

Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direnci ve Antropometrik Ölçümler

Insulin Resistance and Anthropometric Parameters in Polycystic Ovary Syndrome

Seyra Memili¹, Fuat Şar¹, Vecihi Memili¹, Rümeyza Kazancıoğlu²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Dahiliye Kliniği, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanan endokrin-metabolik bir hastalıktır. Yapılan değişik çalışmalarda %30 ile %70 arasında insülin direncine rastlanmaktadır. Polikistik over sendromundaki kardiyovasküler risk artışının, insülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı PKOS'lu hastalarda insülin direnci sıklığını hesaplamak, antropometrik ölçümlerle kıyaslamak ve metabolik sendrom sıklığını değerlendirmektir.

Çalışmaya klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 61 hasta (yaş ortalaması 25,34±6,19) ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı kadın hastane personeli (yaş ortalaması 27,8±4,99) dahil edildi. Tüm hastaların glukoz, insülin, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, LH, FSH, prolaktin, östradiol, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ölçümleri yapıldı. İnsülin direnci (HOMA formülü ile) hesaplandı ve antropometrik ölçümleri yapıldı.

Hastaların hesaplanan insülin direnci (p=0,030) antropometrik ölçümleri (VA [p=0,000], VKİ [p=0,000], bel çevresi [p=0,002], kalça çevresi [p=0,000], kol çevresi [p=0,000], boyun çevresi [p=0,015]) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı farklar saptandı.

IDF kriterlerine göre PKOS'lu kadınlarla kontrol grubu arasında metabolik sendrom için istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı (p=0,03).

Polikistik over sendromlu hastalarla insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu, antropometrik ölçümler yapıldığında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu ve PKOS grubunda %26 oranında metabolik sendrom olduğunu gördük. Obezitenin insülin direncinde ek bir risk etmeni olduğu kanaatine vardık.

ANAHTAR KELİMELER: Polikistik over, İnsülin direnci

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequently seen endocrine-metabolic disorder in adult women. Insulin resistance (IR), associated with 30-70% PCOS cases, has also been reported to underly increased cardiovascular risk in PCOS together with hyperandrogenism and dislipidemia. The aim of our study was to measure the frequency of IR in patients with PCOS by comparing anthropometric parameters and evaluate the prevalence of the metabolic syndrome (MBS).

Sixtyone adult women with PCOS (aged 25.34 ± 6.19 years) were investigated along with forty healthy women (aged 27.8 ± 4.99 years) recruited from the hospital staff as the control group. Glucose, insulin, C-peptide, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, LH, FSH, prolactin, eostradiol, total testosterone, free testosterone, DHEA-S values were measured. Anthropometric measurements were carried out and IR was calculated using the HOMA Formula.

Devamı sayfa 7'de

Yazışma Adresi:

Dr. Fuat Şar
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Dahiliye Kliniği, 34304
Haseki/İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00
Faks: (0212) 621 78 97
E-posta: fuatsar@hotmail.com

In the patient group IR and the anthropometric measurements of weight ($p=0,000$), BMI ($P=0,000$), waist circumference ($P=0,002$), hip circumference ($P=0,000$), arm circumference ($P=0,000$), neck circumference ($P=0,015$) were significantly different as compared to the control group values.

A statistically significant difference, determined in accordance with the IDF criteria, existed between the PCOS and the control groups ($p=0,03$) with respect to incidence of MBS.

The results suggested that PCOS is associated with IR. The anthropometric parameters measured were higher in PCOS as compared to the controls and MBS was apparent in 26% of the PCOS cases. We also concluded that obesity is an additional risk factor in IR.

KEY WORDS: Polycystic ovary syndrome (PCOS), Insulin resistance (IR)

Giriş

1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal amenore, hirsutizm, şişmanlık ve overlerde karakteristik polikistik görünüm ile seyreden yedi kadın hastayı bildirmişlerdir.¹ Bu tablo sonradan polikistik over sendromu (polycystic ovary syndrome, PKOS) olarak isimlendirilmiştir.² Günümüzde üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %7'sinde PKOS bulunduğu ileri sürülmektedir.³ PKOS fertil çağlardaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatiji oluşturmaktadır.⁴ Bu tablonun tanısında hâlâ bazı zorluklar mevcuttur. Hastalığın yakınma ve bulguları heterojendir ve zaman içinde değişim gösterir.⁵ Ayrıca hastalığın hala herkes tarafından kabul edilen tam ve uniform bir tanımı mevcut değildir.⁶ Zaman zaman araştırmacılar birbirinden farklı tanı kriterleri ileri sürmektedir.

Polikistik over sendromu tanısı için ayrıca "European Society for Human Reproduction and Embryology" (ESHRE) ve "American Society for Reproductive Medicine" (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür.^{7,8}

ESHRE/ASRM Rotterdam 2003 kriterleri:^{7,8} İlgili hastalıklar uzaklaştırıldıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisi olmalı:

1. Oligo veya anovulasyon,
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimik bulguları,
3. Polikistik overler.

Polikistik over sendromunda obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir.^{2,9} Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite

prevalansı fark gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir.¹⁰ Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.¹¹ Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir.

Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir.^{12,13}

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları⁹:

1. Hirsutizm %60-90
2. Oligomenore %50-90
3. İnfertilite %55-75
4. Polikistik over %50-75
5. Obezite %40-60
6. Amenore %25-50
7. Akne %25
8. Disfonksiyonel uterus kanaması %30
9. Normal menstrüel patern %22'dir.

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik etmenler ön plana çıkmaktadır.

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf

hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur.¹² Polikistik over sendromunda insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan populasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir.¹⁴ Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir.¹⁵ İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır.^{15,16} Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü de PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz.¹⁴

Polikistik over sendromunda insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini artırmaktadır. İnsülin direncinin incelendiği bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır.¹⁵

Uzun zamandan beri hirsutizm veya hiperandrojenemi ile diabetes mellitus arasında ilişki bulunduğu bilinmektedir. 1921'de Achard ve Thiers ilk kez bir kadın hastada ciddi hirsutizm ve diabetes mellitus (glukozüri) varlığını göstermişler ve vakayı "sakallı kadının diyabeti" (diabète des femmes

â barbe) olarak tanımlamışlardır.¹⁷ Polikistik over sendromlu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınarda diyabet öyküsü PKOS'da diyabet risk etmenleri arasında sayılabilir.¹⁸

Polikistik over sendromlu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabetes mellitus ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir.¹⁹ Polikistik over sendromunun etiyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır.²⁰ Polikistik over sendromunda uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır.

Polikistik over sendromundaki insülin direncinin patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır. Nedenin insülin reseptörlerinin sayı ve afinitesinde azalma olmadığı düşünülmektedir.²¹ Dunaif ve ark. tarafından postreseptör düzeyde bir kusur olduğu öne sürülmüştür.²² Genetik nedenlerle artmış olduğu düşünülen serin biriminin fosforilasyonunun insülin reseptöründeki tirozin birimlerinin fosforilasyonunu engellediği ve bunun da postreseptör düzeyde insülin direncine neden olduğu öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra azalmış GLUT 4 glukoz transporter proteini üretiminin sonucu olarak glukoz transportundaki azalma da PKOS'daki insülin direncinin bir nedeni olarak öne sürülmektedir.²³ İnsülinin kendi reseptörünü down-regüle edebildiği gerçeğinden yola çıkılarak, PKOS'daki insülin direncinin bir diğer nedeninin insülin ge-

nindeki genetik mutasyon sonucunda pankreastan insülin sekresyonunun artması olabileceği öne sürülmüştür.²⁴

Hiperandrojenizmin insülin direncine neden olmadığı gösterilmiştir.²⁵⁻²⁷ Ancak hiperinsülineminin hiperandrojenizme neden olduğu bilinmektedir. İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü üzerinden overlerde androjen üretimini artırır.²⁸ İn vivo olarak ise insülinin 17 alfa hidroksilaz ve 17.20 desmolaz enzim sistemi (P450c17) üzerinde stimüle edici etkisi olduğu gösterilmiştir.²⁹ İnsülin androjen düzeylerini dolaylı olarak da etkileyebilir. Örneğin gonadotropik hormon salgılatıcı hormona (GNRH) karşı gonadotropik hormonların (LH, FSH) cevabını artırarak androjen düzeylerini artırabilir.³⁰ Bunun yanı sıra insülin, SHBG'nin karaciğerde üretimini azaltma yoluyla biyolojik olarak aktif androjen olan serbest testosteronun dolaşımdaki miktarını artırarak da hiperandrojenizme neden olabilir.³¹ İnsülin karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in (IGFBP-1) yapımını engellerken IGF-1'in overlere bağlanmasını artırabilir.^{32,33} IGF-1, hem LH'nin overlerde androjen üretimi üzerindeki etkisini artırır, hem de overlerden androjen salınımını artırır. Polikistik over sendromunda adrenallerde ve overlerdeki P450c17 enziminin liaz aktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir.²⁹ Bu enzimin aktivitesi serin fosforilasyonu ile artar.³⁴ Buna göre, serin fosforilasyonunun insülin direnci oluşumunda ve androjen üretiminin artmasındaki temel olay olduğu öne sürülmüştür.³⁵ İnsülin direnci olan bireylerde artmış insülin düzeylerinin insülin etkisine direnç olmasına rağmen nasıl diğer dokularda, örneğin overlerde, insülin aracılı hiperandrojenizme neden olduğu bir dönem tartışılmakla birlikte insülinin etkisine direncin bir bireydeki tüm hücre tiplerinde değil sadece bazı hücre tiplerinde olabileceği gösterilerek insülin dirençli bireylerde artmış olan insülinin insülin aracılı hiperandrojenizme neden olabileceği ispatlanmıştır.³⁶

Biz de çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile antropometrik ölçümler ve metabolik sendrom kriterlerini irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Genel Jinekoloji polikliniğine başvuran, 15 ile 40 yaşları arasında (ortalama 25.34±6.19), klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 61 hasta dahil edildi. Polikistik over sendromu tanısı Rotterdam 2003 kriterlerine uygun olarak oligoamennore (menslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda 8 veya daha az mens görme) hiperandrojenizm klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjen alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış), ultrasonografik polikistik over görüntüsü (2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Kontrol grubuna ise yaşları 18-37 arasında değişen (ortalama 27.8±4.99) 40 sağlıklı kadın hastane personeli dahil edildi. Bu kadınlar klinik olarak normal, normoovulatuvar kadınlardı ve vücut ağırlığı dahil hiçbir kriter kullanılmadan seçildiler.

Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Glukoz, insülin, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, LH, FSH, prolaktin, östradiol, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ölçümleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Glukoz ölçümü, glukoz oksidaz metoduyla Roche P modülünde; İnsülin ölçümü, immun kemilüminesan yöntemle Immulite 2500 cihazında yapıldı. İnsülin direncini saptayabilmek için

HOMA formülü kullanıldı. $HOMA-IR = [A\check{c}lik\ plazma\ ins\ddot{u}lini\ (U/ml)\ x\ A\check{c}lik\ kan\ \ddot{s}ekeri(mg/dl)] / 405$

Antropometrik ölçümler:

Hastaların vücut ağırlıkları çıplak ayakla, oda giysileri içinde, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik bas-külü ile kilogram cinsinden ölçüldü. NAN marka stadiyometre ile boyları metre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Ağırlık/boy² (kg/m²) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Hastaların vücut çevresi, 0.6 cm eninde, esnemeyen ancak bükülebilen fiberglas bir mezura ile cm cinsinden ölçülmüştür. Bu ölçümler yapılırken izlenen yollar aşağıda belirtilmiştir.

Boyun çevresi, boyun kökü üzerinde larengeal çıkıntının altından,

Kol çevresi sağ koldan humerusun akromiyon noktası ile olekranon çıkıntısı arasının orta noktasından horizontal pozisyonda,

Bel çevresi, ksifoid çıkıntı ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar yerinden horizontal pozisyonda,

Kalça çevresi, bacaklar birbirinden 20-30 cm ayırık iken trokanterler üzerinden horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçüldü.

Ayrıca ölçülen bel çevresi ve kalça çevresi değerleri birbirine bölünerek bel/kalça oranı elde edildi.

Total vücut yağ yüzdesi:

Deurenberg ve ark.⁵² vücut yağ oranını VKİ ve yaş faktörü kullanarak $[1.2 \times VKİ + 0.23 \times yaş - 10.8 \times cinsiyet - 5.4]$ şeklinde formüllendirmişlerdir. Cinsiyet faktörü erkeklerde 1, kadınlarda 0 olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda total vücut yağ yüzdesini bu formüle göre hesapladık.

İstatistiki Değerlendirme:

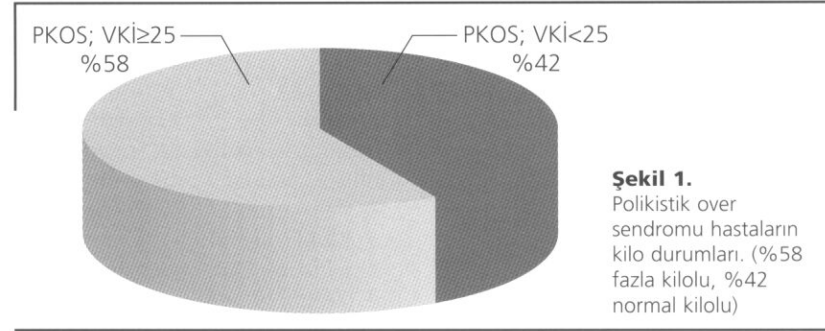
Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük ve en küçük değerler hesaplandı. Çalışmaya alınan 61 PKOS olan

hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunun normal dağılımında olduğu görüldü. İki grubun karşılaştırılması için Student-T testi kullanıldı. Polikistik over sendromu olan hastalar VKİ'ne göre 25 altı ve 25 üstü olarak ikiye ayrıldı, HOMA ile karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. HOMA, antropometrik ölçümler (VKİ, kilo, bel çevresi, kalça çevresi) ve total vücut yağ yüzdesi arasındaki korelasyonları irdelemek için pearson korelasyon analizi uygulandı. Kontrol grubu ve PKOS'lu hastalardaki metabolik sendromlu hastaların kar-

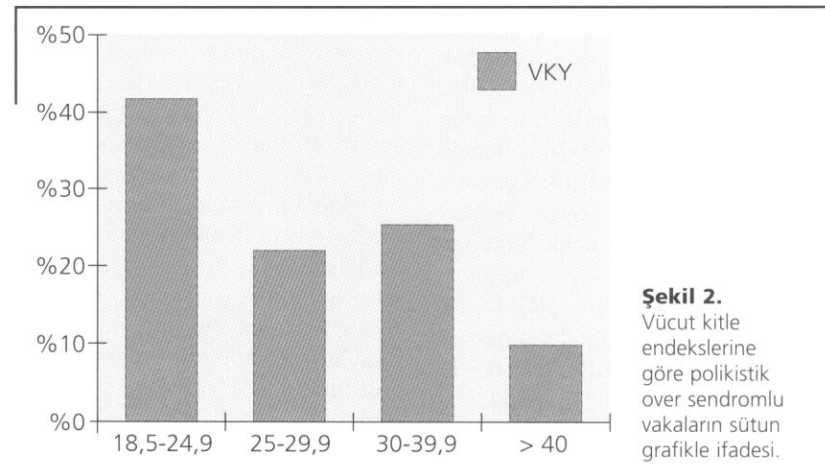
şılaştırılmasında Fisher's Chi-Square testi kullanıldı.

SONUÇLAR

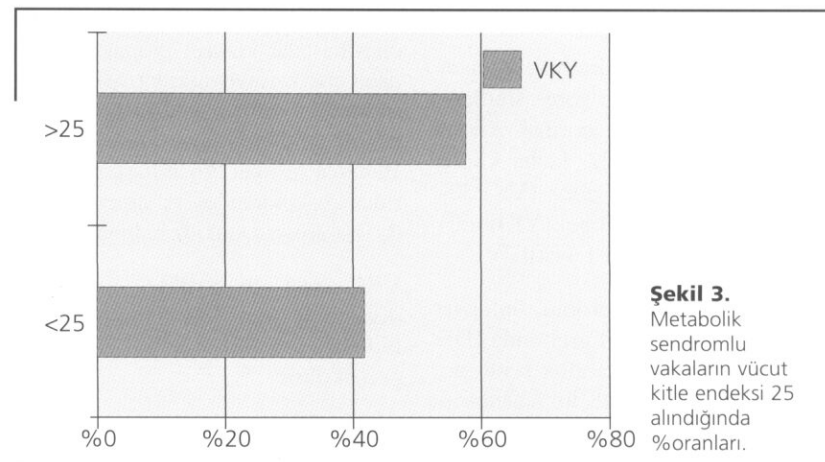
Çalışmaya alınan 61 PKOS hastasının yaşları 15-40 arasında değişmekte olup ortalama yaş 25.34 ± 6.19 bulundu. Kontrol grubuna alınan 40 kişinin yaşları 18-37 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27.8 ± 4.99 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.61$).



Şekil 1. Polikistik over sendromu hastalarının kilo durumları. (%58 fazla kilolu, %42 normal kilolu)



Şekil 2. Vücut kitle endekslerine göre polikistik over sendromlu vakaların sütun grafik ile ifadesi.



Şekil 3. Metabolik sendromlu vakaların vücut kitle indeksi 25 alındığında oranları.

PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu kıyaslandığında kilo ($p=0.000$), VKİ ($p=0.000$), bel çevresi ($p=0.002$), kalça çevresi ($p=0.000$), kol çevresi ($p=0.000$), boyun çevresi ($p=0.015$), total vücut yağ yüzdesi ($p=0.000$), açlık insülin ($p=0.007$), HOMA-IR ($p=0.030$), LH ($p=0.028$), LH/FSH oranı ($p=0.004$), serbest testosteron ($p=0.000$), DHEA-S ($p=0.005$) düzeyleri PKOS'lu kadınlarda anlamlı ölçüde yüksek bulunurken açlık glukozu ($p=0.463$) ve bel/kalça oranı ($p=0.797$) için iki grup arasında fark saptanmadı.

Pearson korelasyon analizi kullanıldığında HOMA-IR ile kilo ($r=0.395$ $p=0.000$), VKİ ($r=0.453$ $p=0.000$), bel çevresi ($r=0.383$ $p=0.000$), kalça çevresi ($r=0.405$ $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.214$ $p=0.031$), kol çevresi ($r=0.464$ $p=0.000$), boyun çevresi ($r=0.370$ $p=0.000$), açlık glukoz ($r=0.456$ $p=0.000$), açlık insülin ($r=0.987$ $p=0.000$), HDL ($r=-0.197$ $p=0.048$), trigliserit ($r=0.279$ $p=0.005$), total vücut yağ yüzdesi ($r=0.443$ $p=0.000$) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Ayrıca VKİ ile yaş ($r=0.321$ $p=0.001$), kilo ($r=0.958$ $p=0.000$), bel çevresi ($r=0.919$ $p=0.000$), kalça çevresi ($r=0.947$ $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.577$ $p=0.000$), kol çevresi ($r=0.893$ $p=0.000$), boyun çevresi ($r=0.805$ $p=0.000$), açlık glukozu ($r=0.294$ $p=0.003$), açlık insülini ($r=0.452$ $p=0.000$), HOMA-IR ($r=0.453$ $p=0.000$), total kolesterol ($r=0.202$ $p=0.043$), HDL ($r=-0.362$ $p=0.000$), LDL ($r=0.221$ $p=0.027$), trigliserit ($r=0.496$ $p=0.000$), total vücut yağ yüzdesi ($r=0.989$ $p=0.000$) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Polikistik over sendromu bulunan kadınlar VKİ'lerine göre sınıflandırıldıklarında %42 normal kilolu (VKİ:18.5-24.9), %22 fazla kilolu (VKİ:25-29.9), %26 obez (VKİ:30-39.9), %10 ise morbid obez (VKİ:>40) olarak saptandı (Şekil 1, Şekil 2).

Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda ve kontrol grubunda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom araştırıldığında PKOS'lu hastaların 16'sında (%26) kontrol grubunda ise 2 hastada metabolik sendrom saptan-

dı (%5). PKOS'lu kadınlarla kontrol grubu arasında metabolik sendrom için istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı ($p=0.03$).

Bel çevresi ile açlık insülin ($r=0.381$ $p=0.000$), HOMA-IR ($r=0.383$ $p=0.000$), total kolesterol ($r=0.420$ $p=0.000$), LDL ($r=0.288$ $p=0.004$), HDL ($r=-0.362$ $p=0.000$), trigliserit ($r=0.540$ $p=0.000$), total vücut yağ yüzdesi ($r=0.926$ $p=0.000$) arasında korelasyon saptandı.

Polikistik over sendromu bulunan kadınlar VKİ <25 ve ≥ 25 olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. HOMA açısından iki alt grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.002$) (Şekil 3).

TARTIŞMA

Günümüzde polikistik over sendromlu kadınlar artık ürogenital sorunlar dışında çeşitli metabolik bozuklukların varlığı ile de dikkat çekmektedir. Bunlar arasında insülin direnci,³⁷ glukoz intoleransı,³⁸ ve dislipidemi³⁹ sayılabilir. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda insülin direnci dikkati çekmektedir.^{16,40} Carmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda serum insülin düzeyleri normallere göre yüksek bulunmuştur.⁴¹ PKOS'lu hastalardaki insülin direnci ağırlıklı olarak ekstrasplanknik olduğu için, açlık kan şekereği normaldir.⁴² Biz de yaptığımız çalışmada, HOMA-IR ve açlık insülin değerini PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptarken ($p=0.031$ ve $p=0.007$), glukoz için anlamlı fark saptamadık ($p=0.463$).

Yapılan çalışmalarda PKOS ve şişman olan hastalar kontrol gruplarına göre daha çok kardiyovasküler risk göstermektedir.⁴³ Bunun nedeni böyle hastalarda görülen insülin direnci olabilir. Bununla birlikte böyle hastalarda görülen dislipidemiler ve hipertansiyon da risk artışına katkıda bulunabilir.⁴²⁻⁴⁴

VKİ artışı ile birlikte sistolik ve diyastolik kan basınçlarında artış olduğu günümüzde kabul edilen bir gerçektir.⁴⁵⁻⁴⁸

VKİ ile tespit edilen fazla kilo ve obezite durumlarının ciddi mortalite

ve morbiditeye yol açabileceği ve bel çevresi ölçümlerine göre belirlenen santral obezitenin tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve KKH riskini VKİ ≥ 25 olan kişilerde artıracığı bilinmektedir.⁴⁶

Bel/kalça oranı vücut yağ miktarını yansıtmada önemli bir parametredir ve genelde vücut yağı ve metabolik değerler arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tek başına bel çevresinin vücut yağ miktarını yansıtmada bel/kalça oranından daha anlamlı olduğu gösterildi. NHANES III raporunda da bel/kalça oranından ziyade direkt bel çevresi ölçümünün daha önemli bir kriter olduğu söylenmektedir.^{45,49,50} Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında bel ve kalça değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.002$ ve $p=0.000$), ancak bel/kalça oranı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.797$).

Balen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pelvik USG'de polikistik overi olan PKOS'lu kadınların %38.4'ünün kilolu (≥ 25 kg/m²) olduğu gösterilmiştir. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) sonuçlarına göre ülkemizde %41.7 oranında fazla kilolu insan ve %25.2 oranında obez insan olduğu bulunmuştur.⁵¹ Ayrıca, TURDEP sonuçlarına göre Türkiye'de obezite prevalansı %22 bulunmuştur.⁵² Cinsiyete göre obezite sıklığı incelendiğinde kadınlarda bulunan obezite sıklığı TOHTA'da %36.1, TEKHARF'te %38.8 bulunmuştur.^{51,53} Çalışmamızda ise kilolu kadınların oranı (VKİ ≥ 25) %57.37, obez kadınların oranı (VKİ ≥ 30) ise %36 saptandı. Bu oranlar normal populasyonun üzerinde değerlerdir. Polikistik over sendromu bulunan kadınlar VKİ <25 ve ≥ 25 olmak üzere iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında insülin direnci açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). PKOS bulunan kadınlardaki VKİ ($p=0.000$) ve kilo ($p=0.000$) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

Artmış LH/FSH oranlarının PKOS tanısı için anahtar biokimyasal kriter olduğu düşünülmektedir. Yen ve ar-

kadaşlarının bu konuda oldukça fazla çalışmaları vardır ve biliniyor ki gonadotropin debisinde değişiklik başlıca değişmiş steroid geri bildirimine bağlı artmış hipofiz sensitivitesini yansıtır. Bizim de çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında LH/FSH oranında anlamlı fark saptandı ($p=0.004$).⁵⁴

Ben-Noun ve ark.⁵⁵ erkeklerde boyun çevresinin 37, kadınlarda ise 34 cm'nin üzerinde olmasının aşırı kiloyu yansıttığını ileri sürmektedir. Boyun çevresi aynı zamanda şişmanlık risk kriteri olarak da kullanılmaktadır.⁵⁶ Çalışmamızda da boyun çevresi >34 cm olanların oranı %59 olarak saptandı. Aynı zamanda obezitenin bir göstergesi olarak VKİ ≥ 25 olan PKOS'lu kadınların oranı %57.37 bulundu. Bu iki oran birbiri ile oldukça uyumludur. Çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna göre boyun çevresi anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p=0.015$). Ayrıca VKİ ile boyun çevresi ($r=0.805$ $p=0.000$) ve HOMA-IR ile boyun çevresi ($r=0.370$ $p=0.000$) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Lean ve arkadaşları dansitometri bulgularında elde edilen vücut bileşimi ile çeşitli antropometrik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarda üst kol parametrelerinin vücut bileşimini kestirmede yararlı olabileceğini göstermişlerdir.⁵⁷ Forbes ve ark. üst kol parametreleri ile bilgisayarlı tomografi bulgularından elde edilen vücut bileşimi parametreleri arasında yakın ilişki bulunduğunu ileri sürmüşlerdir.⁵⁸ Çalışmamızda da üst kol çevresi ile VKİ ($r=0.893$ $p=0.000$), bel çevresi ($r=0.820$ $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.512$ $p=0.000$), boyun çevresi ($r=0.771$ $p=0.000$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca kontrol grubu ile arasında anlamlı olarak fark saptandı ($p=0.000$).

İnsülin direnci ile birlikte trigliseritlerde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalma olmaktadır.⁴⁴ Çalışmamızda HOMA-IR ile trigliserit arasında pozitif korelasyon ($p=0.005$), HDL-kolesterol ($p=0.048$) ile negatif korelasyon saptandı.

Değişik çalışmalar metabolik sendrom (sendrom X) ve komponentlerinin PKOS'lu hastalarda sık olduğunu göstermektedir.⁶⁰ Bizim çalışmamızda IDF kriterlerine göre PKOS bulunan kadınlarda %26 metabolik sendrom saptandı. Bununla birlikte, ağırlık artıkça insülin düzeyleri ve metabolik sendrom riski de artış göstermektedir.⁶¹ PKOS bulunan grup kontrol grubu ile metabolik sendrom yönünden karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.030$). Ayrıca VKİ ile glukoz ($p=0.003$), insülin ($p=0.000$) ve HOMA-IR ($p=0.000$) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Bel çevresi ile abdominal yağ kitlesi arasında ileri ölçüde korelasyon vardır ve abdominal (üst vücut) obeziteyi gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bel çevresi artıkça metabolik hastalıklara yakalanma riskinin arttığı gösterilmiştir. Erkekler için 102 cm'den büyük bel çevresi ve kadınlar için 88 cm'den büyük bel çevresi risk artışı için kesme noktası olarak önerilmiştir.^{45,59} Çalışmamızda bel çevresi ile açlık insülin ($r=0.381$ $p=0.000$), HOMA-IR ($r=0.383$ $p=0.000$), total kolesterol ($r=0.420$ $p=0.000$), LDL ($r=0.288$ $p=0.004$), HDL ($r= -0.362$ $p=0.000$), trigliserit ($r=0.540$ $p=0.000$), total vücut yağ yüzdesi ($r=0.926$ $p=0.000$) arasında korelasyon saptandı.

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu olgularda DHEA-S düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.⁶² Çalışmamızda da PKOS'lu kadınlarda DHEA-S düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0.005$).

Sonuç olarak günümüzde PKOS'lu kadınlar artık ürogenital sorunlar dışında çeşitli metabolik bozuklukların varlığı ile de dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda da PKOS ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu, antropometrik ölçümler yapıldığında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu ve PKOS grubunda %26 oranında metabolik sendrom bulunduğunu gördük.

KAYNAKLAR

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
- Balen A, Michelmone K: What is polycystic ovary syndrome. Are national views important. *Hum Reprod* 2002; 17: 2219-27.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
- Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome. The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781-5.
- Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
- Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-38.
- Bjornorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121-34.
- Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insülin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39: 179-87.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insülin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insülin ratio is a useful measure of insülin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-8.
- Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insülin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-56.
- Dunaif A. Insülin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
- Achard MC, Thiers MJ. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolitique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Nat Med* 1921; 86: 51- 85.
- Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of

- risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
19. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
 20. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1295-305.
 21. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
 22. Dunaif A, Xia J, Book C.B, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801.
 23. Rosenbaum O, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: E197-202.
 24. Waterworth OM, Bennett SJ, Ghargni N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349: 986-90.
 25. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, et al. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986; 45: 327-33.
 26. Azziz R, Deal CL, Potter HD, et al. Regulation of extragonadal insulinlike growth factor binding protein-3 by testosterone in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1747-51.
 27. Singer F, Bhargava, G Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hyperplasia. *J Reprod Med* 1989; 34: 921-2.
 28. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.
 29. Ferrannini E, Vichi S, BeckNielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of insulin resistance (EGIR). Insulin action on age. *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
 30. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone released by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
 31. Nestler JE, Jakubowicz OJ, Reamer P, et al. Ovarulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
 32. Pao CJ, Farmer PK, Begovic S, et al. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein I gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1561-8.
 33. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755-67.
 34. Zhang B, Berger J, Hu E, et al. Negative regulation of peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor alpha. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1457-66.
 35. Zacur HA. Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism and insulin resistance. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 21-33.
 36. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Lack of insulin resistance in fibroblasts from subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998; 47: 940-6.
 37. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-07.
 38. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
 39. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-13.
 40. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-9.
 41. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-12.
 42. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.
 43. Meyer C, McGrath P, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5711-6.
 44. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, et al. The independent effects of hyperandrogenemia, hyperinsulinemia and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 119-31.
 45. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of health. *Obes Res* 1998; 2: 51-209.
 46. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Practical Guide, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *NIH Publications* 2000; 00-4084.
 47. Kuczmarski RJ, Carrol MD, FlegalKM, Troiano RP. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res* 1997; 5: 542-8.
 48. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 299-308.
 49. Khaodhiar L, Balckburn GL. Results of expert meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity assessment. *Am Heart J* 2001; 142: 1095-101.
 50. Poirier P, Despres JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23: 161-9.
 51. Hatemi HH TN, Ank N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları. *Endokrinolojide Yönelişler* 2002; 1-16.
 52. Satman I, Yılmaz T, Sengul 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: 15516.
 53. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başşuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
 54. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, et al. SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-64.
 55. Ben-noun L et al. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001; 9: 470-7.
 56. Erdamar B, Suoglu Y, Cuhadaroglu C, et al. Evaluation of clinical parameters in patients with obstructive sleep apnea and possible correlation with the severity of the disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 492-5.
 57. Lean MEJ, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 4-14.
 58. Forbes GB, Brown MR, Griffiths HJL. Arm muscle plus bone area. Anthropometry and CAT scan compared. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 929-31.
 59. Williams RH, Larsen P. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.
 60. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
 61. Welt CK, Gudmundson JA, Arason G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria. The impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 842-8.
 62. Güldiken S, Kılıç O, Arıkan E, Küçük M. İnsülin direnci olan PKOS'lu olgularda dihidroepiandrosteron-sulfatın endotel hasanna etkisi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003; 7: 1.