

Polikistik over sendromlu hastalarda lipid parametrelerinin ve ailede diabetes mellitus sıklığının değerlendirilmesi

Evaluation of lipid parameters and family history of diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome

İlay Gözükara¹, Eda Ülkü Uludağ¹, Suna Kabil Kucur², Havva Yılmaz³, Ayşe Çarhoğlu³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan hastalarda lipid parametreleri ile hastaların aile ve akrabalarında Diabetes Mellitus (DM) sıklığı araştırılmıştır.

Yöntemler: Kesitsel yapılan bu çalışmada Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde PKOS tanısı almış 120 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksleri, soy geçmişi, ultrasonografik bulguları, kan hormon profilleri (Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), total ve serbest testosteron, prolaktin (PRL), Tiroid stimulan hormon (TSH)), lipid parametreleri (düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid), plazma insülin seviyeleri, açlık kan glukoz değeri ve HOMA-IR (Homeostatic model assessment -insulin resistance) kaydedildi. Hastaların ailesinde ve akrabalarında DM olup olmadığı sorgulandı.

Bulgular: Ailede DM hikayesi PKOS'lu hastaların 29 (%24)' unda, kontrol grubu hastalarının 2 (%6)' sinde saptanmıştır. Uzak akrabalarda DM hikayesi PKOS'lu grupta 45 (%35) hastada, kontrol grubunda ise 5 (%17) hastada saptandı. HOMA-IR değerleri, açlık kan şekeri ve insülin seviyeleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Lipid parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: PKOS lu hastaların aile ve akrabalarında DM sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı. Önceki çalışmaların aksine olarak bu çalışmada polikistik over sendromunda lipid parametrelerinde bozulma saptanmadı.

Anahtar kelimeler: PKOS, aile hikayesi, DM, lipid parametreleri

ABSTRACT

Objective: In the present study we investigated lipid parameters of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) patients and Diabetes Mellitus (DM) history of their family and relatives.

Methods: In this cross-sectional study, one hundred and twenty patients with PCOS and 30 healthy controls were involved at Erzurum Research and Training Hospital. History, Body mass index (BMI), ultrasonography findings, blood hormone profiles (Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), thyroid-stimulating hormone (TSH), total and free testosterone (Total-T and Free-T), prolactin (PRL)), and serum lipids (total cholesterol (Total-C), high-density cholesterol (HDL-C), low-density cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG), fasting blood glucose and plasma insulin level were measured. HOMA-IR (Homeostatic model assessment-insulin resistance) was calculated.

Results: DM history in the family was found in 29 (24%) of PCOS patients and 2 (6%) of healthy controls. The difference between groups was statistically significant ($p<0.05$). DM history in the relatives was determined in 45 (35%) PCOS patients and 5 (17%) controls. The difference between groups was statistically significant ($p<0.05$). HOMA-IR, fasting glucose and insulin levels were significantly higher in PCOS patients ($p<0.05$). Lipid parameters were not significantly different between the two groups.

Conclusion: Frequency of DM in the family and relatives of PCOS patients was significantly more common than controls. In contrast to previous studies, no deterioration was found in lipid parameters in patient with PCOS.

Key words: PCOS, Family history, DM, lipid parameters

¹ Erzurum Nenehatun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Erzurum, Türkiye

² Dumlupınar Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kütahya, Türkiye

³ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Bölümü, Erzurum, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: İlay Gözükara,

Nenehatun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, 22500 Erzurum Email: ilayozt@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.03.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 22.05.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda %18 prevalansla en sık görülen endokrin bozukluktur [1]. Sebebi net olarak ortaya konmamış olsa da kompleks, heterojen ve genetik temellerinin olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmuştur [2,3]. Başta insülin direnci olmak üzere birçok metabolik bozukluk dikkati çekmektedir. İnsülin direnci PKOS' un patogenezinin ve beraberindeki birçok kardiyometabolik etkilerinden sorumlu tutulmaktadır [4]. Erken başlangıçlı Tip 2 Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığı riski de artmıştır [5]. Hastalığın temel özellikleri anovulasyon, polikistik overler, androjenik hormonların etkisinin ve miktarının artması, infertilite ve obezitedir [6]. Sendromun ciddiyeti ve semptomların şiddeti etkilenen hastalar arasında geniş varyasyon göstermektedir [7]. PKOS hastalarında insülin direnci ve DM prevalansının %40 olduğu bildirilmiştir [5,8]. DM prevalansının PKOS' lu hastalarda genel toplumdan 5 kat daha fazla olduğu yayınlanmıştır [9].

Bu çalışmada Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde PKOS tanısı alan hastalarda lipid parametreleri ile ailede ve akrabalarında DM sıklığı araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

2010 yılında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurup PKOS tanısı almış 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu 30 sağlıklı, aynı yaş grubunda ve aynı cinsiyette hastadan oluşmaktaydı. Hastalara PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine göre konuldu. PKOS tanısı 2003 Rotterdam ESHRE/ ASRM konsensus kriterlerine dayanarak konuldu [10]. Buna göre 1- Oligomenore/anovulasyon, 2- Klinik, biyokimyasal hiperandrogenizm, 3- Overlerin sonografik olarak polikistik görünümünü içeren 3 kriterden ikisinin varlığının tespiti ile (ve hipofizer yetmezlik, persistan hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi v.b.ekarte edildikten sonra) PKOS tanısı konuldu.

Hastaların özgeçmişlerinde aile (anne, baba, kardeşler) ve akrabalarında (ikinci ve üçüncü derece akrabalar) DM varlığı sorgulandı. DM tanısı almış ve ilaç tedavisi gören hasta yakınları DM kabul edildi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), bel çevreleri (alt kotal sınırla iliak krestin ortası), Ferriman-Gallway hirsutizm skorları, ultrasonografik

bulguları kaydedildi. Kan örnekleri erken folliküler fazda 12 saat açlık sonrası alındı. Kan hormon seviyeleri (Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), total ve serbest testosteron, prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH)) immunoassay ile değerlendirildi. Lipid parametreleri (düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid) enzimatik olarak ölçüldü. Açlık kan glukoz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Açlık kan insülin seviyesi immünotürbitometrik metod ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assesment) ile bakıldı [11].

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun planlandı. Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesinden etik kurul onayı alındı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam alındı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası değerlendirmede Student t test analizi kullanıldı. Gruplar arası oranların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Yüz yirmi PKOS tanısı almış hastanın ortalama kilosu, VKİ ve bel çevresi sırasıyla 71 ± 17 kg, 27 ± 6 ve 91 ± 15 cm olarak bulunmuştur. Otuz hastadan oluşan kontrol grubunda hastaların ortalama kilosu, VKİ ve bel çevresi sırasıyla $58,6 \pm 10$ kg, $20,8 \pm 2,4$ kg/m² ve $75,9 \pm 6,5$ cm olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

PKOS grubunda açlık kan şekeri $90,7 \pm 20,6$ iken kontrol grubunda $85,8 \pm 6,4$ bulundu. HOMA-IR ve insülin değerleri PKOS grubunda sırasıyla ortalama $2,4 \pm 1,6$ ve $8 \pm 5,1$ bulunurken kontrol grubunda $1,7 \pm 1$ ve $10,9 \pm 6,8$ bulunmuştur. HOMA-IR değerleri, açlık kan şekeri ve insülin seviyeleri PKOS grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

Çalışmamızda kontrol ve PKOS grubunda, sırasıyla total kolesterol seviyeleri 185 ± 15 mg/dl ve 221 ± 23 mg/dl; trigliserid seviyeleri $77,4 \pm 44,1$ mg/dl ve $93,5 \pm 51,7$ mg/dl; LDL seviyeleri $89 \pm 24,7$ mg/dl ve $95,2 \pm 29,5$ mg/dl; HDL seviyeleri $56,8 \pm 16,2$ mg/dl ve $53,3 \pm 15,1$ mg/dl olarak bu-

lundu. Gruplar arasında lipid parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Ailede DM hikayesi PKOS' lu hastaların 29 (%24)' unda, kontrol grubu hastalarının ise 2 (%6)' sinde izlendi. Akrabalarda DM hikayesi PKOS grubunda 45 (%35), kontrol grubunda ise 5 (%17) hastada saptandı. Sonuç olarak ailede ve akrabada DM sıklığının kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 1. Polikistik over sendromu (PKOS) bulunan hastaların ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Kontrol (n=30)	PKOS (n=120)	P
Kilo (kg)	58,62±10	71±17	0,03
VKI	20,83±2,4	27,62±6	0,02
Bel Çevresi (cm)	75,92±6,5	91±15	0,01
FSH (ng/ml)	5,9	6,8	0,6
LH (ng/ml)	7,9	6,6	0,7
E ₂ (ng/ml)	40,31	79,25	0,52
TSH (ng/ml)	2,8	2,6	0,03
PRL (ng/ml)	10,21±3,6	13,31±3,2	0,6
AKŞ (mg/ml)	85,82±6,4	90,7±20,64	0,03
Homa-IR	1,7±1	2,4±1,6	0,02
İnsülin	10,91±6,8	8±5,1	0,01
Tkol (mg/dl)	185±15	221±23	0,07
HDL (mg/dl)	56,83±16,22	53,31±15,12	0,3
LDL (mg/dl)	89±24,68	95,2±29,52	0,6
TG (mg/dl)	77,41±44,14	93,48±51,73	0,4
Aile DM	2 (%6)	29 (%24)	0,03
Akrabada DM	5 (%17)	45 (%35)	0,02

VKI: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes mellitus

TARTIŞMA

Metabolik sendromun PKOS tanısı alan kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir [12]. Bu grup hastalarda dislipidemi, anormal glukoz metabolizması ve hipertansiyon prevalansı artmıştır [13]. PKOS hastalarının aile hikayesi ile ilgili literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada PKOS hastalarının ailelerinde meme kanseri ve kalp krizi sıklığının istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğunu yayınlanmıştır [14]. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir [15].

Bizim çalışmamızda ise Erzurum ilinde PKOS'lu hastalarda lipid parametrelerini ve aile-

de DM sıklığını araştırdık. PKOS'lu hastaların aile ve akrabalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış DM prevalansı olduğunu saptadık. PKOS hastalarının ailelerinde kontrol grubuna göre DM sıklığının 4 kat daha fazla olduğunu saptadık. Literatürde PKOS hastalarının ailelerinde metabolik parametrelerin bozulduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Benitez ve ark PKOS hastalarının yakınlarında metabolik bozuklukların 2.7 kat arttığını göstermiştir [16]. Pehlivanoğlu ve ark. PKOS'lu hasta yakınlarında obezite, glukoz intoleransı ve lipid metabolizmasının bozulduğunu göstererek, PKOS hastalarının ailelerinde artmış insülin direnci prevalansının % 46 olduğunu yayınlamışlardır [17]. Yılmaz ve ark. PKOS' lu erişkin kadınların anne ve babalarında bozulmuş glukoz toleransı sıklığını sırasıyla % 40 ve % 52 olarak bildirmişlerdir [18]. Bir başka çalışmada, PKOS olgularının ailelerinde Tip 2 DM sıklığı 1,2 kat yüksek bulunmuştur [19]. Bizim çalışmamızda ailede DM hikayesi PKOS' lu hastaların %24' ünde, kontrol grubunun ise %6' sinde izlendi. Akrabalarda DM hikayesi PKOS grubunda %35, kontrol grubunda ise %17 olguda saptandı. Sonuç olarak ailede ve akrabada DM sıklığının PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir [20]. Ayrıca, tüm birinci derece yakınarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) sağlıklı kontroller ile eşleştirildiğinde bile artmış bulunmuştur [15]. Ailede DM hikayesinin olmasının PKOS için risk faktörü olduğu düşünülebilir. Bu sonuçlar ışığında iki hastalığın ortak genetik kaynaklara sahip olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada literatürle paralel olarak açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR seviyeleri PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda PKOS grubunda kilo, VKİ ve bel çevreside anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [8,17]. Çalışmalarda PKOS hastalarının %70 inde bozulmuş glukoz tolerans testi olduğu ve hastaların %10'unda DM olduğu saptanmıştır. Ayrıca PCOS lu bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda sağlıklı bozulmuş glukoz toleransı olan hastalara göre DM'a dönüşümün daha hızlı olduğu bildirilmiştir [21,22].

Çalışmamızda hastaların lipid parametrelerinin de (LDL, TG, kolesterol) metabolik sendromla uyumlu olarak bel çevresi ve insülin direncinin de PKOS grubunda yüksek olduğu izlenmiştir. HDL seviyeleri ise PKOS' lu grupta daha düşük bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki tüm lipid parametrelerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Turan ve ark. da insülin direnci olan hastalardaki kan lipid düzeylerini incelediklerinde HDL ve kolesterol düzeylerinde insülin direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamazken LDL ve TG düzeylerini insülin direnci olan grupta istatistiksel olarak yüksek saptamışlardır [23]. Olivier ve ark 557 PKOS hastası ve 295 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında PKOS hastalarında ortalama insülin, TG, kolesterol ve LDL seviyelerini daha yüksek, Apo A1 ve HDL seviyelerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır [24].

Sonuç olarak, polikistik over sendromu metabolik sendrom patofizyolojileri ve genetik temelleri açısından ortak anılacak sendromlar gibi görünmektedir. Ailede DM hikayesi polikistik over sendromu için predispozan bir faktör oluşturabilir. Polikistik over sendromunda lipid parametrelerinde bozulma değişik çalışmalarda saptanmış olsa da, bu çalışma da anlamlı bir fark bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;2:544-551.
2. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2010, Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, et al. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Hum Reprod Update* 2011;17:829-847.
3. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:569-576.
4. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4: 215-222.
5. 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.
6. 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;89:2745-2749.
7. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79:671-676.
8. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
9. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, et al. Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004;53:2353-2358.
10. The 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)". *Human Reproduction* 2004;19:41-47.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-219.
12. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
13. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:239-241.
14. Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:143-145.
15. Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz 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.
16. Benítez R, Sir-Petermann T, Palomino A, et al. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2001;129:707-712.
17. Pehlivanoglu V, Koç Bebek A, Akalın A, Süer N. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2011;21:148-54.
18. Yılmaz M, Bukan N, Ersoy R, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:2414-2415.
19. Sir-Peterman T, Angel B, Maliqueu M, Carvajal F. Prevalence of T2DM and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2004;45:959-964.
20. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7.
21. Freeman R, Pollack R, Rosenbloom E. Assessing impaired glucose tolerance and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with a muffin test: an alternative to the glucose tolerance test. *Endocrine Practice* 2010;16:810-817.
22. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil Steril* 2010;94:1565-1574.
23. Turan V, Erdoğan M, Yeniel Ö, ve ark. Polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın biyokimyasal, hormonal kan parametrelerinin ve klinik bulgularının incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2011;50:179-182.
24. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, et al. more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:470-476.