĞER VÜCUT YAĞ
KOMPARTMANLARININ
HOMA-İR VE PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ

Aydoğan AYDOĞDU
Tbp. Bnb.

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2010

**TC.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
BAŞKANLIĞI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLGULARINDA
EPİKARDİYAL VE DİĞER VÜCUT YAĞ KOMPARTMANLARININ
HOMA-IR VE PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Aydoğan AYDOĞDU
Tbp. Bnb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI
Gökhan ÜÇKAYA
Doç. Tbp. Alb.**

**ANKARA
2010**

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Polikistik Over Sendromu Olgularında Epikardiyal ve Diğer Vücut Yağ Kompartmanlarının HOMA-IR ve Plazma Adiponektin Düzeyleri ile İlişkisi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nda, Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Alb. Gökhan ÜÇKAYA

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Mustafa KUTLU

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet ÇORAKÇI

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Ömer AZAL

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. M. Emin ÖNDE

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ş. Erol BOLU (Yedek)

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Sait BAĞCI (Yedek)

ONAY:

Tbp.Bnb.Aydoğan AYDOĞDU’nun 11/08/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR

Prof.Tbp.Tümgeneral

GATA Komutanı Bilimsel Yardımcısı

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı tarafından (8030-1238-09/1607/05.10.2009) verilmiş olup, GATA Etik Kurulu'nun izni ile (1491-764-10/1539/27.04.2010) yapılmış ve Temmuz 2010'da tamamlanmıştır.

Bu çalışmada, polikistik over sendromu tanısı alan hastaların epikardiyal ve diğer vücut kompartmanlarındaki yağ dokularının HOMA-IR ve plazma adiponektin düzeyleri ile ilişkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, başta Bilim Dalı Başkanı Sayın Hocam, Prof.Dr. Mustafa KUTLU olmak üzere, Prof.Dr. Ahmet ÇORAKÇI, Prof.Dr. Ömer AZAL, Prof.Dr. Erol BOLU ve Yrd.Doç.Dr. Abdullah TAŞLIPINAR'a ve doktor olmamda emeği geçen, isimlerini sayamadığım fakat şükranla andığım tüm hocalarıma teşekkürlerimi arz ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgisi ve kişiliği ile örnek olan, yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam Doç.Dr. Gökhan ÜÇKAYA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı, Doç.Dr. Oben BAYSAN'a, Dr.Barış BUGAN'a, Dr.Dyt. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ'e, Dr. Fatih YILDIZ'a, Yrd.Doç.Dr. Serkan TAPAN ve Doç.Dr. Cengizhan AÇIKEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince birlikte çalışmaktan zevk duyduğum meslektaşlarım/büyüklerim Doç.Dr. Alper SÖNMEZ, Uzm.Dr. Çoşkun MERİÇ, Uzm.Dr. Mahmut YAZICI, Uzm.Dr. Ferhat DENİZ ve Uzm.Dr. Deniz Engin GÖK'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği ikmal astsubayına, hemşirelerine, personeline ve tüm Endokrinoloji ailesine teşekkür ediyorum, saygılarımı sunuyorum.

Ayrıca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Şebnem AYDOĞDU'ya ve kızlarım Gizem ve Derin'e, bizlere hala destekleri devam eden anne ve babalarımız Olcay-Nadir AYDOĞDU ve Ayşe-Cengiz ALTUN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Uz. Tbp. Bnb. Aydoğan AYDOĞDU

ÖZET

Polikistik Over Sendromu Olgularında Epikardiyal ve Diğer Vücut Yağ Kompartmanlarının HOMA-IR ve Plazma Adiponektin Düzeyleri ile İlişkisi

Polikistik over sendromu (PKOS), oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ve insülin direnci ile seyreden bir hastalıktır. İnsülin direncinin daha çok visseral ve cilt altı yağ dokusu (CAYD) artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) aterosklerotik kalp hastalığı ile yakın ilişki halinde olup PKOS hastalarında önemi henüz ortaya konamamıştır. Bu sebeple PKOS hastalarında EYDK'nın sağlıklı kontrollere nazaran artıp artmadığını, ayrıca tüm vücut yağ dokularının ve plazma adiponektin düzeylerinin EYDK ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

45 PKOS hastası ile yaş ve vücut kitle indeksleri benzer 47 sağlıklı kontrol olgusu yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların kalipper cihazı ile suprailiyak, subskapular, biceps, triceps deri kıvrım kalınlıkları (DKK), mezura ile ön kol çevresi, biyoelektrik empedans cihazı ile vücut yağ dağılımları, ekografi ile EYDK'ları ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR ile hesaplanırken, plazma adiponektin ölçümü için ELİSA radyoimmünassay kullanıldı.

PKOS hastalarında kontrollere göre ortalama EYDK, DKK, HOMA-IR artmışken adiponektin düzeyi azalmış olarak bulundu. Adiponektin ile EYDK arasında korelasyon yokken, HOMA-IR ile EYDK arasında pozitif, adiponektin düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptandı. Logistik regresyon analizinde, trigliserid, HDL-kolesterol düzeyleri, LH/FSH oranı EYDK'nın en güçlü belirleyicisi olurken, HOMA-IR'nin en güçlü belirleyicilerinin ise, tüm vücut yağsız doku, gövde yağsız doku, üst ön kol çevresi ve subskapular DKK olduğu saptandı. Sonuç olarak PKOS hastalarında EYDK ve CAYD'nun artmış olduğunu ve bu dokuların HOMA-IR ile ilişki halinde olduğunu saptamış olmamız, bu hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, epikardiyal yağ doku kalınlığı, HOMA-IR

Destekleyen Kuruluş: Yok

Yazar Adı: Tbp.Bnb. Aydoğan AYDOĞDU

Danışman : Doç.Tbp.Alb. Gökhan ÜÇKAYA

SUMMARY

The Relationship Between Epicardial and Other Body Adipose Tissue Components and Plasma Adiponectin Concentrations In Patients With Polycystic Ovary Syndrome

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized with chronic oligo/unovulations, hyperandrogenism and insulin resistance. Insulin resistance is mostly attributed to visceral and subcutaneous adipose tissue. Epicardial adipose tissue thickness (EATT) is in close relation with atherosclerotic coronary heart disease and its importance in PCOS is not determined yet. Thus, we aimed to clarify EATT in patients with PCOS and compare with healthy matched controls. In addition we searched whole body adipose tissue components and plasma adiponectin levels to clarify their relationship with EATT in patients with PCOS.

Forty five patients with PCOS and 47 healthy controls were enrolled in the study after having their written consents. All subjects' skin fold thickness (SFT) were measured by caliper on abdomen, subscapular, biceps, triceps and upper arm circumference by meter. Whole body adipose tissue components were measured by using nine-line bioelectric impedance method. EATT was determined by echocardiography. Insulin resistance is calculated as HOMA-IR and plasma adiponectin levels were determined with ELISA radioimmunoassay.

Mean EATT, SFT and HOMA-IR levels were significantly higher, while plasma adiponectin concentrations were significantly lower as expected in patients with PCOS than controls. There was no correlation between plasma adiponectin levels and EATT in subjects. HOMA-IR levels were in positive correlation with EATT and negative correlation with plasma adiponectin concentrations. Triglyceride levels, HDL-Cholesterol, LH/FSH ratio were most powerful determinants of EATT in logistic regression modeling. Whole body fat-free mass, trunk fat-free mass, upper arm circumference and subscapular SFT were most powerful determinants of HOMA-IR in logistic regression modeling. In result; EATT and SFT are increased in patients with PCOS in concordance with HOMA-IR level and these findings may reflect the increased risk for atherosclerotic cardiovascular disease in this particular patient group.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, epicardial adipose tissue thickness, HOMA-IR

Supported by : -

Author: Dr. Aydoğan AYDOĞDU

Counselor: Dr. Gökhan ÜÇKAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)	5
Tanım	5
Tarihçe ve Epidemiyoloji	5
Fizyopatoloji	6
1.3a Gonadotropin salınım defektleri	6
1.3b Steroidogenez değişiklikleri	8
1.3c İnsülin salınım ve etki bozuklukları	11
1.3d Genetik faktörler	15
1.4 Klinik Değerlendirme ve Tanı	16
1.4a Kronik Anovülasyon	17
1.4b Hiperandrojenizm	18
1.4c Obezite	19
1.4d İnfertilite	20
1.5 Risk Faktörleri ve Takip	21
1.5a Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet	21
1.5b Kardiyovasküler hastalık	22
1.5c Kanser	24
1.5d Kemik Metabolizması	24
2. ADİPOZ DOKU	26
Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler	26
Vücut Yağ Dağılımını Saptama	26
Sekretuar Bir Organ Olarak Beyaz Adipoz Doku	27
2.3a Adipokinler (Sitokinler)	28
2.3b Kemokinler	29
2.3c Diğer proteinler ve peptidler	29
2.4 Visseral Beyaz Adipoz Doku	30
2.4a Kasta Ektopik Yağ Depolanması	31
2.4b Böbrekte Ektopik Yağ Depolanması	31

2.5 Subkutan Yağ Dokusu	31
2.6 Epikardiyal Yağ Dokusu	32
3. ADİPONEKTİN	36
Adiponektinin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması	36
Adiponektin ve Obezite	38
Adiponektin ve Ateroskleroz	39
Adiponektin-Diyabet-İnsülin Direnci	40
Adiponektin- PKOS	41
GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1 Hastaların ve Gruplarının Seçimi	42
3.2 Kontrol Grubu Seçimi	43
3.3 Çalışma Protokolü ve Testler	43
3.3a Demografik veriler ve örnek toplanması	43
3.3b Biyokimyasal analiz	44
3.3c Obezitenin Değerlendirilmesi	45
3.3d Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü	45
3.4 İstatistiksel Analiz	45
BULGULAR	47
TARTIŞMA	57
SONUÇ ve ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Anti diüretik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin amino transferaz
ApoB	: Apolipoprotein B
AST	: Aspartat amino transferaz
BMD	: Kemik mineral dansitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAYD	: Cilt altı yağ dokusu
CRP	: C- reaktif protein
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotosteron
DKK	: Deri kıvrım kalınlığı
DM	: Diyabetes mellitus
EGF	: Epidermal growth factor
EYDK	: Epikardiyal yağ doku kalınlığı
E2	: Estrodiol
FSH	: Follikül stimülan hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment- insulin resistance
HT	: Hipertansiyon
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
IGF-1	: İnsülin-like growth faktör-1
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: İnsülin direnci
K	: Kolesterol
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KC	: Karaciğer
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

LH	: Luteinizan hormon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MSR	: Makrofaj çöpçü reseptörü
NF-k β	: Nükleer transkripsiyonel faktör-k β
NYHA	: Newyork kalp cemiyeti
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PKOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı protein
SK	: Subkutan (Ciltaltı)
SYA	: Serbest yağ asitleri
TG	: Trigliserid
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1.1	Seks steroid sentezi	9
1.2	PKOS gelişiminde artmış adrenarj	11
1.3	PKOS’da insülin direnci	14
2.1	Yağ dokusundan salınan adipokinler	29
2.2	Epikardiyal yağ dokunun ekokardiyografide görünümü	33

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
3.1. Katılımcı kriterleri	42
3.2. PKOS tanı kriterleri	43
4.1. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait demografik veriler	47
4.2. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait temel biyokimyasal veriler	48
4.3. PKOS'lu olgu ve kontrol grubuna ait hormon değerleri	48
4.4. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait adiponektin düzeyi ile diğer parametrelerin karşılaştırılması	49
4.5. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubunun epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut yağ parametrelerin karşılaştırılması	49
4.6. İnsülin direnci olan/olmayan PKOS olgularının epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut parametrelerinin karşılaştırılmaları	50
4.7. PKOS olup direnci olmayan olgular ile kontrol grubunun epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut yağ parametrelerinin karşılaştırılmaları	51
4.8. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle epikardiyal yağ kalınlığının biyokimyasal parametrelerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	52
4.9. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle epikardiyal yağ kalınlığının vücut parametreleri ile korelasyon ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	53
4.10. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle HOMA-IR ve Adiponektinin vücut parametreleri ile korelasyonları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	54
4.11. PKOS grubunda vücut yağ doku parametrelerinin Backward Lineer Regresyon Analiziyle HOMA-IR düzeyini belirleme katsayıları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	55
4.12. PKOS grubunda biyokimyasal parametrelerin Backward Lineer Regresyon Analiziyle epikardiyal yağ doku kalınlığını belirleme katsayıları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	55

GİRİŞ

PKOS üreme çağındaki bayanların %5-10'unu etkileyen, oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm, infertilite ve polikistik overler ile karakterize, peripubertal dönemden itibaren başlayan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkileyen karmaşık bir hastalıktır (1).

PKOS ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından yedi hastadan oluşan bir seride "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries" başlıklı yazı ile yayınlanan ve amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overlerle karakterize belirtiler topluluğu olarak tanımlanmıştır (2).

Etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış, sık görülen ve karmaşık bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez bozuklukları, insülin salınım ve etki bozuklukları ile birlikte genetik faktörler ön plana çıkmaktadır (14).

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksında bazı bozukluklar tanımlanmıştır. PKOS'lu olgularda izlenen santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler, primer olarak veya periferik hormonal sapmalara sekonder olarak gelişebilir. Hipofizden salınan LH'un, puls frekansında ve amplitüdünde artma söz konusudur ve hipofizin ekzojen GnRH'a duyarlılığı artmıştır (8,16,17).

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik folikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları da daha fazladır. Bu durumun ortaya çıkmasındaki en önemli sebep periferik hormonal değişikliklere sekonder overlerde ortaya çıkan farklılaşmadır. Ancak artmış intraoveryan androjenler de mevcut tablodaki kısır döngünün oluşmasında büyük rol oynamaktadırlar. Polikistik overler ekzojen androjen verilmesini takiben veya adrenal androjen fazlalığında da oluşabilmektedir. Kaynağından bağımsız olarak hiperandrojenizmde intraoveryan androjen fazlalığı olmakta ve anormal folikül matürasyonu ve atreziye eğilim yaratmaktadır (22).

Mevcut tez konusunun temelini oluşturan insülin duyarlılığında azalma meydana gelmesi PKOS'lu olgularda ilk kez 1980 yılında bildirilmiştir (28). PKOS'lu olgularda, patolojik insülin direnci (özellikle çizgili kas, yağ dokusu) ve

pankreas beta hücre disfonksiyonu, hem anovülasyon hem de uzun dönem riskleri açıklayan en temel mekanizmalar olmakla birlikte, insülin direncinin patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. Ne obezite, ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin direncini açıklamakta yeterli değildir (29,30).

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım paterni henüz anlayamamış olmakla birlikte PKOS'un ailevi segregasyonu, kalıtsal olduğuna dair ipuçları vermektedir. Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları bakımından benzerlik gösterilmesine rağmen, ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalar polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (52-54). Benzer şekilde, PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi olduğu gösterilememiştir (55-57).

PKOS'lu hastalarda diyabet gelişme oranı yüksektir. Yaş, VKİ, bel çevresinde artma, yüksek bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü, PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (89). PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (3,24). PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı %10 dur (89). Bu nedenlerle PKOS Tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

Metabolik sendrom varlığında artmış kardiyovasküler risk iyi bilinen bir gerçektir. PKOS tanısı konulduğunda, hastaların bir çoğunda metabolik sendrom kriterlerinin bir kısmı veya tamamı bulunmaktadır. Metabolik sendromun temelinde visseral obezite ve insülin direnci yer almaktadır (91-93). Bu hastalarda insülin direncinin ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülineminin sadece hiperglisemi ile ilgili olmadığı, aynı zamanda bu ikilinin kardiyometabolik olumsuzlukların patofizyolojisinde de rol oynadığı gösterilmiştir (94). Geniş hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada ortalama karotis intima media kalınlığı, yaşları 45'den büyük olan PKOS hastalarında benzer yaş gruplarına göre belirgin yüksek ölçülmüştür (114). PKOS hastalarında anormal endotel fonksiyonu ile testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve bu korelasyon insülin duyarlılığına nazaran daha belirgin olarak ölçülmüştür (116). Özetle, kardiyovasküler hastalık riski PKOS

hastalarında artmış gibi görülmekle birlikte bu konuda uzun süreli ve geniş hasta sayıları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yağ dokusu, normalin üzerinde artışı sonrasında, çeşitli sistemlerde patolojilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Patolojinin ortaya çıktığı en önemli sistem kardiyovasküler sistemdir (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon (HT), vb.) (127).

Yağ dokusu, vücutta belli bir seviyenin üzerine çıkması ile karaciğer, pankreas, kas gibi organlarda da birikmeye başlar. Organların etrafında ve içerisinde biriken (visseral) yağ dokusunun, insülin direnci ile belirgin ilişkisi vardır. Bu dirence sebep olarak lipoliz sonrası serbestleşen yağ asitleri (lipotoksisite) ve bu dokulardan salınan adipokinler suçlanmaktadır. Adipokinler, glukoz ve yağ metabolizması üzerine doğrudan veya dolaylı etkileri ile insülin direncine de neden olabilir (139). Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir adipokindir (200,201). Adiponektin insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (199,217). Düşük adiponektin düzeylerinin, Tip 2 DM ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gösterilmiştir (230,232). Artmış adiposite ve insülin direnci nedeniyle PKOS hastalarında adiponektin düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (226, 227).

Epikardiyal adipoz doku myokard ile visseral epikard arasında, kalp etrafında depolanan visseral yağ dokusudur (158). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmadan elde edilen veriler epikardiyal adipoz dokunun kardiyak risk belirteci olabileceğini ve metabolik risk profilinde aktif olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (177,190-192). Epikardiyal yağ dokusu subepikardiyal koroner arterlerin etrafında yer almaktadır. Metabolik ve patofizyolojik etkisi araştırılırken koroner arter hastalığı oluşumuna katkı sağladığı anlaşılmıştır (193). Chaowalit ve arkadaşları epikardiyal yağ doku kalınlığı ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (194).

Oluşan metabolik değişikliklerin birçoğu visseral yağ doku artışına bağlanmış olmakla birlikte, Abate (165) ve Goodpaster (166), SK yağ dokusunun tamamen masum bir doku gibi algılanmasının yanlış olduğunu, SK yağ doku artışının, visseral yağ dokusundan bağımsız olarak insülin direnci ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığını bildirmişlerdir. Kawamoto ve arkadaşları, abdominal duvar yağ

indeksinin kadınlarda karotis intima media kalınlığı için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (167).

Yaptığımız literatür taramalarında PKOS hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının artıp artmadığı ile ilgili bir bilgi mevcut değildir. Ayrıca yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında cilt altı yağ dokusu ile insülin direnci arasındaki ilişkinin, sadece batin bölgesindeki cilt altı yağ dokusu değerlendirilerek araştırıldığını saptadık. Oysa batin dışı bölgelerdeki SK yağ dokusunun değerlendirilmesi de anlamlı olabilir.

Biz bu çalışmamızda PKOS hastalarının ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokularını, bioelektrik empedans cihazı ile vücut yağ doku dağılımlarını, kaliper cihazı ile gövde ve ekstremitelerdeki deri kıvrım kalınlıklarını ölçtük. Bu ölçümlerin sonrasında SPSS 15.0 programını kullanarak PKOS hastalarında farklı bölgelerdeki vücut yağ dokularının artıp artmadığını ve bu dokuların insülin direnci ve adiponektin düzeyleri ile korelasyonlarını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

1.1 Tanım

PKOS üreme çağındaki bayanların %5-10'unu etkileyen, oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm, infertilite ve polikistik overler ile karakterize, peripubertal dönemden itibaren başlayan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkileyen karmaşık bir hastalıktır (1).

1.2 Tarihçe ve Epidemiyoloji

PKOS ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından yedi hastadan oluşan bir seride "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries" başlıklı yazı ile yayınlanmış ve amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overlerle karakteristik belirtiler topluluğu olarak tanımlanmıştır (2). İlk kez 1958 yılında McArthur, Ingersoll ve Worcester polikistik over (PKO)'li kadınlarda idrar luteinize hormon (LH) seviyelerinin arttığını ortaya koymuşlardır. 1970 ve 1980'li yıllarda kan LH ve testosteron seviyelerinin artışı tanı testi olarak kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve folikül stimulan hormon (FSH) oranlarının LH lehine artışı da ortaya konulmuştur (3). Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda PKOS için hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, belirtiler ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle genel kabul görmüştür. PKOS, anovülasyon ve hirsütizmin en sık görülen sebebi olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen, bu şikâyetleri mevcut olan hastalarda PKOS prevalansını araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda PKOS bulunmaktadır (4). Bu hastaların %50-65'i obez, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda Tip 2 diabetes mellitus (DM) mevcuttur (5-7).

1981 yılında ise görüntüleme yöntemi açısından Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg tarafından ilk defa polikistik overin ultrasonografik (USG) tanımlaması rapor edildi (8) ve Franks ve arkadaşlarının endokrinoloji polikliniğine başvuran 175 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, oligomenore şikayeti olan hastaların %75'inde, amenore şikayeti olan hastaların ise %30'unda ultrasonografik değerlendirme ile polikistik over görünümü saptanmıştır (8). Bu hastaların %60'ında hirsütizm mevcut iken, %90'ında artmış LH seviyesi ve/veya serum androjen

değerlerinde yükselme saptanmıştır. Güneydoğu İngiltere'deki bir üreme tedavileri merkezinde gerçekleştirilen çalışmada, oligomenore bulunan hastaların %90'ında, amenore olan hastaların %37'sinde, genel olarak da anovulatuvar infertilitesi olan hastaların %73'ünde PKOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal sonuçlar ile anlamlı bir uyumluluk göstermiştir (9).

Yapılan başka bir çalışmada hirsütizmi olup, adet düzensizliği olmayan 350 hastanın %50'sinde USG olarak polikistik over saptanmıştır (10). Bununla birlikte hirsütizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan hastalarda da ultrasonografik olarak polikistik over sıklıkla tespit edilmektedir (11,12).

Jinekolojik hiçbir yakınması olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %22'sinde USG ile polikistik over varlığı gösterilmiş; USG ile klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir uyum bulunmuştur. USG'de polikistik over saptanan kadınların %75'inde adet düzensizliği saptanırken, overleri normal olan kadınların sadece %1'inde adet düzensizliği saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG'de polikistik over saptanan kadınların yaklaşık %94'ünde, PKOS göstergesi olan en az bir belirti veya bulgu saptanmıştır (13).

Bu verilerin de gösterdiği gibi PKOS, üreme çağındaki kadınlarda saptanan en yaygın endokrinolojik bozukluktur.

1.3 Fیزیopatoloji

Etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış, sık görülen ve karmaşık bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez bozuklukları, insülin salınım ve etki bozuklukları ile birlikte genetik faktörler ön plana çıkmaktadır (14).

i. Gonadotropin salınım defektleri:

Düzenli ovulatuvar siklus; hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki regülasyona bağlıdır. Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olmaktadır. Seri kan LH ölçümleri yapılarak LH pulsatilitesi saptanabilir ve bu da endirekt olarak GnRH pulsatilitesini gösterir. FSH'un başlangıçtaki monotropik predominansı foliküler gelişim için

esastır (14). FSH foliküler gelişimi uyarmakta, granüloza hücrelerinde hem LH reseptörlerini hem de aromataz enzim sistemlerini indüklemektedir. Takiben plazma LH sekresyonu, orta ve geç foliküler faz boyunca, GnRH'un 90-100 dk.da bir olan salınımının 60 dk.da bire çıkması sonucu artmaktadır. Ovulatuvar LH piki, GnRH salınım sıklığı ve amplitüdündeki artış ve artan serum estradiol (E2) kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback cevabı ile olmaktadır. Plazma FSH seviyeleri, artan plazma E2 ve inhibin B'nin inhibitör etkisine bağlı olarak, geç foliküler fazda düşmektedir. Ovülasyonu takiben, korpus luteumun oluşması ile plazma progesteron seviyeleri artmaktadır. Korpus luteumun yok olması ile plazma progesteron, E2 ve inhibin B seviyeleri azalmakta, azalan progesteron, GnRH sekresyon sıklığında artmaya neden olmaktadır (15).

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksında bazı bozukluklar tanımlanmıştır. PKOS'lu olgularda izlenen santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler, primer olarak veya periferik hormonal sapmalara sekonder olarak gelişebilir. Hipofizden salınan LH'un, puls frekansında ve amplitüdünde artma söz konusudur (16,17) ve hipofizin ekzojen GnRH'a duyarlılığı artmıştır (8). Bu olgularda kronik olarak yüksek seviyelerde karşılanmamış serbest östrojen, direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'un kendi GnRH reseptörlerini artırmasını uyararak hipofizer duyarlılığı artırabilir. Sağlıklı kadınlara ve PKOS'lu olgulara ekzojen östrojen verildiğinde, ekzojen GnRH testine artmış LH yanıtının olması ve ayrıca hiperandrojenik, kronik anovulatuvar olgularda serum östron seviyeleri ile pulsatil LH salınımı arasında da bir korelasyon varlığı bu hipotezi desteklemektedir (8).

Kesin olmamakla birlikte hipofizer LH hipersekresyonuna, neden olarak öne sürülen diğer bir durum PKOS'lu olgularda var olan hiperinsülinemi ve/veya artmış serbest insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) varlığıdır (18).

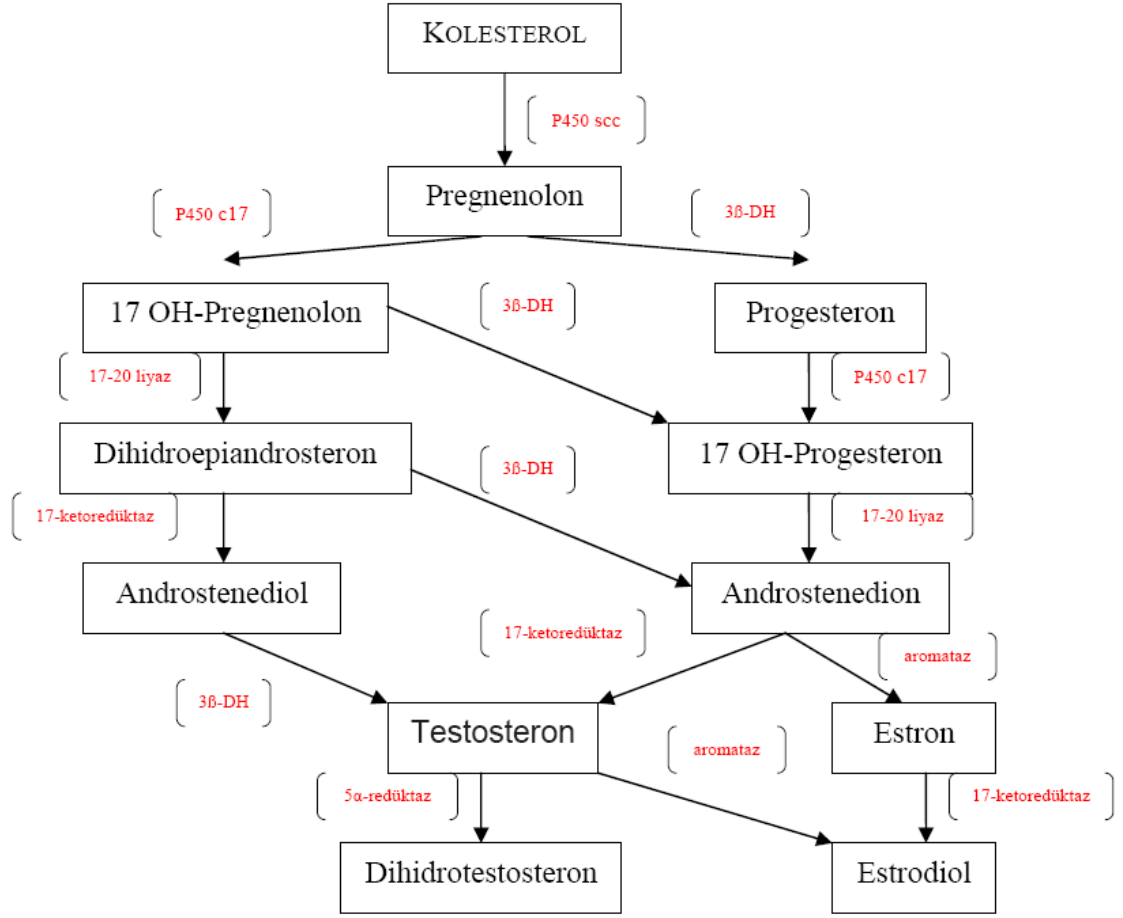
PKOS'lu hastalarda LH'un aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (19). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte, kronik yüksek östrojenin negatif feedback etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması, patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (3,20).

Pulse jeneratörden GnRH salınımı lokal olarak katekolamin ve opiatlar tarafından kontrol edilmektedir. PKOS olgularında hipotalamik dopaminerjik ve/veya opioid tonusta eksiklik olduğu öne sürülmüştür. Bir katekolamin olan Dopaminin GnRH salınımını inhibe etmesi nedeniyle opiat tonusunda azalmanın GnRH salınımında artmaya yol açması beklenebilir. Ancak PKOS'lu olgularda santral opioid ve dopaminerjik tonusta önemli bir değişikliğin olmadığını bildiren yazarlar da vardır (21).

ii. Steroidogenez değişiklikleri

Normal over fizyolojisinde iki hücre iki gonadotropin teorisine göre teka hücreleri LH'a yanıt olarak testosteron ve androstenedion sentezlemekte ve bunlar granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile estradiol ve estrona dönüşmektedir (Şekil-1.1). Aromatazın aktivitesini FSH belirlemektedir (22).

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik folikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayıları da daha fazladır. Bu durumun ortaya çıkmasındaki en önemli sebep periferik hormonal değişikliklere sekonder overlerde ortaya çıkan farklılaşmadır. Ancak artmış intraoveryan androjenler de mevcut tablodaki kısır döngünün oluşmasında büyük rol oynamaktadırlar. Polikistik overler ekzojen androjen verilmesini takiben veya adrenal androjen fazlalığında da oluşabilmektedir. Kaynağından bağımsız olarak hiperandrojenizmde intraoveryan androjen fazlalığı olmakta ve anormal folikül matürasyonu ve atreziye eğilim yaratmaktadır (22).



Şekil-1.1. Seks steroid sentezi

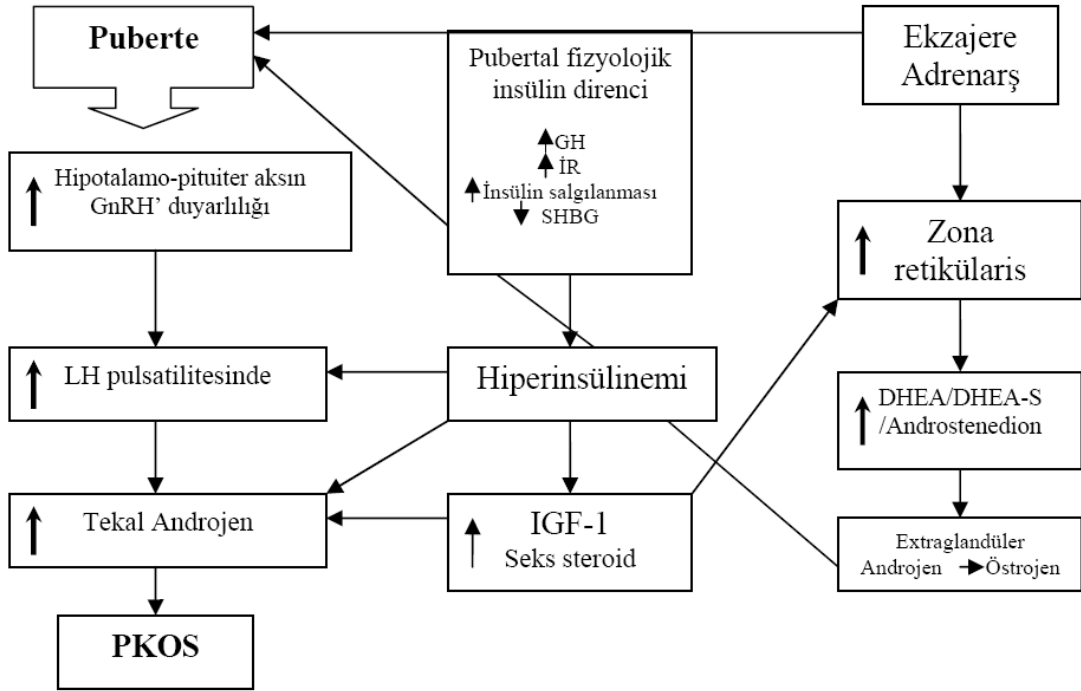
PKOS gelişiminde çeşitli intraoveryan enzimlerin fonksiyonel eksiklikleri olduğu da öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerindeki aromataz enzim eksikliğinin overyan hiperandrojenizme neden olması beklenebilir ancak PKOS'lu olguların granüloza hücre kültürlerinde in vitro yapılan çalışmalarda aromataz enzim eksikliği görülmemiştir (23)

PKOS'da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik tespit edilmiştir. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkilemektedir ki bu da folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17 (OH) progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'un selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (23).

Androjen sentezinde düzenleyici rolü olan çok sayıda hormon vardır. Androjenler ve estrogenler LH etkisini negatif yönde etkileyirken, IGF'ler pozitif yönde etkilemektedir. İnsülin kendi reseptörleri üzerinden veya IGF reseptörleri üzerinden LH ile uyarılan androjen yapımını artırmaktadır. Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (5). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. İnhibin androjen sentezini artırmakta androjenler de inhibin üretimini artırarak kısır döngü oluşturmaktadır. İnhibinin artışı aynı zamanda FSH düzeylerini düşürerek rölatif LH artışına sebep olmaktadır (24).

PKOS'lu hastaların %20–50'sinde saptanan artmış DHEA-S ve 11 β (OH) androstenedion seviyeleri adrenal bezde de androjen üretiminin arttığını göstermektedir (25). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye cevabın artmasından ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PKOS'da, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörlerin de rolü olabilir. Adrenalde artan androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (26).

Ekzajere adrenarj teorisine göre (Şekil–1.2) PKOS oluşumuna aday kızlar adrenarjı abartılı yaşamaktadırlar (27). Adrenarj, adrenal androjen (DHEA ve DHEA-S) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evredir. PKOS'lu olgularda dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan DHEA ve DHEA-S, deksametazon süpresyonu yapıldığında baskılanmaktadır. Oysa deksametazon verilmesini takiben testosteron ve androstenedion seviyeleri, 17 (OH) progesteron kadar baskılanmamaktadır. DHEA ve DHEA-S adrenal kaynaklı iken, testosteron ve androstenedion overler tarafından da sentez edilmektedir. GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapıldığında artmış overyan 17 (OH) progesteron cevabı oluşması PKOS'lu olgularda artmış p450c17 enzimatik aktivitesine işaret etmektedir. Bu enzimatik hiperfonksiyonun adrenal ve overlerde beraber mi olduğu veya önce adrenalde olan bu durumun sekonder olarak overde mi devam ettiği konusu tam olarak bilinmemektedir (23).



(IR:İnsülin direnci, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, SHBG: Seks hormon bağlayıcı protein, GH:Growth hormon, IGF:İnsülin like growth hormon, DHEA: Dihidroepiandrosteron)

Şekil 1.2. PKOS gelişiminde artmış adrenarş

iii. İnsülin salınım ve etki bozuklukları

Mevcut tez konusunun bir kolunu oluşturan insülin duyarlılığında azalma meydana gelmesi PKOS'lu olgularda ilk kez 1980 yılında bildirilmiştir (28). İnsülin direnci gerek intrensek gerekse ekstrensek insülin uyarımına normalden daha düşük biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanmaktadır. Farklı çalışmalarda PKOS'lu olguların %43-76'sında insülin direnci tespit edilmiştir (5,6). Bu hastalıkta Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (5,6). Burghen ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyon ilişkisi içinde olduğunu saptamışlardır (7).

PKOS'lu olgularda, insülin direnci (özellikle çizgili kas, yağ dokusu) ve pankreas beta hücre disfonksiyonu, hem anovülasyon hem de uzun dönem metabolik riskleri açıklayan en temel mekanizmalar olmakla birlikte, insülin direncinin patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. Ne obezite, ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin direncini açıklamakta yeterli değildir (29,30).

PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde, çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metodları sonuçlar üzerine önemli etki

göstermektedir (31). Her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci varlığı PKOS tanı kriterleri arasında da yer almamaktadır (31).

PKOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir (32). İnsülin stimülasyonuna cevap olarak, adipositlerde insülin bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi gelişen olaylarda azalma saptanması, Dunaif ve arkadaşlarının insülin etkisinde bir post-reseptör kusur olduğunu öne sürmelerine sebep olmuştur. Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde insülin bağlanmasını takiben, insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (32). PKOS'da insülin reseptöründe serin fosforilasyonu ise artmaktadır (33-35). Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşmekte ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptör-substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin vermektedir. Bu sayede adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanmaktadır. İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olduğunda, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engellemektedir. Serin fosforilasyonu meydana gelirse postreseptör etki inhibe olmakta ve GLUT-4 glukoz transportunu yapamamaktadır. Bu durumun genetik bir defekt nedeni ile olabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur (36-38).

PKOS'lu hastalarda azalmış insülin duyarlılığının yanısıra, obez kadınlarda göreceli olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin direncini kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle yapılamamaktadır (39). Bu olgularda bazal ve postprandiyal sekreteruar insülin cevabı, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılarak, beta hücre disfonksiyonu ortaya konulmuştur. Bu defekt, ailede diyabet hikâyesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazladır. PKOS'lu kadınların kilo vermesi insülin direncini önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir (40).

PKOS'lu olgularda yemek alımını takiben insülin sekresyonunda meydana gelen artış kaotiktir. Postprandiyal insülin sekresyonu pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip 2 diabetes mellitus (DM) ile benzerlik göstermektedir (41).

İnsülin direnci varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA-IR testi, hem insülin direnci hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir (42). Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{açlık insülin düzeyi}(\mu\text{IU/ml})]/405$$

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayların primer olduğu tartışma konusu olsa dahi hiperinsülineminin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşündürülen bulgular vardır. İnsülin direncinin azalmasından sonra ovaryan ve/veya adrenal androjen üretiminin süpresyonu insülin direncinin önemini desteklemektedir (43,44). Ooforektomize farelere ekzojen androjen verilmesi de endojen insülin konsantrasyonunu artırmaktadır (45). İnsülin sekresyonunu azaltan ancak duyarlılığı artıran diazoksit gibi ajanlar verildiğinde ise androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır (45).

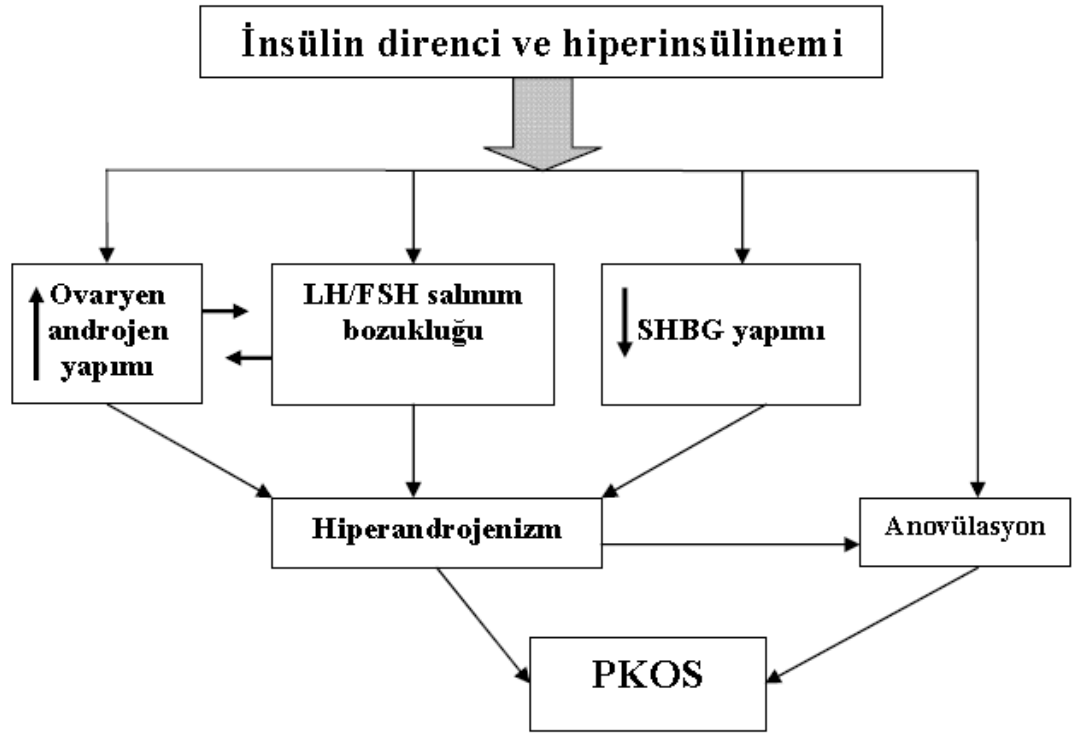
Hiperinsülineminin birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olduğu düşünülmektedir;

I. İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığı ile ovaryan androjen üretimini sitümüle etmektedir (46). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (47).

II. İnsülinin gonadotropinler üzerinden etkiyle (artmış LH) androjen düzeylerini olarak etkilemesi olasıdır ancak bu etki henüz kesinlik kazanmamıştır (48).

III. Diğer bir mekanizma, insülinin SHBG'nin hepatik üretimini azaltması olabilir (49). Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artmaktadır. İnsülin ayrıca IGF-1'in ovaryan reseptörüne bağlanmasını da artırırken (50), IGF binding protein-1'in hepatik üretimini azaltmaktadır (51).

IGF-1, LH'nin ovaryan androjen üretimindeki etkisini dolaylı olarak artırırken kendisi de bu üretimi direkt olarak uyarmaktadır (20). PKOS'lu hastalarda p450c17'nin (17 alfa hidroksilaz + 17,20 liyaz) liyaz kısmının aktivitesinin arttığı düşünülmektedir (24,47). Bu enzim, serin fosforilasyonu ile uyarılmaktadır. Bu durum artmış serin fosforilasyonunun seks steroidi sentezleyen organlar kadar insüline duyarlı dokularda da bozulmuş insülin etkinliğine neden olduğunu düşündürmektedir (Şekil-1.3).



Şekil-1.3. PKOS'da insülin direnci

iv. Genetik faktörler

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım paterni henüz anlaşılamamış olmakla birlikte PKOS'un ailevi segregasyonu, kalıtsal olduğuna dair ipuçları vermektedir. Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları bakımından benzerlik gösterilmesine rağmen, ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalarda polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya konamamıştır (52-54). Benzer şekilde, PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi olduğu gösterilememiştir (55-57).

PKOS ile ilişkili genetik araştırmalarda, hastalıkla ilişkili anormallikler değerlendirilmiş ve steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır (58-61). Bu genler arasında steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genlerin PKOS'la ilişkisinin varlığı incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte CYP11A'nın allelik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS'daki hirsütizmde rolü olduğuna dair deliller vardır. Aksine CYP17 ve CYP21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS'daki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır.

Trinükleotid (CAG) tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ters ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS'da sorumlu aday bir gen olarak görülmektedir (62). İlave olarak SHBG allelinde missens mutasyon ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik sırasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (63).

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler de incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (64,65).

Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday gen çalışması çok az sayıda yapılmıştır. Dopamin GnRH sekresyonunu inhibe ettiğinden, dopamin reseptör gen değişiklikleri PKOS'daki artmış LH sekresyonuna katkıda bulunabilir (66). Erken dönemlerdeki tarama çalışmaları follistatin geninin PKOS'da aşırı sentezlendiğini göstermiştir (67). Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH düzeyini azaltarak foliküler durmayı açıklayabilir. Bununla

birlikte pek çok çalışma follistatin geninin PKOS fenotipi ile ilişkisini ortaya koyamamıştır (68).

1.4 Klinik Değerlendirme ve Tanı

PKOS'un tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, belirtiler ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testinin olmaması nedeni ile genel kabul görmüştür. Belirtilerin ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır.

Bütüncül ilk tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından düzenlenmiş bir konferansta kararlaştırılmıştır (11). Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir:

Kriterler;

- I. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi,
- II. Oligo-anovülasyon,
- III. Diğer hastalıkların ekarte edilmesi,

Buna karşılık 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri yeniden gözden geçirilmiştir (69,70). "Revize" kriterler, öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin bulunması şeklinde ifade edilmiştir:

- I. Oligo-anovülasyon,
- II. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
- III. Ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi,

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 folikül olması ve/veya >10 ml over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Kistlerin tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (70). En yeni geniş katımlı konsensus 2006 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporu ile

açıklanmıştır (71). Bu konsensusa göre hastalarda PKOS tanısının konulabilmesi için, bu patolojilere yol açacak diğer patolojilerin (konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, prolaktinoma, vb.) dışlanması kaydı ile aşağıdaki 3 kriterden ikisinin olması gerektiği ifade edilmiştir.

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi (her overde 2-9 mm çaplı, ≥ 12 folikül olması ve/veya >10 ml over hacmi)

Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin direnci sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler, idiyopatik hirsütizm vakaları, ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamış ve raporda bunun tersini savunan kanıta rastlanmadığı da belirtilmiştir (71).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (72). Obezite kliniğe sıklıkla eşlik etmektedir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilmektedir. PKOS'lu olguların %20'lere ulaşan sıklıkta adetleri düzenli olabilmektedir (72).

i. Kronik Anovülasyon

PKOS'da anahtar bulgu anovülasyon olup, klinik görüntüsü, amenore (%50), düzensiz ve şiddetli kanama (%30), oligomenore şeklinde ortaya çıkmaktadır. PKOS'da menstrüel disfonksiyon genellikle menarj ile başlamaktadır (73). PKOS'un tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski bulunmaktadır. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaları endometrial kalınlığın ölçülmesi ile takip etmek mümkün olsa da, ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların değerlendirilmesinde duyarlı olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle,

PKOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekmektedir. PKOS'unda kronik anovülasyonda anormal folikülogenezis ortaya konmaktadır. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti vardır. Nadiren bu sendromda spontan gebelik ve ovülasyon meydana gelebilmektedir (2,74,75).

ii. Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsütizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidroadenitis süpurativa da görülebilmektedir. Hirsütizm, kadınlarda terminal kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, favori bölgesi, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge anlaşılmalıdır. Testosteronun 5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestosterona çevrilmesi ile kıl folikülü etkilenmektedir. Bu nedenle 5-alfa redüktaz düzeyini etkileyen ailesel ve ırksal faktörler hirsütizm görülme sıklığı üzerinde etkilidir. IGF-1 düzeyi, 5-alfa redüktaz aktivitesini artırmaktadır. Bu durum insülin direnci olan anovulatuvar hastalarda hirsütizmi şiddetlendirmektedir (76).

Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebasöz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsütizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Kadınların ortalama olarak %70'inde hirsütizm gözlenirken, akne daha az oranda bulunmaktadır. Primer olarak etkilenen alanlar yüz bölgesi ve suprapubik alandır. Sık olmamakla birlikte PKOS'da virilizasyon bulguları (örn; maskülinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilmektedir (77).

Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gün'dür. Testosteronun yaklaşık %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilmektedir. Dolaşımdaki testostereona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunmaktadır, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 artmaktadır. DHEA-S'ın hemen tamamı, DHEA'un büyük çoğunluğu adrenal bezde üretilmektedir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık %80'i seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) olarak isimlendirilen bir beta-globuline, %19'u ise zayıf

olarak albumine bağlanır. Geriye kalan %1'lik kısım serbest olarak dolaşmaktadır. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara dayanmaktadır. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl folikülleri ve derideki pilosebace birim gibi birçok duyarlı dokuda asıl hücre içi etkin androjendir. Hirşutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümden gelmekte ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanmaktadır (77).

Kadınlarda hirşutizmin esas nedeni anovülasyon ve overlerde aşırı androjen üretimidir. Hirşutizimli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış oluşmaktadır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla yaygın olarak Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılmaktadır. Ferriman ve Gallwey'in önerdiği skorlama sistemine göre vücuttaki kıllanma subjektif şekilde skorlanmaktadır. Skorun ≥ 8 olması Avrupa toplumunda hirşutizm olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun dokuz farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilmektedir. Bu bölgeler yüz (özellikle bıyık ve sakal bölgesi), göğüs arası, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilmektedir. Toplam 8'in üzerindeki değerler hirşutizm olarak değerlendirilmektedir. Hirşutizm hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrılabilir. Hafif hirşutizimli kadınlarda tek alan skoru 0-2 olup tipik olarak yüzde, göğüs ve alt abdomende, ince ve renkli kıllar bulunur. Orta derecede hirşutizmde, tek alanda 1-3 skorlarına rastlanır. Bu grupta kol-bacakta, yüzde göğüste, abdomende ve perinede kaba, renkli, uzayabilen kıllar vardır. Şiddetli hirşutizmde ise skor 3-4 olup tüm sakal bölgesinde ve geri kalan androjene duyarlı alanlarda kalın ve koyu renkli kılların varlığı söz konusudur (77).

iii. Obezite

PKOS'lu kadınlarda obezite sık görülmektedir. Bu durum genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. PKOS'lu kadınlarda android tip obezite sık görülmektedir. Anovülasyon ve PKOS olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (78).

Android tip obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozulma, Tip 2 DM ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (79).

Vücutta android tipte obezite varlığında, HT, lipid ve lipoprotein profilinde bozulma gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Bel/kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur (80). Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu (ters orantılı) belirlenmiştir (80).

Yapılan çalışmalarda artmış vücut kitlesi ile infertilite insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Kilo fazlalığı düşük riskinde de artışa neden olmaktadır. Genel olarak PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara göre daha yüksek oranda düşük riskine sahip olduğu da bilinmektedir. Bu sonuç kısmen de olsa, PKOS'daki yüksek LH konsantrasyonu sonucunda bozulmuş oosit ve embriyo kalitesine bağlanabilmektedir (81).

Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile Tip 2 DM arasındaki ilişki de net olarak bilinmektedir. PKOS olan olgularda önemli ölçüde glukoz intoleransı riski vardır. Güney Avustralya Adelaide Üniversitesinde yapılan bir çalışmada VKİ'i 30 kg/m²'nin üzerindeki 20-30'lu yaşlardaki tüm kadınların %18'inde glukoz metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. PKOS'u olan kadınların %15'inde

başlangıç aşamasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diyabete gidiş görülmektedir (82). Conway ve arkadaşları PKOS'lu zayıf kadınların %8'inde PKOS'lu obez kadınların %11'inde anormal glukoz toleransı olduğunu göstermişlerdir. PKOS'lu olguların başlangıçta normal glukoz toleransı gösterdikleri halde aynı hastalarda yılda %3'lük bir artışla bozulmuş glukoz toleransı veya diyabete gidiş saptanmıştır. Bu çalışmada, diyabete gidişin değişiminin hemen hepsinin obezite ile bağlantılı olması ve kilo alımının önlenmesinin anormal glukoz toleransının azaltılmasında yararlı olacağı bildirilmektedir (83).

Mevcut verilere göre PKOS'lu kadınlar gebeyken gestasyonel diyabete daha eğilimlidir ve gebelikte glukoz intoleransı olan pek çok kadın PKOS özelliklerine sahiptir.

iv. İnfertilite

PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovülasyondur. Anovülasyona neden olan LH salınım sıklığı ve amlitüd yüksekliği artışı ile infertilite arasındaki ilişki karmaşıktır. LH düzeyleri bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilmektedir (84,85). Ovülasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PKOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye direnç gösteren hastalarda ovülasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiye azaltıcı akut bir diyet kısıtlaması, tedavinin etkinliğini artırabilmektedir (86-88).

1.5 Risk Faktörleri ve Takip

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik bozukluğun uzun dönem etkilerinin sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle, olguların takipleri çok önem kazanmıştır.

i. Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastalarda diyabet gelişme oranı yüksektir. Yaş, VKİ, bel çevresinde artma, yüksek bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü, PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (89). PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (3,6,7). PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı %10 dur (89). Bu nedenlerle PKOS Tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama

yapılması önerilmektedir (6). PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi yöntem oral glukoz tolerans testidir (31). Hacettepe Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada PKOS hastalarının kendileri dışında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeşlerinin de glukoz homeostaz bozuklukları yönünden risk taşıdıkları gösterilmiştir (90).

ii. Kardiyovasküler hastalık

Metabolik sendrom varlığında artmış kardiyovasküler risk iyi bilinen bir gerçektir. PKOS tanısı konduğunda, hastaların bir çoğunda metabolik sendrom kriterlerinin bir kısmı veya tamamı bulunmaktadır. Metabolik sendromun temelinde visseral obezite ve insülin direnci yer almaktadır (91-93). Bu hastalarda insülin direncinin ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülineminin sadece hiperglisemi ile ilgili olmadığı, aynı zamanda bu ikilinin kardiyometabolik olumsuzlukların patofizyolojisinde de rol oynadığı gösterilmiştir (94). İnsülin, adipoz dokuda acetyl-Co A üretimini, adipoz dokuya glukoz ve trigliserid girişini artırarak lipogenezi uyarmaktadır (95). İnsülin, kolesterol ester transfer proteinini uyarak, HDL kolesterolden VLDL kolesterole, kolesterol transferini artırarak apolipoprotein A katabolizmasına sebep olur (96,97). İnsülin aynı zamanda kolesterol sentezinin hız kısıtlayan enzimi olan HMG-Co A redüktaz aktivitesini artırarak kolesterol seviyesinin artmasını sağlar (98).

Daha önce de bahsedildiği gibi PKOS hastalarında obezite sıklıkla bulunmaktadır. Obezite insülin direnci gelişimine katkı sağlar. Özellikle glutofemoral obeziteye nazaran PKOS hastalarında bulunan android obezite insülin direnci için daha yüksek risk taşır (99). Ayrıca hiperinsülineminin kendisi de yağ metabolizmasındaki anabolik etkisi sayesinde adipogenezi artırarak adipositlere glukoz girişini adipositlerden trigliserid çıkışını artırır ve hormon duyarlı lipazı inhibe eder (100).

Hiperinsülinemi, sodyum tutulumunu artırarak, hücre içi sodyum ve kalsiyum artışına sebep olarak ve sempatik uyarıyı şiddetlendirerek HT oluşumuna katkı sağlar. Hiperinsülinemi aynı zamanda IGF-1 salınımını uyarak damar düz kas hipertrofisine sebep olur (101-103).

PKOS hastalarında HT prevalansının toplum prevalansından daha fazla olduğu gösterilmiştir (104).

PKOS hastalarında HDL-K'ün azaldığı, trigliserid düzeyinin arttığı ve bu dislipideminin hem şişmanlarda hem de zayıflarda olduğu gösterilmiştir (105,106).

Hiperinsülinemi fibrinolizi azaltarak ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) miktarını artırarak protrombotik sürece katkıda bulunur (107). İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlarla birlikte hiperinsülineminin kaybolması durumunda PAI-1 miktarının azaldığı da gösterilmiştir (108).

PKOS tanısı genellikle genç yaşlarda konulmaktadır ve bu hastalar Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı için risk taşımaktadırlar. Bir çalışmada 40 yaşındaki PKOS hastalarının %35'inde glukoz tolerans bozukluğu ve %10'unda diabetes mellitus saptanmıştır (109). Bu hastalarda insülin direnci yanında bozulmuş insülin salınımı da olabilir ve bu durum TİP 2 DM gelişimini kolaylaştırır (110).

Uyku apnesi kardiyovasküler risk için bağımsız risk faktörüdür ve PKOS hastalarında daha sık görüldüğü ve bu durumun VKİ'den bağımsız olduğu gösterilmiştir (111). Uyku apnesinin en güçlü belirtecinin açlık plazma insülini ve glukoz insülin oranı olduğu bildirilmektedir (112).

Obezite, insülin direnci ve dislipideminin varlığı PKOS hastalarında koroner arter hastalığı riskini artırabileceği belirtilmekle birlikte bu durum tartışmalıdır. Yaşı 60'ın altında olan ve göğüs ağrısı nedeniyle anjiyografi yapılan 143 bayan hastanın %43'ünde polikistik over varlığı tespit edilmiş. Bu hastalarda hirsutizm, düşük HDL-K, yüksek serbest testosteron, trigliserid ve C-peptid düzeyleri saptanmış. Polikistik overleri olan hastalarda anjiyografi ile beklenenden daha yaygın koroner arter hastalığı saptanmıştır (113).

Geniş hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada ortalama karotis intima media kalınlığı, yaşları 45'den büyük olan PKOS hastalarında benzer yaş gruplarına göre belirgin yüksek ölçülmüştür (114).

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (115). PKOS hastalarında anormal endotel fonksiyonu ile testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve bu korelasyon insülin duyarlılığına nazaran daha belirgin olarak ölçülmüştür (116). Bununla birlikte PKOS'da endotel disfonksiyon belirteçlerinin artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (117). Endotel disfonksiyonu gelişiminde azalmış nitrik oksit sentezi ve salınımı veya vazokonstriktif maddelerin sentezinin artışı rol oynar (118). İnsülinin vasküler

endotelde ve düz kasta direk hipertrofik etkisi vardır. İnsülin iskelet kas dolaşımında, endotelin-1 ve nitrik oksit aktivitesini uyarır ve bu iki maddenin salınımındaki dengesizlik endotel disfonksiyonun patofizyolojisinde rol oynar (119).

Hemşirelerin Sağlık Çalışmasında (Nurses' Health Study), menstrüel düzensizliklerin artmış ölümcül ve ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum PKOS ve onun ilgili metabolik bozuklukları ile ilgili olabilir (120).

PKOS'da artmış kardiyovasküler riski gösteren çalışmalar olmakla birlikte aksini gösteren çalışmalar da vardır. Yakında yapılmış olan bir çalışmada PKOS hastaları ile ağırlık ve yaşları benzer kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörlerinde (glukoz, lipid, lipoprotein, siyalik asit, CRP, reaktif hiperemik önkol kan akımı, vb.) belirgin fark olmadığı gösterilmiştir (121).

Özetle, kardiyovasküler hastalık riski PKOS hastalarında artmış gibi görünmekle birlikte bu konuda uzun süreli ve geniş hasta sayıları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

iii. Kanser

PKOS hastalarında gözlenen kronik artmış estrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite, hiperinsülinemi endometriyal hiperplaziye yol açmak suretiyle adenokarsinom riskini artırabilecek özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gözlenmemiştir (122). PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de retrospektif çalışmalarda PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (123).

iv. Kemik Metabolizması

PKOS'lu kadınlarda normal ya da hızlanmış iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda düşük estradiol seviyeleri mevcut olsa bile hiperandrojenemi etkisi ile kemik kitlesi korunmaktadır. Androjen fazlalığı olan toplumlarda BMD ve androjenler arasındaki ilişki, trabeküler kemikte (lumbar vertebra ve femur başı) kortikal kemikten (radius ve total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan normal adet gören kadınlarda gözlenmiştir. Yeterli estrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yapmaktadır. Estrojen

seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PKOS'lu kadınlar osteopeni yönünden risk altında olabilir. Hiperandrojenemili kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi kesinlikle androjenlerin bir sonucudur demek için henüz yeterli bilgi birikimi oluşmamıştır (124).

2. ADİPOZ DOKU

2.1 Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler

Yağ dokusu memelilerde adipositlerin (lipid hücreleri) bir araya gelerek, birbirleriyle bağlanması sonucunda oluşur. Bunun dışında yağ dokusu makrofaj, lökosit, preadiposit ve fibroblast gibi yapıya katkı sağlayan hücreler de içerir. Yağ dokusu lipid içeriklerindeki damlacıklara göre beyaz (uniloküler) ve kahverengi (multiloküler) yağ dokusu olmak üzere iki sınıfa ayrılır (125).

Yağ dokusunun temel görevi organizmada enerji deposu olmasıdır. Ayrıca fiziksel travma ve soğuktan korunma, vitaminleri depolama da ek işlevleri arasında yer almaktadır.

Adipositlerin hem sayıca, hem de büyüklük olarak artması obezite (şişmanlık) olarak tanımlanır. Obezite vücut kitle indeksi (VKİ) değerine göre saptanır ve VKİ de ağırlığın (kg), boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır. VKİ'ne göre 18.5-24.9 kg/m² arası normal, 25-29,9 kg/m² arası aşırı kilolu, 30 kg/m²'nin üzeri obezite, 40 kg/m²'nin üzeri ise morbid obezite olarak tanımlanır (126).

Yağ dokusu, normalin üzerinde artışı sonrasında, çeşitli sistemlerde patolojilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Patolojinin ortaya çıktığı en önemli sistem kardiyovasküler sistem (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, HT, vb.) olup, bunun dışında sindirim sistemi (hepatosteatoz, kolesistopati, reflü özefajit), üriner sistemde (hiperfiltrasyon, albuminüri), solunum sistemi (hipoventilasyon, obstrüktif uyku apnesi) ve kas iskelet sistemi (osteoartrit, disk hernileri, plantar faciitis) en fazla etkilenen sistemlerdir. Ayrıca obez hastalarda metabolik hastalıklar, özellikle de diabetes mellitus sık görülmektedir. Onkolojik hastalıklar da (meme, kolon, endometrium kanseri) şişmanlarda daha siktir (127).

2.2 Vücut Yağ Dağılımını Saptama

VKİ yüksekliği genellikle yağ doku artışına bağlı olmakla birlikte bu durum her zaman geçerli değildir. Yağ dokusu, toplanma bölgeleri farklılığına göre alt tiplere ayrılır ve bu bölgelere göre hastalıklara zemin hazırlayabilir (126). Vücut yağ dağılım ölçümleri; bel, kalça çevre ölçümü, deri kıvrım kalınlığı ölçümleri, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), DEXA ve biyoelektrik empedans cihazları ile yapılabilmektedir (128-130).

Bel çevresi ölçümü: WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçüm noktaları; kosta alt kenarı ile spina krista iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür. Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem, ölçümün hem visseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmasıdır (131). Yapılan çalışmalarda bel çevresinin üst sınırı olarak kadınlarda 89 cm, erkeklerde 102 cm belirlenmiştir ve bu değerlerin üzerindeki değerlerin visseral obezite varlığını gösterdiği belirtilmiştir. IDF ise Avrupa’lı erkeklerde bel çevresi üst sınırını 94 cm olarak duyurarak sınırı aşağıya çekmiştir. Bel çevresi artışının diabetes mellitus, HT ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturduğu çalışmalarla gösterilmiştir (128).

Bel kalça oranı (W/H): Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesi ile elde edilir. W/H, yağ dağılımı belirlenmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntemdir ve gövdesel şişmanlık ile gluteal-femoral obezite arasındaki ayrımı yapmak için kullanılır (132). W/H erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80’nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (133). W/H oranının artışı; metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, HT, safra kesesi hastalıkları ile anlamlı ilişki içindedir (129,130).

Biyoelektrik empedans: Yağ dokusu ve diğer dokuların içerikleri arasındaki elektrik direnci farkına dayanan basit noninvazif bir yöntemdir. Yağ dokunun %10’u su iken, kas dokusunun su içeriği %73’dür. Bu yöntemle dokunun su içeriği ile diğer kısmının elektriksel yükünün farkı ölçülür. Yağ kitlesi yanında, total vücut suyu ve yağsız vücut kitlesi de ölçülebilmektedir. Özel geliştirilmiş aletlerle ölçüm kolayca yapılabilmektedir. Bugün için gelişmiş cihazlar ile toplam yağ içeriği dışında bölgesel yağ dağılımı da hesaplanabilmektedir (134).

2.3 Sekretuar Bir Organ Olarak Beyaz Adipoz Doku

Beyaz yağ dokusundan protein yapıda moleküller olan adipokinler salgılanmaktadır. Bu peptidler metabolik-inflamatuar etkilerine veya etki şekillerine (otokrin, parakrin, endokrin) göre farklı sınıflara ayrılmaktadırlar (135).

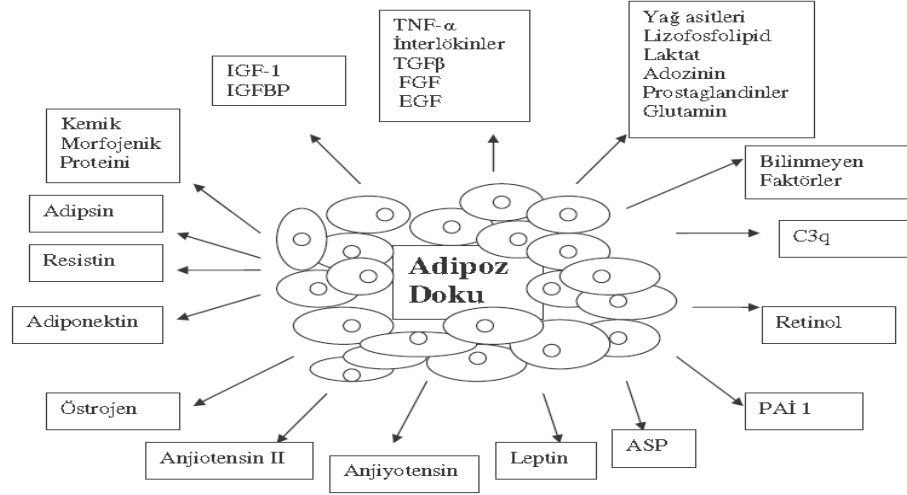
i. Adipokinler (Sitokinler)

Kilo artışında beyaz adipoz doku rol almaktadır ve yağ dokusunda temel depolanan yağ trigliseriddir. Beyaz yağ dokusundan salınan ve adipokin adı verilen proteinler, sistemik ve lokal parakrin yolla gıda alımı, glukoz metabolizması, steroid metabolizması, büyüme metabolizması, bağışıklık sistemi, inflamasyon, damar endotel fonksiyonları ve anjiyogenesizin düzenlenmesinde rol almaktadırlar (136).

Sayıları yüzü geçmekte olup, kemokinler, hematopoetik faktörler ve interferonlar olmak üzere farklı sınıflara ayrılmaktadırlar. Adipokinler, immünitede rol oynayan makrofaj, T ve B lenfositler gibi kan elemanları, hepatosit, epitel hücreleri ve fibroblast gibi farklı dokulardan da salınabilmektedirler. Beyaz yağ dokusu kemokin de üretebilmekte ve bu kemokinlere örnek olarak $TNF\alpha$, transforming growth faktör- β (TGF- β), IL-6, Interlökin-1 (IL-1), IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra) verilebilir (137,138).

Kesin olmamakla birlikte yağ dokusu, vücutta belli bir seviyenin üzerine çıkması ile karaciğer, pankreas, kas gibi organlarda da birikmeye başlar. Organların etrafında ve içerisinde biriken (visseral) yağ dokusunun, insülin direnci ile belirgin ilişkisi vardır. Bu dirence sebep olarak lipoliz sonrası serbestleşen yağ asitleri (lipotoksisite) ve bu dokulardan salınan adipokinler suçlanmaktadır. Adipokinler, glukoz ve yağ metabolizması üzerine doğrudan veya dolaylı etkileri ile insülin direncine de neden olabilir. Bu organlarda biriken lipidlerden salınan adipokinler organ fonksiyonlarını etkilemesinin dışında, başka patolojilere de sebep olmaktadır (139) (Şekil 2.1).

Salınan adipokinlerden olan leptin, visfatin ve adiponektinin kaynağı yalnızca adipoz doku iken, diğer adipokinler yağ dokusunun destek hücrelerinden de salgılanabilmektedirler. Salınan adipokinlerin, inflamatuvar bir durum oluşturarak diabetes mellitusun etyopatogenezinde önemli rol oynamaları ile birlikte tüm adipokinler diyabetojenik değildir. Örnek olarak adiponektin, leptin ve IL-6 gibi sitokinler karaciğer ve kas gibi dokularda insülin duyarlılığını artırır (125,138).



Şekil 2.1: Yağ dokusundan salınan adipokinler

ii. Kemokinler

Küçük ve protein yapıda olan kemokinler, sistein rezidülerinin pozisyonuna göre 4 alt gruba ayrılırlar (CXC, C, CX3C ve CC). Kemokinler, lokal inflamatuvar hücrelerin kemoatraksiyonunda etkilidirler ve parakrin etki gösterirler (140). Bu faktörlerin etkisinde salgılandıkları doku (yağ dokusu) ile hedef dokunun (vasküler duvar, makrofaj) yakınlığı önem arz eder. Kemokinler, inflamasyonun merkezde olduğu romatoid artrit, glomerulonefrit gibi immün ve ateroskleroz gibi patolojilerde görev alırlar (141). Okside lipidler ve sitokinler kemokin üretimini uyarabilirler ve ateroskleroz oluşumunun hızlanmasına sebep olurlar (140,142,143).

iii. Diğer proteinler ve peptidler

Yağ dokusundan salınan birçok sitokin vardır. Bunların içerisinde visfatin, adiponektin, leptin, resistin, TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), İnterlökin-6 (IL-6), serbest yağ asitleri (SYA) en çok bilinenleridir (144).

Visfatin: Visfatin, sadece adipositlerden salgılanır. İnsülin taklitçisi ve adipogenez açısından önemli bir moleküldür. Adipositlerde ve myositlerde glukoz uptake'ni artırır ve karaciğer hücrelerinde glukoz salınımını azaltır. Visfatin verilmesi ile insülin direncinin artmadığı, visfatinin insüline benzer şekilde glukoz düşürücü etki gösterdiği saptanmıştır (145).

Resistin: Adipoz doku yanında monositlerden de salınır. Miktarı Tip 2 DM'de artar. Plazma resistin düzeyleri ile VKİ ve adipoz kitle arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (146). Resistinin endotelial hücrelerde yerleşmiş olan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak inflamasyonu şiddetlendirir (147).

Leptin: İştah düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir. Leptin, hipotalamik yollarla gıda alımını ve enerji tüketimini kontrol eder. Bununla birlikte leptinin, immunomodulatör etkisi ile metabolik ve inflamatuvar süreçler üzerine etkileri vardır. Monositlerde sitokin ve kemokin salınımını düzenler (148).

TNF- α : İmmünolojik görevleri olan inflamatuvar bir sitokindir. Yağ doku artışı ile adipositlerde ve destek dokularda TNF- α reseptörlerinde sayıca artış vardır. Bu sayede obezite ve diyabette insülin direnci gelişimi artar (149).

PAI-1: Fibrin pıhtılarının yıkımını inhibe eder, rüptüre plaklar üzerinde trombüs oluşumunu artırır ve fibrinolitik dengeyi değiştirerek damar duvarının yeniden şekillenmesinde rol oynayarak pro-aterojenik özellik gösterir (150,151). Obezitede PAI-1'nin artması nedeniyle, obeziteyle ilişkili artmış kardiyovasküler riskin medyatörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (152).

IL-6: Erkeklerde dolaşımdaki IL-6 önemli ölçüde (%30) yağ dokusundan salınır. Visseral yağdan salınan IL-6 konsantrasyonu, ciltaltı yağ dokusundan salınana göre belirgin fazladır. Miktarının artması kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak düşünülmektedir (149).

SYA: Adipositlerdeki trigliseridlerin hormon duyarlı lipaz tarafından parçalanması sonucu açığa çıkan moleküllerdir. İnsülin direnciyle yakın ilgisi olan maddelerdendir. Plazma miktarlarının artması sonrasında nonadipoz dokularda (karaciğer, kas, pankreas ve diğer dokular) yağ birikimine neden olur (153).

Bu konuda tanımlanan bir diğer protein de adiponektindir ve ileride bahsedilecektir.

2.4 Visseral Beyaz Adipoz Doku

Visseral beyaz adipoz doku retroperitoneal, omental ve mezenterik alanlarda lokalize anatomik yapılar etrafındaki yağ depolarından oluşur. İntraabdominal yağın, metabolik hastalıkların hazırlayıcısı olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli riskler içerdiği çalışmalarla gösterilmekle birlikte (154) etki mekanizmaları konusu halen kesin olarak anlaşılamamıştır. Visseral beyaz adipoz dokunun artışı ile dislipidemi, insülin direnci, diyabet ve HT oluşabilmektedir. Visseral adipozitenin en kolay ölçüm şekli bel çevresi ölçümü olmakla birlikte bu her zaman doğru olmayabilir (155,156). BT veya MRG ile yapılan ölçümler visseral yağın hesaplanmasında en doğru sonuçları vermektedir (157). Aynı zamanda yapılan

çalışmalar ile epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografi ile ölçümü de visseral yağ kitlesi ile yüksek korelasyon göstermektedir (158).

i. Kasta Ektopik Yağ Depolanması

Ektopik olarak yağın depolandığı dokuların arasında, kas dokusunun da olduğu ilk olarak 1967'de tanımlanmıştır (159). Kas dokusunda yağ depolanması daha çok hücre içi mesafededir. Ayrıca Goodpaster ve arkadaşları yaptıkları incelemelerde obez diyabetik hastalarda myositler arasında trigliseridin lokalize olduğunu göstermişlerdir (160). Yapılan çalışmalarda, ekstrasellüler musküler yağın salgıladıkları sitokinler sayesinde insülin direncine katkı sağladığını gösterilmiştir (161-163).

ii. Böbrekte Ektopik Yağ Depolanması

Obezite oluşturulmuş hayvan modellerinde, intrarenal yağ depolarının artması nedeniyle, renal fonksiyonların etkilediği bulunmuştur. Bu durum nedeniyle obeziteye bağlı HT gelişimi olabilmektedir (164).

2.5 Subkutan Yağ Dokusu

Oluşan metabolik değişikliklerin birçoğu visseral yağ doku artışına bağlanmış olmakla birlikte, Abate ve Goodpaster, SK yağ dokusunun tamamen masum bir doku gibi algılanmasının yanlış olduğunu, SK yağ doku artışının, visseral yağ dokusundan bağımsız olarak insülin direnci ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığını bildirmişlerdir (165,166). Kawamoto ve arkadaşları, abdominal duvar yağ indeksinin kadınlarda karotis intima media kalınlığı için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (167). Yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusunun insülin direncinden bağımsız olarak abdomen dışındaki ve abdomendeki SK adipoz doku ile ilişki halinde olduğu bulunmuştur (168). Bu durumu disregüle gövde SK yağ dokusu hipotezi ile açıklamak mümkün olabilmektedir. Bu hipoteze göre, gövde SK yağ dokusu insülinin antilipolitik etkisine karşı dirençlidir ve bu bölge ile karaciğer ve iskelet kasları arasında tokluk serbest yağ asit (SYA) shuntları olmaktadır. Bu durum adiposit büyüklüğünde artış, inflamatuvar değişiklikler ve adiponektin sentezindeki azalma ile şiddetlenmektedir (169). İskelet kaslarında ve karaciğerde yağ doku artışı insülin direncine katkı sağlamaktadır (170). Farklı kompartmanlardaki SYA değerlendirilmelerinde, sistemik dolaşımdaki SYA miktarının %75'inin gövde yerleşimli SK yağ kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Abdomen içi yağ dokusu kaynaklı

SYA'nin ise toplam SYA'ı miktarının sadece %15'i kadar olduğu gösterilmiştir (171).

2.6 Epikardiyal Yağ Dokusu

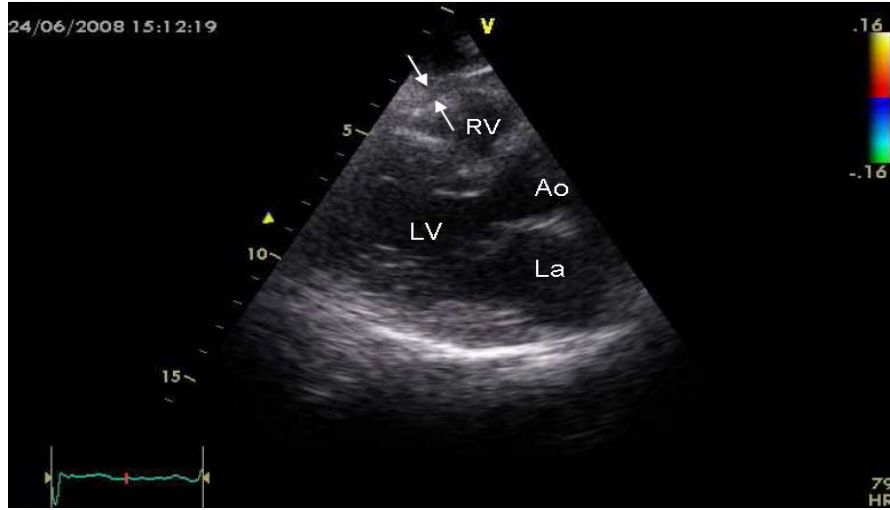
Epikardiyal adipoz doku myokard ile visseral epikard arasında, kalp etrafında depolanan visseral yağ dokusudur (158) (Şekil 2.2). İnsan anatomisinde epikardiyal yağ dokusu, kalbin bazı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir. En fazla izlendiği yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden myokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır (172). Erişkin kalbinde, tamamen farklılaşmış beyaz yağ dokusu genellikle apekse kadar uzanan atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda bulunabilir (Şekil 2.2). Atriumların serbest duvarlarında ve iki uzantısının çevresinde minör yağ odakları subepikardiyal olarak da bulunmaktadır. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça, ventriküller arasındaki boşluğu artan oranda doldurur; hatta bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar. Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarda uzanır. Özetle, kalbin yağ ve kas içeriği arasında fonksiyonel ve anatomik bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu yağ ve kas içeriği aynı koroner kanlanmayı paylaşır ve fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokard tabakalarını birbirinden ayırmaz (173).

Marchington ve arkadaşları çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda epikardiyal yağ kitlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır (174). Bu bulgu insanlardaki otopsi, ekokardiyografi, MRG bulgularıyla paralellik göstermektedir ve epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade visseral yağlanmayla ilişkisi olduğunu akla getirmektedir. Otopsi çalışmaları epikardiyal yağ ile yaş arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarsa da, ekokardiyografik araştırmalar bunu gösterememiştir (158,175-180).

Epikardiyal yağ dokusunun, yüksek-hızlı BT ve MRG ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların yağı görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir (158,177). Iacobellis ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusunun direk olarak saptanması için ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir. Ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ, MRG ile ölçülen visseral adipoz doku ile iyi korelasyon göstermektedir (158). Epikardiyal yağ

kalınlığı her iki parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ölçülmektedir (174) (Şekil 2.2).

Iacobellis ve arkadaşları artmış epikardiyal yağ miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncıyla anlamlı ilişkiler göstermişlerdir (177). Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler BMI'den bağımsız olarak en yüksek epikardiyal yağ kalınlığına sahiptirler. Bel çevresi ölçümlerinin visseral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için visseral yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek visseral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlayabilir. Bu metod artmış abdominal SK yağ kalınlığının akıl karıştırıcı etkisinden kaçınılmasını sağlayabilir (158).



Şekil 2.2:Epikardiyal yağ dokunun ekokardiyografide görünümü. Ao: Aort, La: Sol atriyum, LV:Sol ventrikül, RV:Sağ ventrikül, Oklar:İki ok arası epikardiyal yağ dokusu

Epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal özellikleri hayvan ve insan modelleri üzerinde araştırılmıştır. Genç erişkin kobaylarda epikardiyal yağ dokusundan katekolaminlere cevap olarak üretilen, salınan ve yıkılan serbest yağ asidi oranı diğer yağ kompartmanlarından oldukça yüksektir (174). Epikardiyal yağ dokusunda gözlemlenen yüksek lipoliz birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir. İnsülinin yağ dokusundaki azalmış antilipolitik etkisi ve β -adrenerjik reseptörlerin, özellikle β_3 reseptörlerin artmış aktivitesi muhtemel mekanizmalar olarak akla getirilebilir (181). Kobaylarda epikardiyal yağların protein içeriği perirenal ve popliteal depolardakinden daha fazladır (174). Maymunlardan elde edilen veriler,

maksimum glikoz kullanım kapasitesinin diğer yağ depolarınıninkine benzer veya daha az olduğunu göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusu ile bitişindeki miyokardiyum arasındaki yakın anatomik ilişki bu iki doku arasındaki muhtemel lokal parakrin etkileşimi düşündürmektedir. Fizyolojik şartlar altında, epikardiyal yağ dokusunun miyokardiyum ile lokal vasküler yatak arasında yağ asitlerinin toksik seviyelere ulaşmasına karşı tampon sistemi görevi gördüğü düşünülmektedir. Böylece artan epikardiyal yağlar kalbin kasılma döngüsünün oluşumu ve devamlılığını engelleyen, repolarizasyonda değişikliklere ve ventriküler aritmiye neden olan artmış yağ asitleri için bir depo ünitesi olabilir. Çelişkili olarak, epikardiyal yağın yüksek lipolitik aktivitesi bu dokunun, özellikle iskemik şartlar altında, artmış miyokardiyal enerji ihtiyacını karşılamak için hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi görebileceğini de akla getirmektedir (182,183) .

Epikardiyal yağın koruyucu özellikleri de olabileceği düşüncesi kardiyak yağ dokusunda üretilen adiponektin ve adrenomedüllin ile de desteklenebilir. Adiponektin reseptörlerinin insan epikardiyal adipoz dokusunda eksprese edildiği gösterilmiş (184) ve adiponektin düzeyleri, iskemik kalp hastalığı olan kişilerin epikardiyal yağ dokularında daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir (185). Adrenomedüllin, kuvvetli vazodilatatör, anti-inflamatuar ve anjiyogenik özellikleri ile koroner arterler de dahil damar yapısı üzerine koruyucu etki gösterebilmektedir (184).

Faydalı gibi görünen etkilerin dışında epikardiyal yağ dokusu, TNF- α , IL1, IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), nerve growth faktör (NGF), resistin, PAI-1, serbest yağ asitleri salgılamaktadır (27,174,186,187). Elektif koroner aortik bypass uygulanan hastalardan alınan epikardiyal adipoz dokuda, ciltaltı adipoz doku ile kıyaslandığında IL-1 β , IL-6, MCP-1 ve TNF- α mRNA düzeyleri belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (188). Özellikle koroner arter hastalığı olan obez bireylerin epikardiyal yağ dokusunda TNF- α , IL1, IL6 mRNA, MCP-1 ve makrofaj CD45 mRNA ekspresyonu ve salınımı artmış olarak bulunmuştur (186). Makrofajlar, lenfositler ve bazofillerin varlığının gösterilmesiyle, epikardiyal yağ dokusunda inflammatuar hücre infiltrasyonu da tanımlanmıştır (186,187). Koroner arter hastalığı olanlarda artmış makrofaj infiltrasyonu, epikardiyal yağ dokusunun iskemik

hastalıklarda inflamasyonun şiddetlenmesinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Artan inflamasyon, aterosklerotik plak rüptürünün artmasına da yol açabilir (186).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmadan elde edilen veriler epikardiyal adipoz dokunun kardiyak risk belirteci olabileceğini ve metabolik risk profilinde aktif olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (177,189-191). Epikardiyal yağ dokusu subepikardiyal koroner arterlerin etrafında yer almaktadır. Metabolik ve patofizyolojik etkisi araştırılırken koroner arter hastalığı oluşumuna katkı sağladığı anlaşılmıştır (193). Epikardiyal yağ dokusunun ateroskleroz ile ilişkili sitokin ve proteinler sentezleyen çeşitli genler eksprese etmesi (189,193,194) dolaylı göstergeler olduğu için bunu direk olarak gösterebilmek amacıyla koroner arter hastalığı ile epikardiyal yağ dokusunun korelasyonun olup olmadığı incelenmiş ve 139 hastanın alındığı bir çalışmada Chaowalit ve arkadaşları epikardiyal yağ doku kalınlığı ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (195). Başka bir çalışmada ise bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığının koroner arter darlık ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmasına ek olarak, ekokardiyografinin de ölçümdeki etkinliği ortaya konmuştur (196).

3.ADİPONEKTİN

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 gelatin binding protein 28 gen adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir (197). Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin'dir (197-200).

APM1 geni 3q27 bölgesinde yer alır. APM1 3 ekzon ve 2 introndan oluşan 17 kb uzunluğunda bir gendir. APM1 içeren kromozom 3 bölgesi (3q27) aynı zamanda metabolik sendrom fenotipine güçlü bir şekilde etkisi olan bir "Quantatif Trait Locus"(QTL) içermektedir (197).

3.1 Adiponektinin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir adipokindir. Adiponektin, adipoz dokuya özgül salgısal bir matriks proteindir. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (201,202).

İnsan DNA'sının yeni bir gen için araştırılması sürecinde Maeda ve arkadaşları adipoz doku spesifik kollajene benzer (adiponektin ya da APM1 transkriptini kodlayan DNA) gen izole etmişlerdir. DNA dizi analizi çalışmaları ile adiponektinin 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteini olduğu, bir sinyal peptidi içerdiği, transmembran hidrofobik kısmının bulunmadığı, N terminalinde ise, bir non-kollajen dizinin ve bunu G-X-Y tekrarlarından oluşan kısa bir kollajen benzeri motifin takip ettiği, C terminalinin ise kollajen X, kollajen VIII ve kompleman proteini C1q ile önemli oranda homoloji gösterdiği belirlenmiştir (197-200, 203).

5-ucu-AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın fosforilasyon ve aktivasyonunun, iskelet kasında adiponektinin globüler kısmı ya da tamamı, karaciğerde ise tamamı tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir. AMPK'ın

aktivasyonuna paralel olarak adiponektin, asetil koenzim A karboksilazın (ACC) fosforilasyonunu stimüle etmekte, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve miyositlerde laktat üretimini artırmakta, ACC fosforilasyonuna yol açar. Karaciğerde (KC) glukoneogenezis reaksiyonunda rol alan moleküllerin yıkımını ve glukoz seviyesinde azalmayı da in-vivo olarak stimüle etmektedir. AMPK aktivasyonunun bir dominant-negatif mutant ile bloke edilmesi yoluyla tüm bu etkilerin inhibe olması, glukoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonu stimülasyonunun adiponektin tarafından AMPK'yı aktivasyonu yoluyla olduğunu işaret etmektedir. Bu veriler ile Yamauchi ve ark. (202); adipositlerden farklılaşan antidiyabetik adipokin olan adiponektin'in, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır (204,205).

Adiponektin fare homologu ACRP 30'un globüler baş bölgesi (gACRP 30), kaslarda akut yağ asidi oksidasyonuna yol açmaktadır. Yüksek şeker ve yağ diyetine maruz bırakılan farelerde besin alımı değiştirilmeksizin günlük çok düşük doz gACRP 30 verilmesinin kilo kaybına yol açtığı bulunmuştur. gACRP 30'un bir GPCR reseptörü olarak KC, düz kas, endotelium, immün hücre doku ve organlar gibi, obezite ve benzeri kompleks hastalıkların biyolojisinde yer alması muhtemel pek çok dokuda görev aldığı düşünülmektedir (200).

Adiponektin'in çözünebilir kollajenler ailesinin yeni bir üyesi olarak, makrofaj fonksiyonunun ve miyelomonositik progenitor hücre proliferasyonunun negatif regülatörü olduğu bildirilmiştir. Adiponektin ile muamele edilmiş hücrelerde antiapoptik BCL 2 gen ekspresyonunun azaldığı ve adiponektinin regülatör etkisini apoptik mekanizmalarla sağladığı gösterilmiştir. Adiponektin endotelial NF-kappa beta sinyal iletimini bir cAMP bağımlı yol ile adenilat siklazı ya da protein kinaz A'yı bloke ederek inhibe ettiği ve aterogenezis ile ilişkili olarak inflamatuvar cevaba katıldığı düşünülmektedir. Tüm bu çalışmalar adiponektin'in inflamatuvar cevapta önemli bir düzenleyici protein olduğuna işaret etmektedir (201,206,207).

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı hormonlar tarafından düzenlenir (202,208).

a) İnsülin: 3T3-L 1 hücrelerinde yapılan çalışmada kronik insülin tedavisinin doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir.

b) TNF-alfa: TNF-alfa, adiponektin ekspresyonunu doza ve zamana bağımlı olarak baskılar.

c) Glukokortikoidler: Glukokortikoidler in-vivo olarak insülin direncine neden olur. Deksametazon, adiponektin geninin potansiyel baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF-alfa ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür.

d) Androjenler: Testesteron ve 5 alfa-hidroksi-testesteron plazma adiponektin seviyesini azaltır. Androjene bağlı düşük plazma seviyesi erkeklerdeki yüksek ateroskleroz ve insülin direnci ile ilgilidir.

e) İlaçlar: Tiazolidinedionlar (TZD), adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırır. TZD'ler insülin duyarlılığını PPAR- aracılığı ile düzeltirler. Normal glukoz toleranslı kişilerde rosiglitazon ile 14 günlük tedavi sonucunda plazma adiponektin seviyesi %30 artar.

f) Diğer: Adiponektin gen transkripsiyonu beta-adrenerjik agonistler ve dibutiril-cAMP tarafından azaltılırken, IGF-1 uyarısı ile artırılmaktadır (202,208).

3.2 Obezite ve Adiponektin

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. ELİZA yöntemi kullanarak Arita ve ark. Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 µg/ml iken obezlerde 3.7 µg/ml olarak bulunmuştur (209). Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir. Obezitede azalmış plazma adiponektin seviyesi, azalmış mRNA seviyesi ile ilişkilidir (210). Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (202,209-213).

Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar (211). Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır (212). Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Farelerde +4°C'de plazma adiponektin seviyesinin 6-24 saatte arttığı ve daha sonra normale döndüğü görülmüştür (213). Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin seviyesi artmıştır (214).

3.3 Adiponektin ve Ateroskleroz

Adipoz doku, bağışıklık sistemi için hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (PAI-1, HR-FGF) molekülleri salgılamaktadır. Obezitede saldırı moleküllerinin artması ve savunma moleküllerinin azalması aterosklerotik damar hastalığını alevlendirmektedir. Adiponektin adipovasküler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (215).

Adiponektin hücre dışı matriks molekülleri ile etkileşir. Damar intimasında bol miktarda bulunan kollajen I, III ve V'e bağlanırken kollajen II, IV, laminin ve fibronektine bağlanmaz. Adiponektin kateterle hasar oluşturulan sıçan damar duvarında, erken evrede subendotelyal alanda bulunmuş fakat sağlam damar duvarında tespit edilememiştir. Ayrıca insanda hasarlı aortta da, makrofajların çevresinde bulunmuştur. Bu bulgu adiponektin'in endotel bariyer bozukluğunda, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir (216,217).

Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve makrofajla ilgili inflamasyon aterosklerotik lezyonun anahtarıdır. Adiponektin; bu aşamada, sınıf A makrofaj çöpçü reseptörü (MSR) ekspresyonunu transkripsiyon aşamasında baskılar. Böylece monosit kökenli makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu önler (217).

TNF- α gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu, monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde önemli bir basamaktır. TNF- α , nükleer transkripsiyonel faktör-k β (NF-k β) aracılığı ile adezyon moleküllerinin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol alır. Adiponektin ise insan aorta endotel hücrelerinde TNF- α bağımlı NF-k β aktivasyonunu baskılayarak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu önler. Adiponektin endotelyal inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroza önler. Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel

hücrelerinden; Heparin Binding-Epidermal Growth Factor (EGF), EGF, trombosit kökenli büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar. Bu şekilde de ateroskleroza önleyici etki gösterir (217). Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin, azaldığı görülmüştür. Bir çalışmada benzer VKİ'ne sahip obez kişiler, diyabetik olmayan kişiler, koroner arter hastalığı (KAH) olmayan diyabet kişiler ve KAH olan diyabetik kişiler olarak 3 gruba ayrılmıştır. Obez diyabetiklerin plazma adiponektin konsantrasyonu, obez diyabetik olmayan kişilerden daha düşük bulunmuştur. En düşük adiponektin seviyesi KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiştir (207,210,216).

3.4 Adiponektin-Diyabet-İnsülin Direnci

Adiponektin insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir. Birçok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. Adiponektin karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretimi hızını azaltır. Glukoz alım hızını, glikoliz ya da glikojen sentezini ise etkilemez. Kısaca, glukoz üretimini, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır. Zayıf farelere globuler adiponektin uygulandığında ise fare iskelet kasındaki insülin reseptöründeki tirozin fosforilasyonu artar ve plazma glukoz seviyesi azalır (218). VKİ'nden bağımsız olarak Tip 1I diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonu azalır. Tip 2 DM'de kronik insülin direnci e azalmış plazma adiponektin seviyesi ile ilişkilidir (200,202,219).

Pima yerlileri ve beyaz ırkta adiponektin konsantrasyonunun insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkili olduğu ve kilo kaybı sonrası tekrar artmasına rağmen, bozulan glukoz toleransı ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca insülin rezistansı olan tavşan modellerinde, rekombinant adiponektin verilmesi ile insülin duyarlılığı normale dönmektedir. Bu durum adipositlerden salınan TNF-alfa, resistin gibi peptid hormonların tersine adiponektinin insülin rezistansı ve TIP 2 DM'den koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Düşük plazma adiponektin konsantrasyonunun Pima yerlilerinde obezite gelişiminde etyolojik bir rol oynamadığı, ancak Tip 2 DM gelişiminde, obezlerde diğer faktörlerden daha çok etkilendiği bildirilmiştir (100, 209,220-223).

Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalarda, Tip 1 diyabetli hastalarda da insülin direnci varlığı ve insülin direnci ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat tüm bu çalışmalara rağmen Tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmamış aksine şaşırtıcı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabetli hastalarda adiponektinin yüksekliğinin nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır (224-226).

3.5. Adiponektin- PKOS

Artmış adiposite ve insülin direnci nedeniyle PKOS hastalarında adiponektin düzeylerinin azalması beklenebilir. Bu düşünce çeşitli çalışmalar ile gösterilmekle birlikte bazı çalışmalar da ise adiponektin düzeyinin değişmediği gösterilmiştir(227-230).

Oysa düşük adiponektin düzeylerinin, Tip 2 DM ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gösterilmiştir (231-233).

2004 yılında toplanan Rotterdam Çalışma Grubunda PKOS hastalarının uzun dönemde artmış Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskleri olabileceği belirtildiği için, adiponektin tayini PKOS hastalarında önem kazanmaktadır. Adiponektin düzeyine göre hangi hastaların daha yüksek riskli olduğunu öngörmek mümkün olabilecektir (69,70).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hastaların ve Gruplarının Seçimi

Bu tez çalışması Araştırma GATA Etik Kurulunun 27.04.2010 tarih ve 1491-764-10/1539 no'lu izniyle yapılmıştır. GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. Polikliniğine başvuran, araştırmaya alma kriterlerine uygun olan, gönüllü 45 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların tümü; öykü, genel fizik muayene (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, deri kıvrım kalınlıkları dahil), pelvik muayene ve pelvik/transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Katılımcı kriterleri Tablo-3.1'de verilmiştir.

Tablo-3.1. Katılımcı kriterleri

A. Araştırmaya dahil olma kriterleri	B.Araştırmadan dışlanma kriterleri
1- PKOS tanı kriterlerine uygun olması	1-Gebelik olması
2- Açlık kan şekerinin <100 mg/dL	2-Hipotiroidi bulunması
3- Arteriyal kan basıncının <140/90 mmHg olması	3-Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi bulunması
4- LDL kolesterol <160 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dL ve trigliserid <300 mg/dL olması	4-Renal ve hepatik disfonksiyon
5- Vücut kitle indeksi<35 ve vücut ağırlığının son 3 ayda stabil olması	5-Eşlik eden başka bir metabolik, neoplastik veya kardiyovasküler hastalık bulunması
	6-Menstrüel siklus süresinin>21 gün veya >35 gün olması
	7-Halen veya son 6 ay içinde ilaç kullanımı (oral kontraseptifler, glukokortikoidler, antiandrojenler, ovulasyon indüksiyon ajanları, antidiyabetik ve antiobezite ilaçları veya diğer hormon preparatları)
	8-Sigara ve alkol kullanımı

PKOS tanı kriterleri

PKOS tanısı revize Rotterdam Kriterlerine (69,70) göre oluşturulmuştur (Tablo-3.2).

Tablo-3.2. PKOS tanı kriterleri

2003 Rotterdam Kriterleri

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi (her overde 2-9 mm çaplı, ≥ 12 folikül olması ve/veya >10 ml over hacmi)

3.2 Kontrol Grubu Seçimi

Sağlıklı kontrol grubu genel toplum örneklemi olmayıp, oluşan hasta grubu ile yaş ve VKİ açısından uyumlu gönüllü bireylerden seçilmiştir. Bunun için 152 birey değerlendirilmiş ve 47 olgu çalışma grubu ile tanımlanan parametreler yönünden uyumlu bulunduğundan kontrol grubu olarak araştırmaya alınmıştır. Kontrol olguları normal ovulatuvar siklusa sahip, hirsütizmi olmayan, bilinen hastalığı olmayan, ilaç kullanımı olmayan, öncesinde hiçbir dönemde hormon tedavisi almamış, oral kontraseptif kullanmayan, en son doğumu 3 yıl ve daha öncesinde yapmış olan bireylerden oluşturulmuştur. Fiziki değerlendirmede kilo fazlalığı dışında anormallik tespit edilen bireyler kontrol grubu dışında tutulmuştur. Laboratuvar değerlendirmede hemogram anormalliği (anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz), kan kimyasında glukoz >100 mg/dl, AST ve ALT normalin üst sınırından iki kat yüksek, TG >300 mg/dl, LDL >160 mg/dl ve diğer anormallikler bulunan bireyler kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

3.3 Çalışma Protokolü ve Testler

Tüm katılımcılar, çalışma protokolü hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

i. Demografik veriler ve örnek toplanması

Tarafımızca PKOS tanısı konmuş olan olgular ile sağlıklı kontroller, adetlerinin 3. gününde, 12 saat açlığın ardından GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde başlangıç vizitine alınmıştır.

Tüm olgu ve sağlıklı kontrollerin demografik özelliklerine ilişkin veriler ile elde edilen veriler çalışmaya alınan ilk olgudan itibaren bilgisayar ortamında Excel formatında kayıt altına alınmıştır.

Vücut yağ dağılımını saptamada bel (W) ve kalça (H) çevresi ölçümleri, biyoelektrik empedans analizi, deri kıvrım kalınlıkları ve epikardiyal yağ kalınlığı ölçümleri kullanmıştır.

Ölçümler aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspirium yaptırıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlenmiştir. Bel çevresi ölçüm noktası olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior noktalarını birleştiren hattın orta noktasının çapı, kalça çevresi ölçüm noktası olarak da, arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilmiştir. W/H oranı, bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanması ile elde edilmiştir.

Vücut yağ dağılımları, biyoelektrik empedans analiz cihazı olan “Tanita BC 418 MA (Tanita, Japan)” ile değerlendirilmiştir.

Biceps, triceps, subskapular ve suprailiak bölgelerinin deri kıvrım kalınlıkları metal kalipper cihazı ile üç defa ölçülmüş ve ortalamaları alınmıştır. Üst ön kol çevresi sol akrimion ile sol ön kubital çukuru birleştiren hattın orta noktasının çevresi mezura ile ölçülmüştür.

Antropometrik ölçümlerden sonra olguların brakial toplardamardan 20 G enjektör ile 3 tüp EDTA’sız, 4 tüp 1.3 mg/dl dipotasyum EDTA içeren tüplere kan örneği alınarak soğuk zincirde laboratuara taşınmıştır. EDTA’sız tüpler standart olarak fibrin oluşumu için 20 dakika bekletildikten sonra kan tüpleri 4000 rpm 10 dakika çevrilerek serum ve plazma ayırma işlemi yapılmıştır. Serum ve plazmalar 400 mikro-litrelik plastik tüplerde saklanmıştır. Serum ve plazma örnekleri ayrı kutularda test zamanına kadar -86°C ‘de muhafaza edilmiştir.

ii. Biyokimyasal analiz

I. Glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, total protein, albümin düzeyleri GATA Biyokimya AD. Merkez laboratuvarında Olympus AU 600 oto analizör (Olympus Diagnostics, GmbH, Hamburg, Almanya) ile enzimatik kolorimetrik metodla belirlenmiştir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri Friedewald formülüyle hesaplanmıştır (234).

II. LH, FSH, E2, Total testosteron, Prolaktin, SHBG, DHEA-S, TSH, İnsülin kemilüminesans metod kullanılarak Modular E-170 İmmunolojik Analizör Sisteminde (Roche Diagnostics, Osaka, Japonya) orjinal kitler kullanılarak ölçüldü.

III. HOMA-IR hesaplaması: (Açlık plazma glukozu (mg/dl) X immünoreaktif insülin (IRI) (μ IU/ml)/405 formülü ile hesaplanmıştır (42). Bu yöntemin tercih edilme nedeni, insulin duyarlılığını saptamada referans metod olan glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özellikte olmasından ve sonuçlarının glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda ilişki göstermesindedir (42).

IV. Serum adiponektin düzeyleri ELİSA metodu ile Human Adiponectin ELİSA Kit TEKO Medical (Sissace/İsviçre) ile çalışıldı. Minimal tespit konsantrasyonu 0,6 nanogr/ml'dir. Çalışma içi CV %5,7, çalışmalar arası CV %3,10'dur. ELİSA ölçümleri ELİSA plaka okuyucusu biyo-tek synergy HT (biyotrect ins. INC winooski, VT-USA) cihazı kullanılarak tıbbi biyokimya AD'da ölçülmüştür.

iii. Obezitenin Değerlendirilmesi

Olguların vücut ağırlığı (medikal tartı ile) ve boy (ölçeklendirilmiş metre ile) en yakın 0,1 kg ve 0,1 cm'ye göre kaydedildi. $BMI = [(kg \text{ cinsinden ağırlık}) / (\text{metre cinsinden boy})^2]$ formülü ile hesaplandı. Obezite kriteri olarak BMI 30 kg/m^2 eşik değeri kullanıldı (235).

iv. Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü

Epikardiyal yağ kalınlığı, M-mode ekokardiyogram ile (Vivid 7; GE, Milwaukee, WI probe 3,5 Mhz) ölçüldü ve sonuçlar dijitalize edildi. Kalınlık parasternal uzun eksen penceresinde, sağ ventrikül anterolateral duvar ile perikard arasında gözlenen epikardiyal yağ dokusu birbirini takip eden 3 siklus boyunca, sistol sırasında ölçülerek, ortalamaları alındı ve kaydedildi (236). Bütün olgular aynı kardiyolog tarafından hasta veya kontrol olgusu olduğu bilinmeksizin değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler için Ortalama \pm Standart sapma kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada, Mann-Whitney U-test ve Student t-test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler için, Pearson korelasyon katsayıları

hesaplandı. Bağımlı değişkene etki eden bağımsız değişkeni bulmak üzere Backward lineer regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

PKOS'lu olgu ve kontrollere ait demografik veriler Tablo-4.1'de verilmiştir. Araştırma kurgusunun temel unsurlarından birisi olan araştırma grupları arasındaki yaş ve vücut kitle indeksi benzerliğinin sağlandığı tabloda da görülmektedir. Bu iki parametrenin dışında kalça çevresi PKOS grubunda kontrollerden anlamlı olarak yüksek ($p=0.038$) ölçülmekle birlikte, bel çevresi ve bel-kalça oranları ele alındığında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.170$, $p=0.516$, sırasıyla).

Tablo-4.1. PKOS olan olgular ile kontrol grubuna ait demografik veriler

	PKOS (n=45)	KONTROL (n=47)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	21.2±4.5	21.3±3.0	0.081**
VKİ (kg/m ²)	24.6±5.2	22.2±2.6	0.118**
Bel çevresi (cm)	73.2±9.3	69.8±5.6	0.170**
Kalça çevresi (cm)	100±8.7	96.5±5.3	0.038*
Bel çevresi/kalça çevresi	0.7±0.1	0.7±0.04	0.516**

PKOS: Polikistik over sendromu. VKİ: Vücut kitle indeksi. * Student t-test. **Mann-Whitney U-test

PKOS'lu olgular ve kontroller arasında temel biyokimyasal analiz verilerinde de bazı farklılıklar ve benzerlikler bulunmuştur (Tablo-4.2). Açlık kan şekeri, normal sınırlarda olmakla birlikte, PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın bir değerde yüksek bulunmuştur ($p=0.057$).

Lipid profili yönünden değerlendirildiğinde, LDL-K, Total-K düzeyi gruplar arasında benzer bulunurken, trigliserid ölçümleri PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek ($p=0.0001$), HDL-K düzeyleri ise anlamlı olarak düşük ($p=0.048$) bulunmuştur (Tablo-4.2).

PKOS ve kontrol grubu olgularına ait hormon ölçümleri de yapılmıştır. PKOS grubunda LH, total testosteron düzeyleri ve LH/FSH oranı anlamlı olarak yüksek bulunurken, seks hormon bağlayıcı protein düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0.019$, $p=0.0001$, $p=0.002$, $p=0.0001$, sırasıyla) DHEA-S, FSH, estrodiol, prolaktin ve tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-4.3).

Tablo-4.2. PKOS olan olgular ile kontrol grubuna ait temel biyokimyasal veriler

	PKOS (n=45)	KONTROL (n=47)	<i>p</i>
AKŞ (mg/dL)	87.5±8.0	82.2±6.1	0.001*
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.608**
AST (U/L)	17.7±8.0	17.1±3.3	0.909**
ALT (U/L)	17.3±15.1	12.5±3.8	0.057**
Total kolesterol (mg/dL)	162.6±37.6	159.7±32.3	0.695*
HDL kolesterol (mg/dL)	49.6±11.5	54.1±9.8	0.048*
LDL kolesterol (mg/dL)	91.2±27.4	92.7±26.9	0.785*
Trigliserid (mg/dL)	108.0±71.7	64.1±20.9	0.0001**

PKOS: Polikistik over sendromu. AKŞ: Açlık kan şekeri. *Student t-test. **Mann–Whitney U-test

Tablo-4.3. PKOS olan olgular ile kontrol grubuna ait hormon değerleri

	PKOS (n=45)	KONTROL (n=47)	<i>p</i>
LH (mIU/ml)	7.2±4.9	5.2±3.1	0.019*
FSH (mIU/ml)	4.9±1.9	5.6±1.6	0.163**
E2 (pg/ml)	68.4±74.5	60.3±70.7	0.822**
PRL (ng/ml)	17.6±9.0	17.8±6.8	0.924*
TEST. (ng/dl)	64.2±28.2	43.9±15.3	0.0001*
SHBG (nmol/L)	31.7±16.0	60.1±27.6	0.0001**
DHEA-S (µg/dl)	333.1±135.0	294.6±99.1	0.129*
TSH (mIU/ml)	2.2±0.8	2.2±1.2	0.193**
LH/FSH	1.6±1.0	0.95±0.5	0.002**

PKOS: Polikistik over sendromu. LH: Luteinizan hormon. FSH: Folikül stimulan hormon. E2: Estrodiol. PRG: Progesteron. PRL: Prolaktin. TEST: Testosteron. SHBG: Seks hormon bağlayıcı protein. TSH: Troid stimulan hormon. DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat. *Student t-test. **Mann–Whitney U-test

PKOS grubunda plazma adiponektin düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunurken, insülin ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.0032, p=0.0001, p=0.0001, sırasıyla) (Tablo-4.4).

Tablo-4.4. PKOS olan olgular ile kontrol grubuna ait adiponektin düzeyi ile diğer parametrelerin karşılaştırılması

	PKOS (n=45)	KONTROL (n=47)	<i>p</i>
Adiponektin (µg/ml)	9.4±3.9	12.45±5.9	0.0032**
İnsülin (mIU/ml)	10.6±5.0	6.4±2.2	0.0001**
HOMA-IR	2.3±1.2	1.3±0.5	0.0001**

PKOS: Polikistik over sendromu. HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance. *Student t-test. **Mann-Whitney U-test.

PKOS ve kontrol grubu olgularının ekokardiyografi ile epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü, biyoelektrik empedans cihazı ile vücut yağ ve yağsız doku dağılımları, kalipper cihazı ile deri kıvrım kalınlıklarının ölçümleri de yapılmıştır. Bu ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığı, tüm vücut yağsız dokuları, gövde yağsız dokuları, üst ön kol çevresi, tüm deri kıvrım kalınlıkları, PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.0001, p=0.0001, p=0.007, p=0.035, p=0.007, p=0.005, p=0.035, p=0.007, sırasıyla). (Tablo-4.5).

Tablo-4.5. PKOS olan olgular ile kontrol grubunun epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut yağ parametrelerinin karşılaştırılmaları

	PKOS (n=45)	KONTROL (n=47)	<i>p</i>
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	4.6±1.7	3.2±1.1	0.0001**
Toplam yağ kitlesi (kg)	19.7±8.6	16.0±5.3	0.16**
Toplam yağ yüzdesi (%)	28.8±7.2	26.6±5.9	0.86*
Toplam yağsız doku (kg)	46.0±5.9	43.0±2.9	0.0001*
Gövde yağ kitlesi (kg)	9.2±4.7	8.0±4.0	0.338**
Gövde yağ yüzdesi (%)	24.8±8.4	23.3±6.9	0.111*
Gövde yağsız doku (kg)	26.0±3.5	24.3±1.5	0.007**
Üst ön kol çevresi (cm)	28.0±4.4	25.9±2.9	0.035**
Biseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	10.2±4.4	8.0±2.8	0.007**
Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	16.4±5.3	13.6±4.5	0.005**
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	16.0±6.4	13.1±4.4	0.035**
Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)	18.2±6.9	14.1±5.0	0.007**

*Student t-test. **Mann-Whitney U-test

PKOS grubunda ortalama 2.3 olarak bulduğumuz ve bazı çalışmalarda insülin direnci sınırı olarak belirlenen HOMA-IR değerini dikkate alarak bu değer üzerinde ve altında kalan hastaları iki gruba ayırırsak, VKİ'leri gruplar arasında benzer ($p=0.086$) olmasına rağmen insülin direnci olan grupta epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, toplam yağ kitlesi-yüzdesi, toplam-gövde yağsız doku, üst ön kol çevresi ve tüm deri kıvrım kalınlıkları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p=0.0001$, $p=0.003$, $p=0.017$, $p=0.003$, $p=0.012$, $p=0.034$, $p=0.013$, $p=0.0011$, $p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.0001$, $p=0.001$, $p=0.003$, sırasıyla) (Tablo-4.6) (237,238). Bu durum insülin direnci ile epikardiyal yağ doku kalınlığının ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tablo-4.6. İnsülin direnci olan/olmayan PKOS olgularının epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut parametrelerinin karşılaştırılmaları

	HOMA-IR<2.3 (n=29)	HOMA-IR≥2.3 (n=16)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	20.1±2.6	21.4±4.0	0.946**
Bel çevresi (cm)	69.6±7.2	79.7±9.4	0.003**
Kalça çevresi (cm)	97.7±7.6	104.8±9.3	0.017*
Bel/Kalça oranı	0.7±0.03	0.8±0.06	0.003*
VKİ (kg/m ²)	22.4±3.6	27.8±5.4	0,806*
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	4.2±1.4	5.2±1.8	0.0001**
Toplam yağ kitlesi (kg)	16.8±6.8	23.9±9.3	0.012*
Toplam yağ yüzdesi (%)	26.7±6.4	31.9±6.5	0.034*
Toplam yağsız doku (kg)	43.9±4.1	48.6±6.6	0.013*
Gövde yağ kitlesi (kg)	8.0±3.9	10.8±5.4	0.07*
Gövde yağ yüzdesi (%)	23.2±7.6	27.0±9.6	0.202*
Gövde yağsız doku (kg)	24.8±2.4	27.6±4.0	0.011*
Üst ön kol çevresi (cm)	26.5±3.5	30.8±4.5	0.006**
Biceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	8.4±2.7	13.3±5.2	0.001*
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	14.2±3.3	20.4±5.6	0.0001*
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	13.5±3.7	20.7±7.7	0.001*
Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)	15.9±5.4	22.7±7.3	0.003*

*Student t-test. **Mann-Whitney U-test

PKOS olguları arasından insülin direnci olan hastalar (HOMA-IR \geq 2.3) çıkarıldığında, geriye kalan insülin direnci olmayan PKOS hastaları ile kontrol olguları karşılaştırıldığında epikardiyal yağ doku kalınlığı dışında farklı vücut kompartmanlarındaki yağ dokuları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.001) (Tablo-4.7). Bu durum PKOS ile epikardiyal yağ doku kalınlığının ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır.

Tablo-4.7. PKOS olup insülin direnci olmayan olgular ile kontrol grubunun epikardiyal yağ doku kalınlığı ile diğer vücut yağ parametrelerinin karşılaştırılmaları

	HOMA-IR<2.3 (n=29)	KONTROL (n=47)	p
HOMA-IR	1.53±0.40	1.31±0.45	0.051**
Adiponektin	10.74±3.5	12.45±5.9	0.233**
Yaş (yıl)	20.1±2.6	21.3±3.0	0.051*
VKİ (kg/m ²)	22.4±3.6	22.2±2.6	0.806**
Bel çevresi (cm)	69.6±7.2	69.8±5.6	0.870**
Kalça çevresi (cm)	97.7±7.6	96.5±5.3	0.545**
Bel/Kalça oranı	0.7±0.03	0.7±0.04	0.284**
Toplam yağ kitlesi (kg)	16.8±6.8	16.0±5.3	0.619**
Toplam yağ yüzdesi (%)	26.7±6.4	26.6±5.9	0.881**
Toplam yağsız doku (kg)	43.9±4.1	43.0±2.9	0.334**
Gövde yağ kitlesi (kg)	8.0±3.9	8.0±4.0	0.966*
Gövde yağ yüzdesi (%)	23.2±7.6	23.3±6.9	0.928**
Gövde yağsız doku (kg)	24.8±2.4	24.3±1.5	0.300**
Üst ön kol çevresi (cm)	26.5±3.5	25.9±2.9	0.558*
Biceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	8.4±2.7	8.0±2.8	0.666**
Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	14.2±3.3	13.6±4.5	0.253*
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	13.5±3.7	13.1±4.4	0.703*
Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)	15.9±5.4	14.1±5.0	0.216*
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	4.2±1.4	3.2±1.1	0.001**

*Student t-test. **Mann-Whitney U-test

PKOS grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığının; adiponektin, HOMA-IR, lipid parametreleri, hormon düzeyleri ile korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. HOMA-IR ve trigliserid düzeylerinin epikardiyal yağ dokusu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (p=0.022, p=0.027, sırasıyla)(Tablo-4.8.).

Tablo-4.8. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle epikardiyal yağ kalınlığının biyokimyasal parametrelerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

veri	r	p
LH (mIU/ml)	0.118	0.449
FSH (mIU/ml)	0.018	0.910
LH/FSH	0.109	0.488
Testosteron (ng/dl)	0.065	0.698
HDL kolesterol (mg/dl)	0.057	0.722
LDL kolesterol (mg/dl)	0.118	0.449
Trigliserid (mg/dl)	0.377	0.027
HOMA-IR	0.360	0.022
Adiponektin (µg/ml)	-0.037	0.824

LH: Luteinizan hormon FSH: Folikül stimulan hormon

PKOS grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığının; total yağ yüzdesi-kitlesi, gövde yağ yüzdesi-kitlesi ve deri kıvrım kalınlıkları ile korelasyonu Pearson analizi ile incelenmiştir. Bu grupta epikardiyal yağ doku kalınlığı, sadece supskapular deri kıvrım kalınlığı ile korelasyon göstermekteyken, bel-kalça oranı ve suprailiak deri kıvrım kalınlığı ile anlamlı olmaya yakın düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (p=0.008, p=0.054, p=0.051, sırasıyla) (Tablo-4.9.). diğer antropometrik parametrelerle istatistiki anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır (Tablo-4.9.).

Tablo-4.9. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle epikardiyal yağ kalınlığının vücut parametreleri ile korelasyon ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

veri	r	p
Bel çevresi (mm)	0,305	0,063
Kalça çevresi (mm)	0,186	0,264
Bel/Kalça oranı	0,315	0,054
Toplam yağ kitlesi (kg)	0,293	0,063
Toplam yağ yüzdesi (%)	0,252	0,111
Gövde yağ kitlesi (kg)	0,224	0,160
Gövde yağ yüzdesi (%)	0,193	0,226
Üst ön kol çevresi (cm)	0,152	0,363
Biceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	0,196	0,239
Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	0,268	0,104
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	0,424	0,008
Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)	0,319	0,051

PKOS grubunda HOMA-IR ve adiponektin düzeyinin epikardiyal yağ doku kalınlığı, total yağ yüzdesi-kitlesi, gövde yağ yüzdesi-kitlesi ve deri kıvrım kalınlıkları ile korelasyonu Pearson analizi ile incelenmiştir.

HOMA-IR; gövde yağ yüzdesi ve kitlesi ile korelasyon göstermezken diğer tüm parametreler ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Adiponektin ise epikardiyal yağ doku kalınlığı, toplam yağ yüzdesi, gövde yağ kitlesi-yüzdesi ve triseps deri kıvrım kalınlığı ile korelasyon göstermezken, diğer parametreler ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir (Tablo-4.10.).

Tablo-4.10. PKOS grubunda Pearson korelasyon analiziyle HOMA-IR ve Adiponektinin vücut parametreleri ile korelasyonları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

	HOMA-IR		ADİPONEKTİN	
	r	p	r	P
Epikardiyal yağ doku (mm)	0.360	0.022	-0.119	0.469
BMI (kg/m ²)	0.522	0.001	-0.497	0.002
Bel/Kalça oranı	0.621	0.0001	-0.442	0.010
Toplam yağ kitlesi (kg)	0.398	0.016	-0.416	0.012
Toplam yağ yüzdesi (%)	0.375	0.024	-0.324	0.054
Toplam yağsız doku (kg)	0.363	0.030	-0.423	0.010
Gövde yağ kitlesi (kg)	0.299	0.077	-0.314	0.062
Gövde yağ yüzdesi (%)	0.241	0.157	-0.201	0.240
Gövde yağsız doku (kg)	0.371	0.026	-0.405	0.014
Üst ön kol çevresi (cm)	0.482	0.003	-0.371	0.033
Biseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	0.355	0.036	-0.409	0.018
Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	0.412	0.014	-0.283	0.110
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	0.586	0.0001	-0.449	0.009
Suprailiak deri kıvrım kalınlığı (mm)	0.494	0.003	-0.356	0.042

Test edilen vücut yağ doku parametrelerinin HOMA-IR düzeyini belirleme gücü lineer regresyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre tüm vücut yağsız doku kitlesinin, gövde yağsız doku kitlesinin, üst ön kol çevresinin ve supskapular deri kıvrım kalınlığının, HOMA-IR düzeyinin belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir (p=0.002, p=0.004, p=0.011, p=0.001, sırasıyla) (Tablo-4.11).

Tablo-4.11 PKOS grubunda vücut yağ doku parametrelerinin Backward Lineer Regresyon Analiziyle HOMA-IR düzeyini belirleme katsayıları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

veri	β katsayısı (Standardize edilmiş)	<i>p</i>
Toplam yağsız doku (kg)	-4.516	0.002
Gövde yağsız doku (kg)	3.713	0.004
Üst ön kol çevresi (cm)	0.734	0.011
Supskapular deri kıvrım kalınlığı (mm)	0.794	0.001

Test edilen biyokimyasal parametrelerin, epikardiyal yağ doku kalınlığını belirleme gücü lineer regresyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre trigliseridin, HDL-K'ün, LH/FSH oranının ve HOMA-IR'nin, epikardiyal yağ doku kalınlığının belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir (p=0.021, p=0.049, p=0.039, p=0.016, sırasıyla) (Tablo-4.12).

Tablo-4.12 PKOS grubunda biyokimyasal parametrelerin Backward Lineer Regresyon Analiziyle epikardiyal yağ doku kalınlığını belirleme katsayıları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

veri	β katsayısı (Standardize edilmiş)	<i>p</i>
Trigliserid (mg/dl)	0.435	0.021
HDL-kolesterol(mg/dl)	0.358	0.049
LH/FSH	0.372	0.039
HOMA-IR	0.431	0.016

TARTIŞMA

PKOS, doğurganlık çağındaki bayanlarda en sık görülen endokrinolojik hastalıktır ve infertilitenin en yaygın sebebidir (239). PKOS hastalarındaki epidemiyolojik veriler PKOS'un kardiyovasküler hastalık açısından ileri düzeyde riskler taşıdığını göstermektedir (240). Bu tez çalışmasında bizim bulduğumuz veriler de bu bilgileri desteklemektedir.

Bizim hastalarımız, 21.2 ± 4.5 yaş ortalamaları ile genç bir grup oluşturmaktadırlar. İnsanlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte vücut ağırlığının, kan lipid düzeylerinin ve kan basıncının arttığı bilinmektedir (241). Bizim hastalarımızın genç olmaları bu risk faktörlerine sahip olmadan değerlendirilmeleri çalışma sonuçlarımızın daha homojen ve yorumlanabilir olmasını sağlamıştır.

PKOS hastalarında metabolik sendrom sık görülmektedir (242). Metabolik sendrom patogenezinde rol oynayan temel sorun insülin direncidir (243). İnsülin direnci gerek intrensek, gerekse ekstrensek insülin uyarımına normalden daha düşük biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanmaktadır. PKOS patogenezi üzerine yapılan birçok çalışmada hem zayıf hem de obez bireylerde belirgin insülin direnci olduğu açık şekilde ortaya konmuştur (244). İnsülin duyarlılığında azalma meydana gelmesi PKOS'lu olgularda ilk kez 1980 yılında bildirilmiştir (28). Burghen ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyon ilişkisi gösterdiğini ortaya koymuştur (30). PKOS'lu olguların yapılan çalışmalarda % 43-76'sında insülin direnci tespit edilmiştir (4,6). Obez olmayan hastalarda ise bu oranın %30-50 civarında olduğu saptanmıştır (28,29,245). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın HOMA-IR değerleri, kontrol grubunun değerlerine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. HOMA-IR değerinin, kesin olarak kabul edilen üst sınırı mevcut değildir (42). Bizim hastalarda saptadığımız ortalama HOMA-IR değeri olan 2.3'ü baz aldığımızda, 29 (%65) hastamız bu değerinin altında kalırken, 16 (%35) hastamız ise bu sınırın üstünde yer almıştır. Hastaların obez olmamaları ve yaşlarının genç olması nedenleriyle, diğer çalışmalarla kıyaslandığında insülin direnci oranının alt sınırdaki olabileceğini düşünmekteyiz. Kontrol grubumuzun, VKİ'lerinin ve yaşlarının benzer olmalarına rağmen aralarındaki HOMA-IR farkının anlamlı olması, PKOS-insülin direnci ilişkisinin bizim hastalarımız için de geçerli olduğunu göstermiştir. Hastaları iki gruba ayırdığımızda HOMA-IR değeri yüksek olan grubun

VKİ de belirgin yüksek saptanmıştır. VKİ'nin, insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinen bir durumdur (28) ve literatürle uyumlu olarak PKOS hastalarında artan VKİ ile insülin direncinin daha da arttığı görülmektedir.

Hastaların TANİTA biyoelektrik empedans ölçümlerinde, yağ dokusundan bağımsız bir kitle artışı da dikkat çekmektedir. Yağ dokusundan bağımsız kitlenin içerisinde kas dokusu da bulunmaktadır ve kas dokusu, insülinin etkisini gösterdiği dokulardan biridir. Tüm vücut ve gövdedeki yağdan bağımsız kitle, hasta grubunda HOMA-IR ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Hiperandrojenemi veya sebebini bilmediğimiz başka sebeplerle “normalin üzerinde olacak şekilde” artmış kas kitlesinin de insülin direncine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. HOMA-IR ile kas kitlesi arasında negatif korelasyon bilinen bir durumdur (246). Ancak bu çalışmalarda saptanan kas kitlesi, kas hipertrofisine bağlı kas kitlesi değildir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi androjen fazlalığının yol açtığını tahmin ettiğimiz yağsız kitle artışının, insülin direncini artırabileceğini düşünmekteyiz. Yapmış olduğumuz regresyon analizinde, insülin direnci belirleyicilerinin arasında tüm vücut ve gövdedeki yağdan bağımsız dokuların da olması, bizim düşüncelerimizi destekler niteliktedir. Bu konuda invitro hücre kültürü çalışmalarının yapılması konuyu aydınlatıcı olabilir.

Obez olmayan PKOS hastalarındaki %30–50 civarındaki insülin direnci varlığından ve bu direncin yağ doku artışı ile korelasyon gösterdiği gerçeğinden yola çıkarak (28,29,245,247), biz de tüm yağ kompartmanlarını değerlendirebilmek ve bunların insülin direnci ile ilişkisini araştırabilmek için, çalışmamızda hastaların ve kontrol olgularının kalipper cihazı ile dört farklı noktada (biceps, triceps, suprailiak, subskapular) deri kıvrım kalınlıklarını ve mezura ile sol üst kol çevresini ölçtük. Yaptığımız literatür taramalarına göre, daha önce hiçbir çalışmada PKOS hastalarında deri kalınlıklarının bu yöntemle ölçülmediğini saptadık. Cilt altı yağ dokusu ile ilgili önceki çalışmalarda, sadece abdominal bölgedeki deri kalınlıkları ölçülmüş ve yöntem olarak daha çok bilgisayarlı tomografi kullanılırken, az sayıda çalışmada ise manyetik rezonans ve ultrasonografi ile deri kalınlıkları ölçülmüştür (248,249). Bu ölçümler de daha çok batın içi visseral yağ ölçümleri değerlendirilirken yapılmıştır.

BT çekiminin belirgin bir maliyeti söz konusudur ve hastalar aynı zamanda tetkik esnasında iyonize radyasyona maruz kalmaktadırlar. Aynı şekilde MRG ile de maliyet belirgin olarak yüksektir ve olağan hasta yoğunluğu olan bu tür işlemlerde araştırma hastalarına zaman ayırmak oldukça zor olmaktadır. Ultrasonografi ile de batın içi ve cilt altı yağ dokusu ölçümleri yapılabilmektedir fakat bu yöntemin de sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Aynı zamanda cihazın kalitesi ve ultrasonografiyi yapan kişinin tecrübesi bu işte bizim yöntemimizdeki gibi önem arz etmektedir. Ayrıca bu yöntemin sensitivitesi normal ve hafif yüksek kilolu kişilerde daha da düşmektedir (250). Bizim yöntemimiz, doğruluğunu ispatlamış bir yöntem olmasının yanında hastalara uygulanan herhangi bir girişimsel işlem söz konusu değildir. Maliyet olarak diğer yöntemlerle kıyaslamak da mümkün değildir. Sadece ölçümü yapan kişinin 5 ile 10 dakika arasında zamanını almak dışında, bir maliyeti söz konusu değildir. En büyük dezavantajı, yöntemin doğruluğunun ölçümü yapan kişinin tecrübesine bağlı olmasıdır.

Bizim yaptığımız ölçümlerde PKOS hastalarında deri kıvrım kalınlıkları ve üst ön kol çevresi kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hastalar, HOMA-IR değerlerine göre iki gruba ayrıldıklarında, insülin direnci olan grupta olguların deri kıvrım kalınlıklarının ve üst ön kol çevresinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda SK yağ doku miktarı artışının metabolik hastalıklarda oluşan patolojilerle korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir(250,18). Oluşan metabolik değişikliklerin birçoğu visseral yağ dokusuna bağlanmış olmakla birlikte, SK yağ dokusunun tamamen masum bir doku gibi algılanmasının yanlış olduğu (250), SK yağ doku artışının, insülin direnci ve endotel disfonksiyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (250). Kawamoto ve arkadaşları, abdominal duvar yağ indeksinin kadınlarda karotis intima media kalınlığı için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (167). Yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusunun insülin direncinden bağımsız olarak abdomen dışındaki ve abdomendeki SK adipoz doku ile ilişki halinde olduğu bulunmuştur (168). Bu durumu disregüle gövde SC yağ dokusu hipotezi ile açıklamak mümkün olabilmektedir. Bu hipoteze göre, gövde SC yağ dokusu insülinin antilipolitik etkisine karşı dirençlidir ve bu bölge ile karaciğer ve iskelet kasları arasında postprandiyal serbest yağ asit (SYA) shuntları olmaktadır. Bu durum adiposit büyüklüğünde artış, inflamatuar değişiklikler ve adiponektin

sentezindeki azalma ile şiddetlenmektedir (169). İskelet kaslarında ve karaciğerde yağ doku kitlesi artışı insülin direncine katkı sağlamaktadır (170). Farklı kompartmanlardaki SYA değerlendirilmelerinde, sistemik dolaşımdaki SYA miktarının %75'inin gövde yerleşimli SK yağ doku kaynaklı olduğu ve abdomen içi yağ dokusu kaynaklı SYA'nin ise toplam SYA'i miktarının sadece %15'i kadar olduğu gösterilmiştir (171).

Bizim çalışmamızda HOMA-IR değeri, tüm bölgelerde ölçülen cilt altı yağ doku kalınlıkları ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu korelasyondan da cilt altı yağ dokusu ile HOMA-IR arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Korelasyon katsayılarına bakıldığında ise özellikle gövdedeki (suprailiak ve subskapular) deri kıvrım kalınlıklarının korelasyon katsayısının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, özellikle yağ dokusunun gövde bölgesinde biriktiğinde daha fazla risk içerdiği ve insülin direncini artırdığı bilgisiyle örtüşmektedir (168). İnsülin direncinin belirleyicilerin neler olduğunu saptamak için yaptığımız regresyon analizinde, belirleyicilerin üst ön kol çevresi ve subskapular deri kıvrım kalınlıkları olduğunun ortaya çıkması cilt altı yağ dokusunun önemini net olarak ortaya koymaktadır. Bizim bulgularımız göz önüne alındığında, kalipper cihazı kullanarak yapılan deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinin önemli, maliyet etkin ve güvenilir olduğu ortaya çıkmaktadır.

TANİTA biyoelektrik empedans cihazı ile hastalarımızın vücut yağ ve yağdan bağımsız dokularının miktarları ölçülmüştür. Bu cihaz tüm gövde, kol ve bacaklardaki yağ ve yağdan bağımsız dokuları (kas, vb.) ayrı olarak ölçebilmektedir. Bu yöntem, cilt altı yağ dokusunu ölçüm yöntemimize benzer şekilde, maliyet azlığı, işlem kolaylığı ve hastaya zarar vermeme özellikleri açısından tercih edilebilecek bir işlemdir. Bu ölçümlerin sonrasında, hastalar ile kontrol olgularının tüm vücut ve gövde yağ doku kitlesi ile bu kitlelerin yüzdeleri arasında anlamlı fark olmadığı ortaya çıkmıştır. Aslında bu sonuç beklenmedik bir sonuç değildir. Bazı çalışmalarda artmış abdominal yağ (168,169) veya gövdede ekstremitelere göre artmış yağ oranı gösterilmişken (170), bazı çalışmalarda da benzer ağırlıktaki PKOS hastaları ile kontrol olguları arasında total veya gövde yağları arasında fark bulunmamıştır. Bu durum ise daha çok yöntem veya hasta sayıları ile ilişkilendirilmiştir (171). Bazı

çalışmalarda ise, özellikle bizim hastalarımız gibi obez olmayan PKOS hastalarında, batın içi yağ miktarlarının değişmediği gösterilmiştir (251).

İnsülin direnci ile gövdesel yağ doku artışı ilişkili bir durumdur (252). Hastalarımızın yaşlarının genç olması, büyük çoğunluğunun (%65'i) HOMA-IR değerinin insülin direnci olarak belirlediğimiz değerin altında kalması ve vücut kitle indekslerinin normal sınırlar içerisinde yer almasından dolayı hastalar ile kontrol olguları arasında gövde yağ doku kitlelerinin farklı olmadığı düşünölmektedir. Yaşlarının genç olması göz önüne alındığında, hastaların visseral yağ dokularının artması için henüz artmadığı yaşlarda olabilecekleri düşünölebilir. Ayrıca yöntemin duyarlılığının da, bu sonuca katkısı olabileceğini dşünölmekteyiz.

PKOS hastaları kendi aralarında HOMA-IR değerine göre karşılaştırıldığında ise insülin direnci yüksek olan grupta, tüm vücut ve gövde yağ doku kitlesi ile yüzdesinin yüksek olduğu görölmektedir. Carmina ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında DEXA yöntemini kullanarak artmış intraabdominal yağ akümülasyonunu göstermişler ve bu durumun insülin direnci ile güçlü korelasyon ilişkisinde olduğunu belirtmişlerdir (251).

Çalışmamızın sonuçlarına göre gövdesel yağ doku artışında insülin direncinin önemli rol oynadığı görölmektedir. Aynı zamanda artan visseral yağlanma da insülin direncine sebep olabilir (251). PKOS hastalarının birçoğu abdominal obezite gösterdikleri için bu durumun insülin direnci gelişiminde rolü olduğu belirtilmiştir (253-257). Lord ve arkadaşları PKOS hastalarında BT ile ölçölen visseral yağ dokusu ile insülin direnci arasında güçlü lineer korelasyon saptamışlardır ve visseral yağ dokusunun, metabolik disfonksiyon ile en belirgin korelasyon gösteren değişken olduğunu göstermişlerdir (256). PKOS hastalarında oluşan ve devam eden birçok patoloji visseral yağlanma ile ilgilidir. Visseral ve periomenta1 yağ doku miktarında artış sadece metabolik sendromun değil, aynı zamanda kardiyovasköler hastalığın da artmasına sebep olmaktadır (257,258). Visseral yağ, proinflatuar duruma ve oksidatif hasara sebep olarak aterosklerozun başlamasına ve progresyonuna sebep olmaktadır (259). Hashimoto ve arkadaşları visseral tip şişmanlığı olan hastalarda endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak, akıma bağlı dilatasyonun SK yağ doku artışı olanlara nazaran daha belirgin bozulduğunu göstermişlerdir (260). Birçok çalışmada, özellikle PKOS hastalarında visseral yağ doku miktarı ile erken damar

hasarı bulguları, artmış intima media kalınlığı ve azalmış akıma bağılı dilatasyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (167,260,261). HOMA-IR değeri yüksek olan hastalarımızın artan gövdesel yağ dokuları nedeniyle risklerinin ne kadar yüksek olduğu mevcut bilgilerin ışığında tahmin edilebilmektedir.

Visseral yağlanma artışı ile glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları ortaya çıkmaktadır (106). Bizim hastalarımızın da glukoz, trigliserid düzeyleri kontrol olgulardan anlamlı düzeyde yüksek, HDL-kolesterol (HDL-K) ise düşük olarak ölçülmüştür. Total kolesterol ve LDL-K düzeylerinde herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bilindiği üzere metabolik sendromun komponentleri içerisinde belirlenen lipid parametreleri HDL kolesterol ve trigliseriddir (241) ve bizim hastalarımızın da sadece bu parametreleri kontrol olgularından farklıdır.

PKOS hastalarında yapılmış olan farklı çalışmalarda lipid profilleri değerlendirildiğinde, trigliserid düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşük saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin de yükseldiği ifade edilmiştir (262). İnsülin, HDL-K üretim yolağında rol oynayan lipoprotein lipazın majör pozitif regülatörü olduğu için, oluşan dislipideminin muhtemelen insülin direncine bağılı olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca hiperandrojeneminin de vücut ağırlığından ve insülin düzeylerinden bağımsız olarak dislipidemiye katkı sağladığı belirtilmektedir (262).

İdeal lipid değerleri olarak, HDL-K'un sağlıklı bayanlarda 50 mg/dL'nin üzerinde trigliseridin ise 150 mg/dL'nin altında olması istenmektedir (263). Hastalarımızın trigliserid düzeyi ortalaması 108 mg/dL, HDL ortalaması ise 49.6 mg/dL olarak bulunmuştur. Hastalarımızın trigliserid düzeyinin normal, HDL-K'ün ise 50 mg/dL sınırında olduğu göz önüne alınırsa, bulunan değerler her ne kadar kontrol olgularından farklı sonuçlar olsa da bu değerlerin henüz patolojik durumlara varmamış olmasının, hastaların yaşlarının genç ve VKİ'lerinin normal düzeylerde olmasına bağılı olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız literatür taramalarında PKOS hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının artıp artmadığı ile ilgili bir bilgi mevcut değildir. Bizim kanaatimizce bu çalışmanın en önemli bulgusu epikardiyal yağ kalınlığının PKOS hastalarında artmış olmasıdır. Aynı zamanda insülin direnci olan PKOS hastalarında, HOMA-IR değeri daha düşük olanlara göre epikardiyal yağ kalınlığı belirgin olarak artmış

bulunmuştur. Bu nedenle insülin direncinin epikardiyal yağ doku kalınlığının artışına katkısı olduğunu söylemek mümkündür.

PKOS hastaları farklı yaşlarda, farklı patolojileri daha ön planda yaşamaktadırlar. Yeni doğduklarında intrauterin gelişme geriliği, puberte döneminde erken puberte, tüylenmede artış, şişmanlık, 3. dekatta infertilitenin mevcut patolojilere eklenmesi ve daha ileriki dönemlerde ise Tip 2 DM ve koroner arter hastalığı PKOS'un farklı yaşlarda görülen komorbiditeleridir (240,264-266). PKOS hastalarının ayrıca meme ve endometrium kanseri risklerinin arttığı rapor edilmekle birlikte bu hafif istatistik risk artışıdır (267). Sahip oldukları metabolik anormallikler (glukoz, insülin, insülin direnci, trigliserid yükseklikleri ve HDL düzeylerindeki düşüklük), inflamatuvar değişiklikler, koagülasyon bozuklukları ve vücut yağ kitlelerindeki artış hesaba katıldığında, bu hastaların karşılaşma ihtimali en yüksek ve en önemli patoloji şüphesiz ki koroner arter hastalığıdır. Bu hastaların sahip oldukları riskler bu derece yüksek iken, PKOS hastalarında artmış koroner arter hastalığı mevcudiyeti epidemiyolojik olarak şu ana dek gösterilebilmiş değildir. Sadece koroner arter hastalığı etyolojisinde rol oynayan risk faktörlerinin artışı gösterilerek, sıklığın arttığı tahmin edilmektedir. Bu duruma örnek olarak yapılan bir çalışmada 45 yaşından büyük PKOS hastalarında karotid arter intima media kalınlığı artmış olarak bulunmuştur (268). Bu duruma sebep olarak da C-reaktif proteinin belirteç olarak kullanılması ile belirlenen endotelin uzun süre artmış inflamatuvar etkiye maruz kalması gösterilmiştir (269).

PKOS hastalarının mevcut şikâyetleri (adet düzensizliği, tüylenme artışı, şişmanlık, sivilcelenme, vb.) genellikle erken yaşlarda başladığı için, birçoğunun tanılarını erken dönemde koymak mümkün olabilmektedir. Bizim hastalarımızın yaşları dikkate alındığında bu düşüncemizin doğruluğu fark edilmektedir. Koroner arter hastalığının ortaya çıktığı yaşlar ise genellikle ileri yaşlardır (270). Bu hastalarda koroner arter hastalığı gelişmeden önce diabetes mellitus, HT, dislipidemi, vb. durumlar gelişebilmekte ve sonrasında oluşan koroner arter hastalığının PKOS'a mı yoksa eşlik eden patolojilere mi bağlı olduğunu anlamak ve ayırt etmek güçleşmektedir. Takibin zor olduğu böyle bir durumda biyokimyasal parametrelere ve vücudun çeşitli kompartmanlarındaki (visseral veya SK) yağ dokularına kıyasla, hastaların artmış koroner arter hastalığı riskini, daha kolay, daha erken ve daha doğru

ortaya koyabilecek bir belirtece ihtiyaç olduğu gerçeğinden yola çıkıldığında, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da bir belirteç olarak kullanılması göz önüne alınmalıdır.

Epikardiyal yağ dokusu ile ilgili bilgiler son yıllarda artmakta ve bu yağ dokusunun önemi daha net ortaya çıkmaktadır. Öncelikle epikardiyal yağ dokusu kalbin etrafında yer alan visseral bir yağdır ve vücudun diğer visseral yağları ile korelasyon göstermektedir. Visseral yağ kitle artışı kardiyovasküler hastalık için hazırlayıcı faktörlerle yüksek korelasyon göstermektedir. Buna örnek olarak artmış diyabet riski (bozulmuş insülin duyarlılığı, artmış insülin düzeyleri), aterosklerotik durumlar (artmış trigliserid, azalmış HDL-K düzeyi), protrombotik faktörler (artmış fibrinojen, faktör VII, plazminojen aktivatör inhibitör 1) ve proinflamatuvar sitokinler sayılabilir (intelökin-1,6 ve tümör nekrozis faktör alfa) (271-275). Yine epikardiyal yağ dokusu ile bel çevresi arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir (158,175,186).

Epikardiyal yağ dokusu subepikardiyal koroner arterlerin etrafında yer alır. Metabolik ve patofizyolojik rolleri araştırılırken bu dokunun koroner arter hastalığı oluşumuna katkı sağladığı bulunmuştur (192). Yakın tarihli çalışmalarda epikardiyal yağ dokusunun ateroskleroz ile ilişkili sitokin ve proteinler sentezleyen çeşitli genler ekspresye ettiği gösterilmiştir (186,189,194). Bu dolaylı göstergelerden sonra koroner arter hastalığı ile epikardiyal yağ dokusunun korelasyonunun olup olmadığı incelenmiş ve 139 hastanın alındığı bir çalışmada Chaowalit ve arkadaşları epikardiyal yağ doku kalınlığı ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (195). Başka bir çalışmada ise bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığının koroner arter stenozu ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış ve böylece ekokardiyografinin de ölçümdeki etkinliği ortaya konmuştur (196).

Bizim hastalarımızın epikardiyal yağ kalınlıklarının artmış olması son derece önemlidir. Bu hastaların artmış SK yağ dokuları, bozulmuş lipid parametreleri ve ortaya çıkan insülin dirençlerinin yanında epikardiyal yağ kalınlığının artması, kardiyovasküler riskin boyutunu net olarak ortaya koymaktadır.

Epikardiyal yağ doku kalınlığı bizim çalışmamızda ekokardiyografi ile ölçüldü. Ekokardiyografi dışında MRG ve BT ile ölçüm yapabilmek mümkündür

(275,276). Daha önce de ifade ettiğimiz gibi bu yöntemlerin çeşitli dezavantajları mevcuttur. Ekokardiyografi ile tetkik maliyetinin düşük olmasının yanında, bu işlem girişimsel değildir. BT gibi iyonizan ışınma maruziyetine de yol açmaz. Hastalara rutin takipler esnasında bu tetkik kolaylıkla yapılabilir.

Çalışmamızda visseral yağ gösteren gövde yağ kitlesi ve yüzdesi, PKOS hastaları ile kontrol olguları arasında farklı değilken, epikardiyal yağ dokusunun bu iki grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklı çıkması, PKOS hastalarında visseral yağların arasında belki de ilk olarak epikardiyal yağ dokusunun arttığını düşündürebilir. Aynı gruplar karşılaştırıldığında, tüm cilt altı yağ dokuları artmış olarak bulunurken epikardiyal yağ doku kalınlığı sadece subskapular deri kıvrım kalınlığı ile korelasyon göstermektedir. Bu bulgu da gövde bölgesindeki cilt altı yağ dokusunun önemini göstermesi açısından dikkate alınmalıdır.

İnsülin direnci olan/olmayan PKOS hastalarımızın epikardiyal yağ doku kalınlıkları karşılaştırıldığında direncin olduğu grupta epikardiyal doku kalınlığının anlamlı düzeyde artmış olması, insülin direncinin diğer visseral yağ dokularının yanında, epikardiyal yağ dokusu üzerinde de etkinliğini göstermektedir.

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde, epikardiyal yağ doku kalınlığı ile insülin direnci ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken diğer biyokimyasal parametreler (androjenler de dahil olmak üzere) ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Artan trigliserid düzeyinin insülin direncinin yanında epikardiyal yağ dokusuna da katkı sağlaması, PKOS hastalarında trigliserid düzeylerinin belki HDL-K'den daha öncelikle ele alınması gerektiğini düşündürebilir.

İnsülin direnci olmayan PKOS hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının kontrol olgularına göre değişip değişmediğini anlamak için insülin direnci olan hastalar çıkarıldıktan sonra, geriye kalan hastalar ile kontrol olguları karşılaştırılmıştır. HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel farkın ortadan kalkmasıyla birlikte, epikardiyal yağ dokusu dışındaki diğer yağ doku parametreleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulunurken, PKOS olgularında epikardiyal yağ doku kalınlığının hala belirgin olarak yüksek olduğunu gördük. Bu bulgu, insülin direncinin vücut yağ dokularına etkisini bir kere daha ortaya koyarken, kardiyovasküler hastalık riskini en iyi gösteren epikardiyal yağ doku kalınlığındaki

faklılığın devam etmesi, PKOS hastalarında insülin direnci olmasa da, kardiyovasküler riskin hala yüksek olduğunu gösterir bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Yapılan regresyon analizinde, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının biyokimyasal belirleyicileri incelendiğinde, HOMA-IR'nin dışında, trigliseridin, HDL-K'ün, LH/FSH oranının temel belirleyiciler olduğunu saptadık. Bu parametrelerden HDL-K ve LH/FSH, her ne kadar korelasyon analizinde epikardiyal yağ dokusu ile belirgin korelasyon göstermese de, bu değerlerin epikardiyal yağ dokusunun artmasında rol oynadığı görülmektedir. İnsülin direnci olmayan hastalarda artmış epikardiyal yağ dokusu sebebinin bu parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalarla, epikardiyal yağ dokusunda adiponektin ekspresyonu olduğu gösterilmiş (277) ve PKOS hastalarında adiponektin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (227,228). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer biçimde adiponektin seviyelerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğunu saptadık. Bu sebeple PKOS hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının adiponektin ile korelasyonu olup olmadığını da inceledik. Aralarında herhangi bir korelasyon gözlenmezken her iki parametrenin de HOMA-IR ile korelasyon gösterdiğini saptadık. Bizim ölçtüğümüz adiponektin, periferik kandan ayrılan serumdan ölçüldü. Oysa eğer PKOS hastalarının epikardiyal yağ doku kültürünü oluşturabilmek mümkün olsaydı, belki de bu kültürden ölçülen adiponektin ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında korelasyon saptayabilmek mümkün olabilecekti. Sonuçta periferden ölçülen adiponektin ile cilt altı yağ dokusu parametreleri ve tüm vücut yağ kitlesi arasında korelasyon saptanması nedeniyle plazma adiponektin değerine epikardiyal yağ kitlesinin önemli katkı sağlamadığı kanaatine ulaştık. Fakat koroner arterler ile komşuluk halinde olan epikardiyal yağ dokusundan salınan adiponektinin parakrin yolla kardiyovasküler hastalık gelişimini engelleyici etkinliği olabileceği tahmin edilebilir. Yapılan çalışmada da epikardiyal yağ dokusunun adiponektin sentezi, gluteal yağın sentezlediği adiponektinin sadece beşde biri kadar olduğu saptanmıştır (277).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, mevcut çalışmamızın verilerinin ışığında, PKOS'nun kardiyovasküler hastalık için riskli bir hastalık olduğu öngörülebilir. Genç ve obez olmayan PKOS hastalarında olumsuz olarak etkilenen biyokimyasal parametreler olmakla birlikte, birçok parametrenin toplum ortalamalarının üst sınırını geçmemiş olması, riskin artışında yaş ve obezitenin önemini ortaya koymaktadır. Bu durumda yapılması gereken, oluşabilecek riskler yönünden hekimlerin dikkatli olmaları ve hastalarını yakından takip etmeleri, hastaların da doğru bilgilendirilmeleri yoluyla düzenli olarak tedavilerini almalarıdır. Kısaca PKOS tedavisine yaşam tarzı düzenlenmesinin eklenmesi gerekli görülmektedir. Bulgularımız girişimsel olmayan ve görece düşük maliyetli bir teknik olarak epikardiyal yağ doku kalınlığının ekokardiyografik değerlendirilmesinin PKOS tedavi ve komplikasyon izleminde yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak PKOS'da saptanan kardiyovasküler risk faktörleri artışının, uzun dönemde klinik sonuçları açısından artışı da beraber getirdiğine dair prospektif verilere ihtiyaç olduğu da açıktır.

KAYNAKLAR

1. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas Kitapçılık, 2001.
2. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J obstet Gynecol 1935; 28:181-191.
3. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12:177-207
4. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. South Med J 2001; 94:190-196.
5. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. Sem Reprod Endocrinol 1997; 15: 111–122.
6. Ahles BL. Toward a new approach: Primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. Prim Care Update Ob/Gyns 2000; 7: 275- 278.
7. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: A new direction in treatment. Med J Aust 1998;169: 537-540.
8. Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31: 87-120.
9. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. Gynecol Endoc 1987; 1: 235-245.
10. Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. Clinic Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 231-236
11. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP, Merriam GR. Polycystic ovary syndrome. Oxford, England: Blackwell Scientific 1992: 377-384.
12. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;1:113-131.
13. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S, Polycystic ovaries: A common finding in normal women, Lancet 1988; 1:870-872.

14. Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47;155.
15. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: *The physiology of Reduction ed 2 New York, Rawen Pres.* 1994: 1793.
16. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1983; 309: 1206.
17. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome *JCEM* 1988; 66: 165.
18. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insuline proteinate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovaryan thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-739.
19. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-1329.
20. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-12284.
21. Zironi C, Pantaleoni M, Zizzo G, Coletta F, Velardo A.: Evaluation of dopaminergic activity of the hypothalamus in patients with polycystic ovarian syndrome, *Minerva Ginecol.* 1991 Oct; 43(10): 443-447
22. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gyneacology* 2004; 18(5): 685-706.
23. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-1165.
24. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75-81.

25. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671-674.
26. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5558-5562.
27. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M, Lorini R, Salvaneschi L, Cuccia M, Severi F. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 May; 48(5): 555-560.
28. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
29. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
30. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-116.
31. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-656.
32. 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: 801-810.
33. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 557-583.
34. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subject with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1536-1542.

35. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1421-1425.
36. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5822-5824.
37. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 1990; 265:10226-10231.
38. Chin JE, Roth RA. Activation of protein kinase C α inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 51-58.
39. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-947.
40. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA. Defects in beta-cell function in ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-1247.
41. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ. Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1231-1239.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-419.
43. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986; 45: 327-333.
44. Singer F, Bhargava G, Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hyperplasia. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34: 921-926.
45. Azziz R, Potter HD, Bradley EL Jr, Boots LR. Delta-5 androstene-3 β , 17 β -diol in healthy eumenorrheic women: relationship to body mass and hormonal profile. *Fertil Steril* 1994; 62: 321-326.

46. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-241.
47. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-353.
48. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of LH and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-1449.
49. Nestler JE, Jacobowics 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: 1314-1320.
50. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulin like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988; 122: 581-585.
51. Pao CI, Farmer PK, Begovic S. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of aminoacids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1561-1568.
52. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid FSH and LH profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 1072-1078.
53. Hulton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 1984; 60: 64-65.
54. Jahanfar S, Eden JA, Warren P. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 478-486.
55. Nur J, Grewal MS, Guron CJ. C-band polymorphism of chromosome No.1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1987; 13: 75-78.
56. Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 518-523.
57. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis A. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 794-801.

58. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4174-78.
59. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M. 17 alpha-hydroxylase/17,20- lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11:133-137.
60. Escobar-Moreale HF, San Milian JL, Smith RR. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype genotype correlations. *Fertil Steril* 1999; 72: 629-638.
61. Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;13:1315-1317.
62. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-3488.
63. Hogeveen KN, Cousin R, Pugeat M. Human sex hormone binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109: 973-981.
64. San Milian JL, Sancho J, Calvo RM. Role of the pentanucleotide polymorphism in the promoter of the CYP17 gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 797-802.
65. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 446-449.
66. Korhonen S, Rompanen EL, Hiltunen M. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol* 2002;16: 271-274.
67. Tong Y, Liao WX, Roy AC. Association of Acd polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;74:1233-1236.
68. Conway GS, Conway E, Walker C. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 51: 97-99.

69. 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* 2004; 81: 19-25.
70. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41- 47.
71. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4237-45.
72. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-38.
73. Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive endocrinology: Physiology and clinical management.* Philadelphia: W. B. Saunders. 1986;45:462.
74. Kauppinen-Makalin Polycystic ovary disease. *COW* 1990; 33:3.
75. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1981; 35:371.
76. Azziz R, Sanchez LA, Kochenhauer ES, Morance, Lazenby J, Spephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453.
77. Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440.
78. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3.
79. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmalec E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70:473.
80. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935, *New Engl J Med* 1992;327:1350.
81. Grodstein F, Goldman, MB and Cramer, DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247-50.

82. Legro RS, Dodson N'C, Dunaif A. PGOS: A resnet of reproductive age glucose intolerance poorly detected by fasting blood glucose levels. Proceeding of the Endocrine Society 80th Annual Meeting, New Orleans. 1998; 24-28.
83. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 119-125.
84. Balen AH, Tan SL, Jacobs HSWY. Hypersecretion of luteinising hormone: A significant cause of infertility and miscarriage. BJOG 1993; 1082- 1085.
85. Curry TE, Dean DD., Sanders SL. The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. Steroids 1989; 54: 501-521
86. Franks S. Polycystic ovary syndrome. NEJM 1995; 833: 853.
87. Baird DT. Induction of ovulation cost effectiveness and future prospects. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol. 1990; 4: 639-650.
88. Hornnes P. Recombinant human follicle stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization Group all anovulatory women. Fertil Steril, 1993; 60: 724- 726
89. 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: 165-169.
90. Yıldız BO, Yaralı 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 2003; 88: 2031-2036.
91. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: Physiology and pathophysiology. J Vasc Res. 2001; 38:415-422.
92. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. J Lipid Res. 2003;44:1279-86.
93. Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2003;4 Suppl 6:11-18.

94. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril*, 2000;73:150–156.
95. Pekala P, Kawakami M, Vine W, et al.. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med*, 1983;157:1360–5.
96. Swenson TL. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev*, 1991;7:139–153.
97. Chen YD, Sheu WH, Swislocki AL, et al. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension*, 1991;17:386–393.
98. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterogenesis. *J Lipid Res*, 1974;15:508–516.
99. Basdevant A, Raison J, Guy-Grand B. Influence of the distribution of body fat on vascular risk. *Presse Med*, 1987;16:167–170.
100. Arner P. Human fat cell lipolysis: Biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005;19:471–482.
101. Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L, et al. 1995. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 8:855–858.
102. Resnick LM. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med*, 1992;93:11–20.
103. Muller-Wieland D, Kotzka J, Knebel, et al. Metabolic syndrome and hypertension: Pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basic Res Cardiol*, 1998; 93(Suppl 2):131–134.
104. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al.. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*, 2000; 3:101–105.
105. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: Relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41:463–471.

106. Yildirim B, Sabir N, et al. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2003;79:1358–1364.
107. Potter van Loon BJ, Klufft C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism*, 1993;42:945–949.
108. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1995;44:611–616.
109. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22:141–146.
110. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome, relationship to insulin sensitivity and family history of non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1995; 96:520–527.
111. Gopal M, Duntley S, Uhles M, et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*, 2002;3:401–404.
112. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:517–520.
113. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*, 1997;126:32–35.
114. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20:2414–2421.
115. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340:1111–1115.

116. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*, 2001;103:1410–1415.
117. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*, 2005;58:151–154.
118. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, et al. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol*, 2005;511:53–64.
119. Sjöholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*, 2005;365:610–612.
120. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:2013–2017.
121. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*, 2005;58:151–154.
122. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810-1812.
123. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-586.
124. Dixon JE, Rodin A, Murby B, Chapman, MG and Fogelman I. Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clinical Endocrinology (oxf.)* 1989; 30: 271-278.
125. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:705-13.
126. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
127. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195–2200.
128. Pouliot MC, Depres JP, Lemieux S: Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral

- adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *AM J Cardiol* 1994; 73:460-468.
129. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight into the antropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br med J* 290: 1985;1692-1694.
 130. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BrMed J* 1984;288:1401-1440.
 131. Lean MEJ, Han TS, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Journal Medical* 1995; 311: 158-161.
 132. Satman İ. Diabetes mellitus epidemiyolojisi. Sazi İmamoğlu, *Diabetes Mellitus*. 2006; 27-52.
 133. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, et.al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-1556.
 134. Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: Basics and experimental findings. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Apr;25(4):502-511.
 135. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006;27:449–467.
 136. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32:638-644.
 137. Dotsch J, Rascher W, et al. Does visceral fat produce insulin. *European Journal of Endocrinology* 2005;153: 475–476.
 138. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–451.
 139. Arner P. Visfatin-a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:295-299.

140. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: A regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:547–566.
141. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436–445.
142. Gerszten RE, Mach F, Sauty A, Rosenzweig A, Luster AD. Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 2000; 136:87–92.
143. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: Pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2279–2299.
144. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by Human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:971– 975.
145. Fukuhara A, Matsuda M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
146. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997–1001.
147. Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP. et.al. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32:839–844.
148. Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Mol Cell Endocrinol* 2002;194:1–7.
149. Lago F, Dieguez C, Gomez Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716–724.
150. Eitzman DT, Westrick RJ, Xu Z, Tyson J, Ginsburg D. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against atherosclerosis progression in the mouse carotid artery. *Blood* 2000;96:4212–4215.
151. Zaman AK, Fujii S, Sawa H, Goto D, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypofibrinolysis and reduces cardiac perivascular fibrosis in genetically obese diabetic mice. *Circulation* 2001;103:3123–3128.

152. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241–2247.
153. Nero N, Syvanne M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis* 1998; 141:53-55.
154. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, et.al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:183–190.
155. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, et.al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
156. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, et.al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 1995;44:1617–1625.
157. Marin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjostrom L, Bjorntorp P. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992; 41:1242–1248.
158. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304–310.
159. Denton RM, Randle PJ. Concentrations of glycerides and phospholipids in rat heart and gastrocnemius muscles. Effects of alloxandibetes and perfusion. *Biochem J* 1997;104:416–422.
160. Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism* 2000;49:467–72.

161. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:885–92.
162. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, et.al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: Metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997;46:1526–1531.
163. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777–45784.
164. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, et.al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:58–65.
165. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96:88–98.
166. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46:1579–1585.
167. Kawamoto R, Kajiwara T, Oka Y, Takagi Y. Association between abdominal wall fat index and carotid atherosclerosis in women. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9:213–218.
168. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 657–663.
169. Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, et al. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 295–302.
170. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes* 1999; 48:1586–1592.

171. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28:2322–2325.
172. Silver M and Silver M. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, 2001;3: 1–29
173. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007; 153: 907 – 917.
174. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*; 1989;94:225 –232.
175. Corradi D et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13:313–316.
176. Olivetti G et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1068–1079.
177. Iacobellis G et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5163–5168.
178. Iacobellis G et al. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 2003; 26: 237.
179. Sironi AM et al. Visceral fat in hypertension: Influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension* 2004;44:127–133.
180. Schejbal V Epicardial fatty tissue of the rightventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43: 490–499.
181. Mattacks CA, Pond CM. Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters. *Int J Obes* 1987; 12:585–597.
182. Caffier G, Krunes RM. Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin, 1982- 1984*; 279–280 (Eds Will-Shahab L et al.) Berlin: Akademie-Verlag 28.

183. Paolisso G et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulindependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 1997; 80: 932–937.
184. Ilaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, et.al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:1443–1450.
185. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et.al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes* 2007;9:18.
186. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*2003;108:2460-2466.
187. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: Possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006;91:4620–4627.
188. Dahl TB, Yndestad A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: Possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007.
189. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;6:251–55.
190. Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP, et.al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: Relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4689-95.
191. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, Bordi C. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313–316.
192. Chaldakov GN, Stankulov IS, Aloe L. Subepicardial adipose tissue in human coronary atherosclerosis: Another neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2001; 154: 237 – 238.

193. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460– 2466.
194. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathologic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:5-1.
195. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006; 186: 354 – 359.
196. Jeong J, Jeong M, Yun K.H, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*, 2007; 71: 536 –539.
197. Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor APM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 221:286-289.
198. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumi'ya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N. Tomita M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 1999; 229:67-73.
199. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996; 271:10697-10703.
200. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98:2005-2010.
201. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000; 96: 1723-1732.
202. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002;34:469-474.

203. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: A novel serum protein similar to Clq produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995; 270:26746-26749.
204. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med*, 2002; 8: 1288-1295.
205. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 2002; 51: 1884 -1888.
206. Yokota T, Meka C S R, Medina K L, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J. Clin. Invest*, 2002; 109: 1303-1310.
207. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa-B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000;102:1296-1301.
208. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 290: 1084-1089.
209. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 257: 79-83.
210. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1930-1935.
211. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000;24: 861-868.
212. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*, 2002; 440:213-221.

213. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res*, 2002; 10:1104-1110.
214. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:3815-3819.
215. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*, 2002; 277:37487-37491.
216. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*, 2000; 32:47-50.
217. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation*, 2001; 103:1057-1063.
218. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Bossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*, 2001; 108:1875-1881.
219. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20:1595- 1599.
220. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3815-3819 .
221. Yannakulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas A L, Klimis-Zacas D, Mantzoros C Body Fat Mass and Macronutrient Intake in Relation to Circulating Soluble Leptin Receptor, Free Leptin Index, Adiponectin and Resistin Concentrations in Healthy Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:1730-1736.

222. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*, 2001;7:941-946.
223. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002;360: 57-58.
224. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated Serum Concentration of Adipose-Derived Factor, Adiponectin, in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2002;25:1665-1666.
225. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*, 2005;48: 1088-1092.
226. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia*, 2005; 489: 1911-1918.
227. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, Pugeat M. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3626–3631.
228. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1790–1796.
229. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, Zullo F, Colao A, Lombardi G, Vettor R. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2619–2623.
230. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L, Baranowska B. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:325–331.

231. Schwarz PE, Towers GW, Fischer S, Govindarajalu S, Schulze J, Bornstein SR, Hanefeld M, Vasseur F. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care* 2006; 29:1645–1650.
232. Jalovaara K, Santaniemi M, Timonen M, Jokelainen J, Kesäniemi YA, Ukkola O, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U. Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolism* 2008;57:1130–1134.
233. Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess UF, Schoffauer M, Bamberger C, Boeing H, Windler E. Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma adiponectin: Data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study. *Atherosclerosis* 2008; 200:403–409.
234. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS Estimation of low density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative centrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
235. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva,3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
236. Iacobellis G, Willens H, Barbaro G, Sharma AM Threshold Values of High risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity* 2008;10:1036-1038
237. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci.* 2006;21:695-700.
238. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 53:281-287.

239. R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna, T. J. Key, E. S. Knochenhauer, Yıldız B. O. The prevalence and features of the polycysticovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745–2749.
240. Lo J. C., Feigenbaum S. L., Yang J., Pressman A. R., Selby J. V., and Go A. S. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1357–1363.
241. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007, 29:62-76.
242. Earl S F, Wayne H. Giles, William H. Dietz. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adult. *JAMA* 2002; 287:356-359.
243. Vryonidou A., Papatheodorou A., Tavridou A., et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90: 2740–2746.
244. Ahles BL. Toward a new approach: Primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7:275-278.
245. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82:661–665.
246. Peppia M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol*. 2010;3:527-850.
247. Bjontorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493–496.
248. Volafova J, Bray GA. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue in the metabolic components of obesity. *Metabolism* 2001; 50:425–435.
249. Dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and nonobese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 2005;21:295–301.

250. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697–738.
251. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, Di Fede G, Rini G. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2500–2505.
252. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: Relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6014–6021.
253. Bringer J, Lefebvre P, Boulet F, Grigorescu F, Renard E, Hedon F, Orsetti A, Jaffiol C. Body composition and regional fat patterning in polycystic ovarian syndrome: relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann NY Acad Sci* 1993; 687:115–123.
254. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:883–896.
255. Horejsi R, Moller R, Rackl S, Giuliani A, Reyttag U, Crailsheim K, Sudi K, Tafeit E. Android subcutaneous tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: comparison with type 2 diabetic women. *Am J Physiol Anthropol* 2004; 124:275–281.
256. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113:1203–1209.
257. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1821–1825.
258. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696–2698.
259. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 2005;183:308–315.
260. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y. The impairment of flow-mediated

- vasodilation in obese men with visceral accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:477–484.
261. Liu KH, Chan YL, Chan JC, Chan WB. Association of carotid intima-media thickness with mesenteric, preperitoneal and subcutaneous fat thickness. *Atherosclerosis* 2005;179:299–304.
262. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607–613.
263. Rigo J C, Vieira J L, Dalacorte R R, Luis C. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly community: Comparison between three diagnostic methods. *Reichert Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 1-2.
264. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1017–1023.
265. Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010 26:281-296.
266. Rajashekar L., Krishna D., and Patil M. Polycystic ovaries and infertility: Our experience. *J Hum Reprod Sci.* 2008 Jul–Dec; 1(2): 65–72.
267. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-244.
268. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H 2002 C-Reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *J Cardiovasc Risk* 9:97–103.
269. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djousse L, Eckfeldt JH. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001;88:112–117.
270. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006; 38: 52-63.
271. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, McCullough PA. Obesity and Lipids. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 465-470.

272. Chan JC, Tong PC, Critchley JA. The Insulin Resistance Syndrome: Mechanisms of Clustering of Cardiovascular Risk. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 45-57.
273. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal Obesity, Muscle Composition, and Insulin Resistance in Premenopausal Women. *J Endocrinol* 2002; 87: 5044-5051.
274. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, et al. Pericardial Fat Accumulation in Men as a Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 203-209.
275. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, Prokop M, Visseren FL. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197:896–903.
276. Peter Kellman, Diego Hernando, Andrew E. Arai. Myocardial Fat Imaging. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2010;3:83–91.
277. Adam R Baker, Nancy F da Silva, David W Quinn, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5:1.