



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Polikistik over sendromunda over volümü ölçümü ve metabolik değerlendirme: kesitsel gözlemsel çalışma

Metabolic evaluation and measurement of ovarian volume in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional observational study

Mehtap Evran¹, Hüseyin Tuğsan Ballı², Murat Sert¹, Bekir Tamer Tetiker¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):28-33.

Abstract

Purpose: Polycystic ovary syndrome is a disease of women in reproductive period, with hirsutism or hyperandrogenic signs in laboratory evaluation, causing infertility due to dysmenorrhea and anovulation. Accompanying insulin resistance and adiposity may increase cardiometabolic risk. In our study, we planned to represent the physical examination and laboratory findings of the patients diagnosed as polycystic ovary syndrome, together with abdominal ultrasonographic evaluation of the ovaries.

Material and Methods: Twenty-two patients who admitted the endocrinology department with the complaints of hirsutism and dysmenorrhea were included in the study. Their ages, family histories, polycystic ovary syndrome phenotypes, first menstrual age, length of cyclus and physical examination findings were recorded. Ferriman&Gallwey score was used for hirsutism. Insulin resistance was calculated via HOMA-IR method by making the biochemical and hormonal tests. Ovarian volumes were measured by abdominal ultrasonography. SPSS-16 was used for the statistical analysis of the findings.

Results: Mean age was 21.41±0.88. Polycystic ovary syndrome phenotypes were B in 40.9%, C in 31.8% and A in 27.3%. Cyclus length was normal in 31.8% (27-34 days). Ferriman&Gallwey score was ≥7 in all of the patients. Although hirsutism rates were high, androgen levels were generally normal (testosterone 72% normal, DHEAS 82% normal). Eight (36%) patients was obese and 3 (%13.6) was overweight. Forty percent of the patients had type 2 diabetes mellitus in a first degree relative. Fasting glucose levels and glucose levels after 75 gr OGTT were normal in all patients. Insulin resistance was detected in 41% of the patients via HOMA-IR method. LDL cholesterol, triglyceride, AST, ALT and levels were normal. HDL

Öz

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), hirsutizm veya laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi bulguları, adet düzensizliği ve anovulasyona bağlı infertiliteye yol açabilen ve üreme çağındaki kadınları etkileyen önemli bir hastalıktır. Beraberinde yer alan insülin direnci ve adipozite artışı kardiyometabolik risk artışına da neden olabilmektedir. Biz çalışmamızda PKOS düşünülen hastaların muayene ve laboratuvar bulguları ile overlerin abdominal ultrasonografi ile değerlendirme sonuçlarını sunmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya endokrinoloji polikliniğine hirsutizm, adet düzensizliği gibi semptomlarla başvuran ve PKOS tanısı düşünülen 22 kadın hasta alındı. Hastaların yaşı, aile öyküsü, PKOS fenotipleri, ilk adet yaşı, siklus uzunluğu ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hirsutizm için Ferriman&Gallwey skoru kullanıldı. Biyokimyasal ve hormonal tetkikleri yapılarak HOMA-IR yöntemi ile insülin direnci hesaplandı. Abdominal ultrasonografi ile over volümleri ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS-16 kullanıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 21.41±0.88 yıl olan hastaların %40.9'u B, %31.8'i C ve %27.3'ü A PKOS fenotipik özelliklerini gösteriyordu. Siklus uzunluğu değerlendirildiğinde hastaların %31.8'inde siklus normal (27-34 gün) bulundu. Hastaların hepsinde Ferriman&Gallwey skoru ≥7 idi. Hirsutizm oranı yüksek olmasına rağmen androjen düzeyleri genellikle normal bulundu (testosteron %72 normal, DHEAS %82 normal). Hastaların 8'i (% 36) obez ve 3'ü (%13.6) fazla kilolu idi. Hastaların %40.9'unun birinci derece yakınında tip 2 diyabetes mellitus mevcuttu. Tüm hastaların açlık glukoz ve 75 gr OGTT sonrası glukoz düzeyleri normaldi. HOMA-IR yöntemi ile hastaların %41'inde insülin direnci saptandı. Hastaların LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehtap Evran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Turkey, E-mail: mehtap.evran@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 27.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.07.2015

cholesterol level was below 50 mg/dl in 15 (68%) patients. In abdominal ultrasonography, mean ovarian volumes were 11.6 ± 1.12 ml on right, 11.5 ± 1.01 ml on left. 13 (59.1%) patients had polycystic ovary appearance.

Conclusion: Hirsutism was detected in all of our patients. In most of them, polycystic ovary syndrome diagnosis was supported by cycle irregularity, increased ovarian volume and polycystic ovary appearance in ultrasonography. In our polycystic ovary syndrome patients, hyperandrogenism laboratory findings, insulin resistance and obesity were seen in lower ratios.

Key words: Polycystic ovary syndrome, ovarian volume, insulin resistance.

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda prevalansı %5-10 civarında olan önemli bir sorundur¹. Hastalarda hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve infertiliteye yol açabilir². Polikistik over sendromu etyolojisinde familial ve genetik faktörler rol oynar³. Ancak patogenezi esas faktör insülin direncidir ve PKOS hastalarında insülin direnci normal popülasyona göre 2-3 kat daha yüksektir⁴.

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve adipozite artışı diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyal kanser için risk oluşturmaktadır^{2,5}. Tam tipik olarak klinik belirtilere (düzensiz menstrüel sikluslar, hirsutizm ve akne) dayanmakla beraber biyokimyasal testler ve ultrasonografik incelemeyle ek bilgiler elde edilebilmektedir⁴. Erken tanı ve metabolik hastalıkların tedavisi temel yaklaşım olmalıdır. Tedavide yaşam şekli değişiklikleri ile birlikte dengeli bir beslenme, kilo verme, düzenli egzersiz çok önemlidir. İlaç tedavisinde antiandrojenik ilaçlar, oral kontraseptif ajanlar ve/veya insülin duyarlılığını artırıcı metformin kullanımı temel yaklaşımları oluşturmaktadır^{3,6}.

Bu çalışmamızda PKOS tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik ve metabolik özelliklerini ve ultrasonografik değerlendirmelerini sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğimize 3 aylık süre boyunca başvuran ve hirsutizm, adet düzensizliği gibi semptomları olan hastalardan PKOS düşünülen 22 kadın hasta alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış gönüllü olur

ile AST, ALT ve GGT düzeyleri normal bulunurken, 15 (%68) hastada HDL kolesterol 50 mg/dl altındaydı. Abdominal ultrasonografide over volümleri ortalama sağda 11.6 ± 1.12 ml, solda 11.5 ± 1.01 ml ölçüldü ve 13 hastada (%59.1) polikistik over görünümü mevcuttu.

Sonuç: Hastalarımızın tamamında hirsutizm saptanırken, büyük kısmında siklus düzensizliği, ultrasonografide over volümü artışı ve PKO görünümü ile PKOS tanısı desteklenmiştir. Ancak PKOS hastalarımızda laboratuvar olarak hiperandrojenizm bulguları, insülin direnci ve obezite daha az oranda görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, over volümü, insülin direnci

formu alındı. PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre konuldu⁷. Hastaların yaşı, PKOS fenotipleri, ilk adet yaşı, siklus düzeni, doğum ağırlığı kaydedildi. Fizik muayene bulgularından vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ile vücut kitle indeksi (kg/m²), sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) ve hirsutizm için Ferriman&Gallwey (FG) skorlaması (7 ve üstünde olması hirsutizm) kaydedildi. Siklus uzunlukları; 27-34 gün: A, 35-44 gün: B, 45-90 gün: C ve 90 günden uzun: D grubu olarak kaydedildi. Hastaların PKOS için fenotipik özellikleri "Hiperandrojenemi ve PKOS Derneği" PKOS kriterlerine⁸ göre sınıflandırıldı:

Fenotip A: Oligomenore+ hiperandrojenizm+ polikistik overler (PKO),
Fenotip B: Oligomenore+ hiperandrojenizm
Fenotip C: Hiperandrojenizm + PKO
Fenotip D: Oligomenore +PKO

Hastalarda 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30'da EDTA'lı ve düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri alınarak bu örneklerden serum elde etmek için ilk 1 saat içinde 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen serum örneğinden bekletilmeksizin glukoz (70-105mg/dl), trigliserid (<200mg/dl), LDL kolesterol (<160mg/dl), HDL kolesterol (40-60mg/dl), AST (15-41U/L), ALT (14-54U/L), GGT (7-50U/L) testleri Beckman DXC 800 biyokimya otoanalizöründe Enzimatik-Fotometrik yöntemle çalışıldı. Hastalarda CRP (0-0.8mg/dl) testi Beckman Image 800 otoanalizöründe Nefelometrik yöntemle çalışıldı. Hormonlardan total testosteron (kadınlarda 0.14-0.76ng/ml), Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) (106-464 ng/ml), insülin (1.9-23 µU/ml), TSH (0.34-5.6µU/ml) ve f T4 (0.61-1.12pg/ml) Beckman DXI 800 immunoassay otoanalizöründe kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Hastaların 17-OH-Progesteron (17-OHP) ölçümü için alınan

serum örneği -20 derecede dondurularak 3 ay içinde çözülüp toplu olarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. 17-OHP'un erken folliküler fazda <2-3 ng/ml bulunması ile klasik olmayan tipte konjenital adrenal hiperplazi ekarte edildi⁹. Kan sayımı testi ise EDTA'lı tüpe alınan örneklerden 2 saat içerisinde Beckman Coulter LH 780 otoanalizöründe Elektrikli Empedans yöntemiyle çalışıldı.

İnsülin direnci değerlendirmesi için Homeostaz model değerlendirme (HOMA-IR) yöntemi kullanıldı ve HOMA ≥ 2.24 bulunması insülin direnci olarak kabul edildi¹⁰. Hastalarda over volüm ölçümleri ve karaciğer değerlendirmeleri abdominal ultrasonografi (US) ile (GE, UPG 1.5 SIGNA LX TO EXCITA) yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı

değerlendirmeler ve sıklık analizleri yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 21.41 ± 0.88 (min:15-max:31) olan 22 kadın hasta alındı. Polikistik over sendromu (PKOS) için fenotipik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların %40.9'u B, %31.8'i C ve %27.3'ü A grubunun özelliklerini taşımaktaydı. Siklus uzunluğu açısından değerlendirme yapıldığında hastaların %31.8'inde (n=7) siklus normal (A=27-34 gün) bulundu. Hastaların %40.9'unun (n=9) birinci derecede akrabalarında tip 2 diyabetes mellitus (DM) öyküsü vardı. Hastaların FG skoru 16.3 ± 1.26 (min:7-max:28) idi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri

	Ortalama \pm SEM	(min-max)
Yaş (yıl)	21.41 \pm 0.88	(15-31)
Menarş yaşı (yıl)	13 \pm 0.3	(9-16)
VKI (kg/m ²)	27.8 \pm 1.6	(18.5- 47.5)
Bel/Kalça oranı	0.78 \pm 0.01	(0.61-0.92)
Sistolik TA (mmHg)	118.8 \pm 2.4	(100-150)
Diastolik TA(mmHg)	77.3 \pm 2.3	(60-100)
Açlık glukoz(mg/dl)	84 \pm 1.2 8	(67-102)
2.saat glukoz (mg/dl)*	95 \pm 2.8	(70-124)
İnsülin (μ U/ml)	12.1 \pm 1.2	(3.2-23)
HOMA-IR**	2.3 \pm 0.25	(0.6-4.8)

*75gr OGTT (mg/dl): 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi; **HOMA-IR: Homeostaz model değerlendirme metodu

Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların sadece 4'ü doğum ağırlığını biliyordu ve bunların doğum ağırlıkları 2850 ile 3400 gr arasındaydı. Hastaların 8'i (%36) obez ve 3'ü (%13.6) fazla kilolu idi. Hastaların tamamında LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile AST, ALT ve GGT düzeyleri normal bulunurken, 15 (%68) hastada HDL kolesterol 50 mg/dl altındaydı. Tüm hastaların açlık glukoz, insülin ve 75 gr OGTT sonuçları normal sınırlar içerisindeydi.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) hormonal ve metabolik anormalliklerin olduğu kompleks bir hastalıktır⁴. PKOS patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte multi-faktöriyel ve poligenik sebepler sorumlu tutulmaktadır. İnsülin etkisinde post-reseptör bağlanma defekti sonucu

Ancak hastaların %41'inde insülin direnci vardı. Abdominal US'de hastaların %72.7'sinde karaciğer normal bulunurken, 3 hastada (%13.6) grade 1 ve 3 hastada (%13.6) grade II hepatosteatoz saptandı.

Ultrasonografide (US) ortalama over volümleri sağda 11.6 ± 1.12 ml, solda 11.5 ± 1.01 ml saptandı. Hastaların hormon düzeyleri, insülin direnci durumları ve over volüm ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

gelişen insülin direnci ve glukokortikoid reseptör (GR) protein konsantrasyonunda artış sorumlu tutulan mekanizmalardır^{5,11}.

PKOS tanısı şu 3 kriterden ikisinin birlikte bulunmasıyla konulur: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve US'de polikistik overlerin görülmesi^{6,7}. İnsülin direnci ve insülin direncine kompanzuar olarak gelişen

hiperinsülinizm kardiyometabolik anormalliklere yol açmaktadır¹².

Polikistik over sendromunda en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey (m FG) metodu ile değerlendirilir ve toplam skorun 7 ve üstünde olması

hirsutizm olarak kabul edilir⁸. Hastaların %60-90'ında hirsutizm ve oligo-amenore beklenirken, bizim PKOS'lu hastalarımızın tamamında hirsutizm ve %55'inde oligo-amenore saptanmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması düşük olduğundan infertilite oranları değerlendirilmemiştir.

Tablo 2. Hastaların hormon düzeyleri ile insülin direnci ve over volüm ölçümleri

	Normal bulgulara sahip hastalar n, %	Patolojik bulgulara sahip hastalar n, %
VKI ($\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$) ($\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$)		8, % 36 3, %13.6
Homa-IR*	13, %59	9, %41
Testosteron	16, %72	6, %28
DHEAS4	18, %82	4, %18
17-OH-Progesteron	18, %82	4, %18
Ferriman-Gallwey (FG)	--	22, %100
Sağ over volümü	7, %32	15, %68
Sol over volümü	9, %41	13, %59
US de PKO görünümü**	9, %40.9 (yok)	13, %59.1 (var)
Siklus bozukluğu***	7, % 31.8 (A)	15, % 68.2 (B,C,D)

*Homa-IR ≥ 2.24 : Patolojik; FG ≥ 7 : Hirsutizm; **US'de: Over volümü>10ml; Overlerde 12 veya daha fazla antral follikül olması: PKO ile uyumlu; ***Siklus düzeni: A:27-34 gün; B:35-44 gün; C:45-90 gün; D:>90 gün

Klinik bulgular PKOS'u düşündürdüğünde biyokimyasal ölçümler ve US bulguları ile tanıyı desteklemek gerekmektedir. Laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artış saptanabilir⁶. Özellikle Luteinizan hormon (LH) amplitüdü ve serum konsantrasyonu artmış bulunabilmektedir. Artmış LH düzeyi overlerde c AMP artışı yaparak testosteron, DHEAS düzeylerinde artış ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmaya yol açarak, follikül gelişiminde duraklamaya neden olmaktadır. Teka hücrelerinde androstenedion ve 17-OHP artışı da görülebilmektedir^{13,14}. Fazla kilolu ve obez olan PKOS hastalarında SHBG düzeyinde görülen azalma, vücut yağ miktarındaki artıştan çok insülin direnci ve androjen artışı ile ilişkili gibi görünmektedir¹⁵.

Hastalarımızda SHBG düzeyleri ölçülemezle birlikte, %72'sinde testosteron düzeyi, %82'sinde DHEAS ve 17-OHP düzeyleri normal bulundu. Hastalarımızda hirsutizm oranının yüksekliğine rağmen androjen düzeylerinin genellikle normal bulunmasının muhtemel sebepleri, hastalarımızın bir kısmının hafif PKOS fenotipine sahip olması veya bu hastalarda ovuluar PKOS ihtimali olabileceğidir. Çünkü PKOS'lu olguların %75-85'inde menstrual bozukluk beklenmesine rağmen, oligo-amenoreik PKOS olgularında siklusların

%30'u ovuluarıdır¹⁶. PKOS'ta ovulasyon bozukluğunun gelişmesi için tek başına hiperandrojenemi varlığından ziyade, hiperandrojenemi ve orta-şiddetli hiperinsülineminin kombine etkisi gerekmektedir^{15,16}.

PKOS hastalarında US değerlendirmesinde 12 veya daha fazla antral follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) PKO olarak tanımlanmaktadır¹⁷. Hastalarımızın US incelemesinde sağ over volümü 15 hastada (%68) ve sol over volümü 13 hastada (%59) 10ml ve üzerinde bulunmuştur. Ayrıca US'de overlerde PKO görünümü 12 hastada (%54.5) saptanmıştır. Hastalarımızın bu sonuçları genel olarak literatür ile benzerlik göstermektedir. Unutulmamalıdır ki, PKOS tanısı düşünülen hastaların önemli bir kısmında overlerde PKO görünümü saptanamadığı gibi, sağlıklı kadınlarda da %20 oranında ultrasonografik olarak PKO görünümü bulunmaktadır^{8,16}.

Birçok PKOS'lu hastada abdominal obezite ve insülin direnci görülmekte ve bu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riski artmaktadır. Ayrıca dislipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon sonucunda kardiyovasküler risk artışı saptanmaktadır^{2,12}. Patogenez tam olarak açıklanamamakla birlikte insülin direncinin kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir³. İnsülin direnci PKOS'lu

kadınlarda diğer kadınlara göre 2-3 kat daha fazla beklenmektedir. Özellikle PKOS'u olan obez kadınlarda PKOS'u olmayan obezlere göre insülin direnci daha sık görülmektedir¹³. PKOS'u olan ve 40yaş üstündeki kadınlara, ailesel tip 2 DM ve gestasyonel DM öyküsü olanlara ve tüm obez kadınlara glukoz tolerans testi yapılması önerilmektedir^{18,19}. Serum insülin düzeyi ve insülin direncinin ölçümü rutin olarak gerekli görülmemektedir²⁰. Çalışmamızda hastaların tamamına 75 gr OGTT yapılarak DM ve prediyabet araştırıldı ve hiç birinde patolojik sonuç saptanmadı. Hastalarımızın ortalama insülin düzeyleri $12.1 \pm 1.2 \mu\text{U/ml}$ idi ve hastaların %41'inde insülin direnci olduğu görüldü. İnsülin direnci saptanan hastalarımızın tamamı obez veya fazla kiloluydu.

PKOS hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinizm sonucunda ortaya çıkan dislipidemi, hipertansiyon, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi ciddi kardiyovasküler risk faktörleri daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir^{19,20}. Kendi hastalarımızı kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirdiğimizde, hiç birinde hipertansiyona ve inflamasyon göstergesi olan serum CRP yüksekliğine rastlamamakla birlikte, %68'inde HDL kolesterol düşüklüğü (<50 mg/dl) ile karşılaşıldı. HDL kolesterol düşüklüğünün de kardiyovasküler risk için önemli bir parametre olduğu zaten bilinmektedir^{4,21}.

Obezite PKOS hastalarında yaklaşık % 40-60 oranında görülmektedir. Obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indexi (VKI), bel çevresi, bel-kalça oranı gibi yöntemler kullanılabilir²¹. Bel-kalça oranı kadınlarda obezite ile birlikte kardiyometabolik risk artışı gösteren bir yöntemdir ve kadınlarda bu oranın ≥ 0.85 olması önemli risk artışı gösterir^{19,22}. VKI'ne göre değerlendirmede 3 (%13.6) hastamız fazla kilolu, 8 (%36) hastamız obez grubuna girmektedir. Hastalarımızdan sadece 4'ünde (%18) bel-kalça oranı ≥ 0.85 bulunmuştur. Sonuçta bizim hasta grubumuzda obezite oranı da beklenenden daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, PKOS tanısıyla izlediğimiz hastaların küçük bir grubunda yaptığımız bu çalışmada, grubun tamamında hirsutizm olmasına rağmen, hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları, insülin direnci ve obezite oranı beklenenden daha düşük bulunmuştur. Ancak hastaların büyük kısmında abdominal US'de over volüm artışı ve PKO görünümü ile PKOS tanısı desteklenmiştir. PKOS'lu

hastalarımızın daha doğru değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastanın alındığı ve kontrollü klinik çalışmalar yapmamız gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Abbot DH, Dumesic DA, Frank S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome-a hypothesis. *J Endocrinol.* 2002;174:1-5.
2. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008;60:39-51.
3. Khan KA, Stas S, Kurukulasuriya LR. Polycystic ovarian syndrome. *J Cardiometa Syndr.* 2006;1:125-30.
4. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:215-22.
5. Nardo LG, Patchava S, Laing I. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Panminerva Med.* 2008;50:267-78.
6. Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet 2. Baskı (Ed M Özata):*365-9. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Work-shop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
9. Legro RS: Polycystic ovary syndrome-the new millennium. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;184:87.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
11. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matić G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119:636-43.
12. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33:812-41.
13. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary

- syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4682-8.
14. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:1004-10.
 15. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ & Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2013;14:95-109.
 16. Amato MC, Guarnotta V, Forti D, Donatelli M, Dolcimascolo S, Giordano C. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment. *Hum Reprod.* 2013;28:1919-28.
 17. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al. On behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. www.eje-online.org 2014 European Society of Endocrinology.
 18. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-56.
 19. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.
 20. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20:334-52.
 21. Dean D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician.* 2004;69:2875-82.
 22. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları [Results of METSAR]. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya,2004.