



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda glikoz potasyum oranının tanısal değerinin insülin ile karşılaştırılması

Comparison of the diagnostic value of glucose-potassium ratio with insulin in women with polycystic ovary syndrome

Tuğba Gürbüz¹, Oya Gökmen¹, Nur DokuzeYLül Güngör²

¹Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Turkey

²Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medikal Park Hastanesi, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(1):381-386

Abstract

Purpose: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder that affects 12-23% of women of reproductive age. In this study, it was investigated whether serum Glucose to Potassium (Glu/K⁺) ratio has a diagnostic value in patients with PCOS.

Materials and Methods: This research is a single-center, retrospective analysis study conducted. A PCOS group of 98 patients and 78 age-matched women was included in the study. Serum Glu/K⁺ was calculated by dividing serum fasting Glucose by serum potassium levels, and laboratory data were analyzed for the whole patient and control group.

Results: A significant correlation was found in the correlation analysis between insulin and Glu/K⁺ ratio. The area under the ROC curve for the Glu/K⁺ ratio was found to be 0.775, close to the insulin. According to ROC analysis, Insulin cut-off value was found to be 9.1 with a sensitivity of 81% and a specificity of 75%, while the cut-off value of Glu/K⁺ ratio was calculated as 21.4 with a sensitivity of 74% and a specificity of 71%.

Conclusion: Our results show that the serum Glu/K⁺ ratio is positive and closely related to insulin, which has diagnostic properties for PCOS. We found that the serum Glu/K⁺ ratio has sensitivity and specificity that can be used as a useful biomarker for PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, glucose potassium rate, insulin, diagnosis

Öz

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %12-23'ini etkileyen en yaygın endokrin bozukluktur. Bu çalışmada, PKOS'lu hastalarda serum Glikoz Potasyum (Glu/K⁺) oranının tanısal değeri olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma, hasta verileri kullanılarak retrospektif tek merkezli yürütülen bir analiz çalışmasıdır. Çalışma kriterlerine uygun 98 PKOS'lu ile 78 yaş uyumlu kadın kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Serum Glu/K⁺ oranı, serum açlık Glikozunun serum potasyum düzeylerine bölünmesiyle hesaplandı ve laboratuvar verileri tüm hasta ve kontrol grubu için analiz edildi.

Bulgular: İnsülin ile Glu/K⁺ oranı arasında korelasyon analizinde anlamlı bağlantı tespit edildi. Glu/K⁺ oranı için ROC eğri altındaki alan insüline yakın şekilde 0,759 bulundu. ROC analizine göre PKOS tanısı için İnsülin cut-off değeri 81% duyarlılık ve 75% özgüllük değerinde 9,1 olarak tespit edilirken Glu/K⁺ oranının cut-off değeri 74% duyarlılık ve 71% özgüllük değerinde 21,4 olarak hesaplandı.

Sonuç: Sonuçlarımız, serum Glu/K⁺ oranının PKOS için tanısal özelliklere sahip olan insülin ile pozitif ve yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Serum Glu/K⁺ oranının PCOS için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, glikoz potasyum oranı, insülin, tanı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba Gürbüz, Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Turkey E-mail: drtgurbuz@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 24.06.2020 Kabul tarihi/Accepted: 31.07.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 15.01.2021

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), uygulanan tanı kriterlerine ve çalışılan popülasyona bağlı olarak üreme çağındaki kadınların %12-23'ini etkileyen en yaygın endokrin bozukluktur ve adet düzensizliği, hiperandrojenizm ve polikistik yumurtalıkların heterojen bir sunumuyla karakterizedir¹. PKOS, insülin direnci (İD), dislipidemi ve sistemik inflamasyon dahil olmak üzere geniş metabolik bozukluk ile ilişkilidir². PKOS metabolik ve klinik komplikasyonları, tedavi protokolleri ve heterojenliği göz önüne alındığında hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir³.

Obezite veya aşırı kilolu olma hali genellikle PKOS'da büyük oranda görülmektedir⁴. Hiperandrojenizm ve İD tarafından desteklenen bir hormonal bozukluk olduğundan İD'nin daha da şiddetlenmesi hastalığın şiddetini artırır^{5,6}. Hem PKOS ile ilişkili İD hem de obezite ile ilişkili İD varlığında, PKOS bulunan kadınların büyük kısmı glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve viseral obezite gibi metabolik özellikler sergiler^{7,8}. Bu anlamda, hastalarda İnsülin değerleri ile İD analizi yanı sıra destekleyici tanısal parametrelerin kullanılması hastalığın takip ve analizinde yardımcı olacaktır.

PKOS için uygun tarama, uzun vadeli riskler ve metabolik morbiditeyi en aza indirmek için etkili müdahalelerin daha iyi anlaşılması, PKOS'lu kadınlarda acilen gereklidir. İD'nin PKOS'a özgü olup olmadığı, tek başına obezite ile mi yoksa her iki faktörle mi ilişkili olduğu konusunda devam eden tartışmalar vardır⁹. Metabolik sendrom başlığı altında değerlendirilen bu hastalık için alternatif tanısal parametre ihtiyacı henüz giderilmiş değildir. İD değeri, açlık glikoz ve İnsülin değeri analiz edilip oranlanarak tespit edilmekte ve PKOS için klinikle birlikte değerlendirilmektedir.

Yakın zamanda Fujiki ve arkadaşları⁹ ile Matano ve arkadaşları¹⁰ tarafından yürütülen iki çalışmada, PKOS'a benzer şekilde İD ile hastalık kliniği arasında etkileşim olduğu gösterilen anevrizmal subaraknoid kanama hastalarında tanısal amaçlı serum Glikoz Potasyum oranı (Glu/K⁺) analiz edilmiş ve hastalıkla arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu paramterinin PKOS için klinik değeri tespit edilmesi halinde insüline alternatif olarak bu hastalarda kullanılabileceği ve bu anlamda araştırılması gereken bir güçlü bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada, Glu/K⁺ oranının, PKOS'lu hastalarda

takipte büyük önemi olan İnsülin testi gibi etkin ve kullanışlı bir parametre olarak tanısal değeri olup olmadığını yaş faktöründen bağımsız olarak araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, hasta verileri analizi ile tek merkezli yürütülen retrospektif bir çalışmadır. Kasım 2017 ile Mayıs 2020 arasında, İstanbul Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları, Doğum ve Tüp Bebek polikliniğimize başvuran hastalarda gerçekleştirildi. İnsan katılımcıları içeren bu çalışmada tüm katılımcılardan onaları alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm prosedürler, hastanemiz araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki deklarasyonuna uygun yürütülmüş ve Beykoz Üniversitesi Araştırma ve Proje Geliştirme Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (17/07/2020-6).

Örneklem

Örneklem büyüklüğü PKOS ile İnsülin direncini analiz eden ilgili çalışmalardaki standart sapma ve katılımcı verileri değerlendirilerek hesaplandı. Çift yönlü anlamlılık değerinde %5 tip-1 hata ve %80'lik güç değeri için, çalışmamızı en az 66 hasta ile yürütmemiz gerekiyordu. Katılımcılar arasında retrospektif çalışma kriterlerine uygun olan 98 PKOS'lu kadın hasta ile 78 yaş uyumlu kadın kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Uygulama

Katılımcılara ait demografik (Yaş, kilo, beden kitle endeksi vb.) ve klinik veriler poliklinik yapıldığında kayıt altına alınmış verilerden analiz edildi. Uygun katılımcılar, hastanede verileri kayıtlı olan 18-39 yaşları arasındaki ve Rotterdam konsensüsüne dayalı PKOS teşhisi konan ve aşağıdaki 3 kriterden 2'si bulunan olan hastalardı¹¹; oligo veya anovülasyon, hiperandrojenemi ve polikistik yumurtalıkların sonografik görünümü. Oligo/anovülasyonun teşhisi, adet oligo/amenore paternine (adet döngü süresi >35 gün) ve/veya düşük luteal serum progesteron konsantrasyonuna dayanıyordu.

Hiperandrojenemi tanısı, klinik olarak akne ya da hirsutizm bulunması veya biyokimyasal olarak yüksek testosteron ölçümüne (>0.75 ng/mL) dayanıyordu. Ultrasonografi (USG) değerlendirmesi çalışma yürütücüsü tarafından hazırlanan USG raporların gerçekleştirildi. Ultrasonografik kriterler ise hasta

doyasında kayıtlı olan folikül sayısının 12'den fazla (2-9 mm çapında) ve/veya yumurtalık hacminin 10 ml'den yüksek olmasını içeriyordu. Dışlama kriterleri olarak şunlar kabul edildi: son 3 aylık periyotta PKOS için tıbbi veya cerrahi tedavisi alınması, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, aktif karaciğer hastalığı, kalp veya böbrek yetmezliği öyküsü, hormon tedavisi, alkol veya sigara kullanımı bulunması. Bu hastalıkların tanısı sözlü anamnez ve laboratuvar sonuçları ile belirlenmiştir. Retrospektif yürütüldüğü için hasta dosyasında eksik veri olması veya çalışma kriterlerini sağlamaması halinde çalışma dışında bırakıldı. Kriterlere uygun olmayan 17 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu sağlıklı bireylerden seçilirken USG raporları, klinik değerlendirme ve laboratuvar verileri ışığında çalışmaya dahil edildi.

Laboratuvar analizleri

Hastalara ait numuneler 12 saatlik açlık sonrasında sabah erkenden alınarak en az 15 dakika bekleme sonrasında santrifüj ile ayrıştırılarak serum örneklerini ayrılmıştır. Numuneler aynı gün çalışılarak sonuçlara hastane otomasyon sistemine LIS bağlantısı ile aktarılmıştır. İnsülin, glukoz ve potasyum analizleri için elektrokemulemineasan yöntemi kullanılan kitler (Beckman, Los Angeles, CA, ABD) tercih edildi ve Beckman DxC klinik biyokimya oto analizörü (Beckman Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Tespit edilen verilere dijital olarak EXCEL (MS Office 2016, USA) programına aktarılarak serum Glu/K⁺ oranı, serum açlık Glikozunun serum potasyum düzeylerine bölünmesiyle hesaplandı. Çalışma laboratuvar verilerin aktarım ve analizi bağımsız biyoistatistik uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

SPSS analiz programı (Windows İşletim v24.0, IBM Şirketi, ABD) kullanılarak yapıldı. Devamlı verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler ortalama±standart sapma veya uygun olduğunda hasta sayısı (%) olarak ifade edildi. Sigara alışkanlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus (Tip II), hiperlipidemi ve kronik böbrek yetmezliği verilerinin kategorik veri analizinde Ki-Kare frekans analizi kullanılırken yaş, yıl, boy, kilo, VKİ, glikoz, insülin ve Glu/K verileri sayısal ve normal dağılım gösteren değişkenler için Student-T test kullanıldı. Serum Glu/K⁺ oranı ile İnsülin arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Farklı değişkenlerin prediktif değerini analiz için alıcı operatör karakteristiği (ROC) eğrileri kullanıldı. ROC eğrisinin altındaki alan (EAA), testin sonucu öngördüğü doğruluğu temsil etmektedir.

BULGULAR

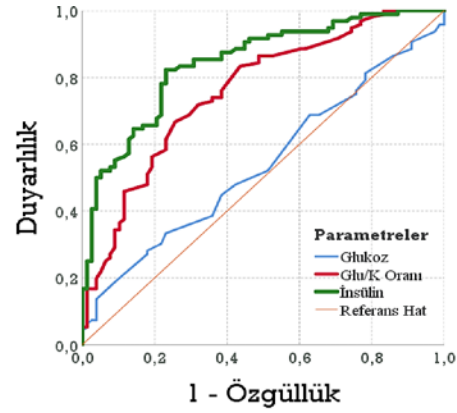
Çalışmaya katılan PKOS ve sağlıklı kontrol grubunda yaş ve boy faktörü bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kilo ölçümleri ($71,2\pm 12,6$ ve $81\pm 17,6$; $p=0,0001$) ile VKİ değerleri ($26,1\pm 4,9$ ve $29,1\pm 6,6$; $p=0,0001$) PKOS grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksekti. Demografik özelliklerde diğer önemli değişkenlerden sigara kullanımı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet açısından benzerlik mevcuttu ($p>0,05$). PKOS grubunda kontrole göre hiperlipidemi daha fazla görüldü ($p=0,006$). Tüm demografik değerler gruplara göre anlamlılık değerleri ile beraber Tablo-1'de verildi.

Tablo-1. PKOS hasta ve kontrole ait demografik veriler

Değişkenler	Kontrol	PKOS	P değeri
Yaş, yıl	33,3±7,4	32,1±8,5	0,127
Boy, m	1,7±0,1	1,7±0,1	0,097
Kilo, kg	71,2±12,6	81±17,6	0,0001
VKİ, kg/m ²	26,1±4,9	29,1±6,6	0,0001
Sigara Alışkanlığı	12/66 (%15)	23/73 (%24)	0,186
Hipertansiyon	1/77 (%1)	4/92 (%4)	0,381
Diabetes Mellitus (Tip II)	0/78 (%0)	4/92 (%4)	0,188
Hiperlipidemi		11/85 (%12)	0,006
Kronik Böbrek Yetmezliği	0/78 (%0)	0/96 (%0)	-

Kısaltmalar. VKİ: Vücut Kitle İndeksi. P değeri 0,05 altında anlamlı kabul edilmektedir.

İnsülin ile Glu/K⁺ arasındaki korelasyon analizinde anlamlı bağlantı olduğu görüldü ($r=0,221$; $p=0,009$). Glu/K⁺ oranının PKOS için tanısal değerini araştırmak için yapılan ROC analizinde Açlık Glikozu ve İnsülin’le birlikte değerlendirildi (Tablo-2 ve Grafik-1). Glikoz için Eğri altındaki alan (EAA) 0,54 bulunurken (0,044 Standart hata; 95%GA: 0,454-0,625; $p=0,366$), bu değer İnsülin için 0,844 (0,029 standart hata; 95%GA: 0,787-0,902; $p=0,0001$) olarak anlamlı tespit edildi. Glu/K⁺ oranı için EAA insüline yakın şekilde 0,759 bulundu (0,036 standart hata; 95%GA: 0,688-0,830; $p=0,0001$). ROC analizine göre PKOS tanısı için İnsülin cut-off değeri 81% duyarlılık ve 75% özgüllük değerinde 9,1 olarak tespit edilirken Glu/K⁺ oranının cut-off değeri 74% duyarlılık ve 71% özgüllük değerinde 21,4 olarak hesaplandı.



Grafik 1. PKOS tanısında Glikoz, Glu/K⁺ oranı ve İnsülin parametreleri ROC analizi.

Tablo 2. PKOS hasta ve kontrole ait ROC analizi sonuçları

Değişkenler	EAA	SH	P değeri	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Glikoz	0,540	0,044	0,366	0,454	0,625
Glu/K Oranı	0,759	0,036	0,0001	0,688	0,830
İnsülin	0,844	0,029	0,0001	0,787	0,902

EAA: Eğri altındaki alan, SH: Standart Hata

TARTIŞMA

Çalışmamızda PKOS tanısı alan hastalarda İnsülin’le alternatif ve destekleyici tanısal bir parametre olarak serum Glu/K⁺ oranını araştırdık. PKOS için yaş faktöründen bağımsız olarak oluşturulan kontrol grubu ile yapılan bu analizde, serum Glu/K⁺ oranı ve İnsülin birlikte analiz edildiğinde, serum Glu/K⁺ oranının PKOS’lu hastalar için potansiyeli olan önemli bir tanı aracı olarak çok değerli olabileceği sonucuna ulaştık.

Günümüzde, PKOS, menopoz öncesi kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir¹². Heterojen doğası gereği, PKOS, diğer spesifik tanıların yokluğunda androjen fazlalığı ve yumurtalık disfonksiyonunun belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanmaktadır⁶. Bu sendromun etiyolojisi büyük ölçüde bilinmese de kanıtlar diyet ve yaşam tarzı da dahil olmak üzere güçlü epigenetik ve çevresel etkileri olan karmaşık bir multigenik bozukluk olabileceğini düşündürmektedir¹³. Abdominal yağlanma, insülin direnci, obezite, metabolik bozukluklar ve

kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir¹⁴. Dünya genelinde PKOS hastalığı tanısı ve tedavisi karmaşık değildir. Özellikle tanısı için klinik bulgular yanı sıra Açlık İnsülin ve İD değerlendirmesi standart tanı yöntemi kabul edilmektedir².

PKOS için uygun tarama, uzun vadeli riskler ve metabolik morbiditeyi en aza indirmek için etkili müdahalelerin daha iyi anlaşılması, PKOS’lu kadınlarda acilen gereklidir. Azziz ve ark. çalışmasına göre PKOS’un hem üreme hem de metabolik özellikleri, İD ile desteklenmektedir¹². İD’nin PKOS’a özgü olup olmadığı, tek başına obezite ile mi yoksa her iki faktörle mi ilişkili olduğu konusunda devam eden tartışmalar vardır^{8,16,17}. Ek olarak, PKOS’ta potansiyel olarak artan obezite ve abdominal obezite prevalansı vardır; bu da İD ile ilişkili klinik özellikleri kötüleştirir¹³. Bu nedenle, PKOS’lu zayıf kadınlarda, obeziteye özgü İD’nin varlığıyla artan PKOS’a özgü İD’nin olduğu varsayılmaktadır. Sağlık otoritelerinin ve farmakolojik endüstrinin PKOS tanısına olan ilgi eksikliği için en olası açıklama, PKOS’un bilim adamları arasında iyi anlaşılma, PKOS’un bilimsel bozukluklardan biri olarak kalması,

tanımının her zaman tartışmalı olması, etiyojisi ve patofizyolojisi hakkında kalan birçok belirsizliği içermesidir¹⁵⁻¹⁷. Metabolik sendrom başlığı altında değerlendirilen bu hastalık için alternatif tanısal parametre ihtiyacı henüz giderilmiş değildir. İnsülin direncinin ve telafi edici hipergliseminin gerçek anlamda doğru bir şekilde tahmin edilmesi, rutin klinik uygulamalar için nadiren mevcut olan ve araştırma çalışmaları için ayrılması gereken teknik olarak karmaşık bir test olan “öglisemik hiperinsülinemik klemp” analizi gerektirir². Alternatif olarak, glikoz ve insülin seviyelerinin ölçülmesini içeren standart bir oral glukoz tolerans testi, insülin direncinin makul olarak doğru bir tahminini sağlarken aynı zamanda glikoz toleransı hakkında en eksiksiz bilgiyi sağlayabilir¹⁸. Bununla birlikte, insülinin serum değerleri doğru ölçümünün güvenilir immünoanalizlerin kullanılmasını gerektirdiği unutulmamalıdır. Tüm bunlara rağmen tanısal olarak İnsülin ölçümünü destekleyecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Glu/K⁺ oranı bu anlamda araştırılması gereken bir güçlü bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda beklediğimiz üzere İnsülin ile Glu/K⁺ arasındaki korelasyon analizinde anlamlı bağlantı olduğu tespit ettik ve iki parametrenin korele olarak pozitif yönlü değiştiklerini gördük. Serum Glu/K⁺ oranının PKOS için tanısal değerini araştırmak ve İnsülin'e göre kıyaslama yapabilmek için Açlık Glikozu ve İnsülin'le birlikte değerlendirdik. Bu analize göre PKOS tanısı için İnsülin cut-off değeri 81% duyarlılık ve 75% özgüllük değerinde 9,1 olarak tespit edilirken Glu/K⁺ oranının cut-off değeri 74% duyarlılık ve 71% özgüllük değerinde 21,4 olarak hesaplandı. Sonuçlar bize İnsülin ölçümünün PKOS için halen en etkili tanısal parametre olduğu bilgisini doğrularken, serum Glu/K⁺ oranının PKOS için güvenilir ve gelecek vaat eden bir test olduğunu gösterdi.

Retrospektif tek merkezli yürüttüğümüz çalışmamızda bazı kısıtlamalar da mevcuttu. Katekolamin, glukagon ve kortikosteroidler gibi serum endokrin düzeylerini araştırmadık; bu nedenle PKOS'lu hastalarda tespit ettiğimiz yüksek Glu/K⁺ oranı ve İnsülin değerleri üzerindeki etkenleri tam olarak ortadan kaldırmadık. Analizimiz geriye dönük ve tek bir merkezde yapılmıştır.

Sonuç olarak insülinin serum değerleri doğru ölçümünün güvenilir immünoanalizlerin kullanılmasını gerekliliği yanı sıra İnsülin ölçümünü destekleyecek yeni parametrelere ihtiyaç

duyulmaktadır. Çalışmamız, literatür analiz bilgilerimize göre, serum Glu/K⁺ oranının PKOS için analiz eden ilk tanısal çalışma özelliğini taşımaktadır. Sonuçlarımız serum Glu/K⁺ oranının PKOS için tanısal özelliklere sahip olan INSULIN ile pozitif ve yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Serum Glu/K⁺ oranı PKOS için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü. Çalışma sonuçlarımızın genellebilirliğinin sağlanması ve güçlü linearite hesaplanması için daha büyük katılımlı çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: TG; Veri toplama: TG, NDG; Veri analizi ve yorumlama: OG; Yazı taslağı: TG, OG; İçeriğin eleştirilmesinin: TG, OG, NDG; Son onay ve sorumluluk: TG, OG, NDG; Teknik ve malzeme desteği: TG; Süpervizyon: NDG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışmanın protokolü Beykoz Üniversitesi Araştırma ve Proje Geliştirme Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (17/07/2020-6).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : TG; Data acquisition: TG, NDG; Data analysis and interpretation: OG; Drafting manuscript: TG, OG; Critical revision of manuscript: TG, OG, NDG; Final approval and accountability: TG, OG, NDG; Technical or material support: TG; Supervision: NDG; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: This study has been approved by the Beykoz University Research and Project Development Ethics Committee (17/07 2020-6).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERANSLAR

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:1-29.
2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-92.
3. Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome “a riddle wrapped in a mystery inside an enigma”. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1883-5.
4. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15:477-88.
5. Escobar-Morreale HF, Millán JLS. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinol Metab.* 2007;18:266-72.
6. Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, Boyle J. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:107-11.

7. Chang RJ, Heindel JJ, Dunaif A. Polycystic Ovary Syndrome. CRC Press; 2002.
8. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. *Diabetologia*. 2011;55:88-93.
9. Fujiki Y, Matano F, Mizunari T, Murai Y, Tateyama K, Koketsu K et al. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018;129:870-5.
10. Matano F, Fujiki Y, Mizunari T, Koketsu K, Tamaki T, Murai Y et al. Serum glucose and potassium ratio as risk factors for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1951-7.
11. ESHRE/ASRM R. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
12. Azziz R. Polycystic ovary syndrome: what's in a name? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1142-5.
13. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of pcos as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467-520.
14. Brakta S, Lizneva D, Mykhalchenko K, Imam A, Walker W, Diamond MP et al. Perspectives on polycystic ovary syndrome: is polycystic ovary syndrome research underfunded? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:4421-7.
15. Yıldız BO, Bozdağ G, Yapıcı Z, Esinler I, Yaralı H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3067-73.
16. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1967-71.
17. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2013;20:334-52.
18. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2017;107:1380-6.