

Polistik over sendromunda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak C-reaktif protein düzeyi ve obezite

C-reactive protein level and obesity as cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome

Eda Ülkü Uludağ¹, İlay Gözükara¹, Suna Kabil Kucur¹, Havva Keskin², Halime Kılıç¹,
Zeynep Kamalak¹, Ayşe Kargılı³, Şenay Arıkan Durmaz³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada PKOS lu hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak obezite ve C-reaktif protein (CRP) seviyesinin artışı değerlendirilmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza 109 PKOS'lu ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubundan 30 sağlıklı düzenli menstrüel siklusu olan Vücut Kitle İndeksi (VKI) 18,5-25 kg/m² arası kadın hasta dahil edildi. PKOS'lu 109 hasta VKI'ne göre 3 alt gruba ayrıldı. VKI <25 olan 54 hasta, VKI 25-30 olan 22 hasta ve VKI >30 de olan 33 hasta çalışmada yer aldı. Hastaların 12 saat açlık sonrası sabah kan glikoz, insülin, ürik asit ve CRP düzeyleri bakıldı. HOMA-IR (Homeostatic model assesment-insulin resistance) indeksi hesaplandı.

Bulgular: Açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0.02, p=0.01 ve p=0.02). VKI> 30 olanlarda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. CRP deki bu anlamlı yükseklik VKI den bağımsız olarak saptandı (p<0,001). VKI>30 olan PKOS'lu grupta HOMA-IR indeksi ve insülin düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin yüksekliği sadece obez grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). VKI >30 olan PKOS'lu grupta kontrol ve VKI <25 olan gruplara göre HOMA-IR indeksi daha yüksek bulundu (p<0,001, P=0,003).

Sonuç: PKOS'da yaygın görülen obezite, hiperinsülinemi ve artan CRP, PKOS'daki artan kardiyovasküler riski göstermektedir. PKOS'da kötü metabolik parametrelerin kontrolünde, obezite ile mücadele önemli bir koruyucu hekimlik konusu olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: PKOS, CRP, obezite, kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of C-reactive protein (CRP) level elevation and obesity for the increased cardiovascular disease risk in polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: A hundred and nine patients with PCOS and 30 age matched healthy volunteers with regular menstrual cycle are involved in the study. PCOS group is further subdivided into three subgroups according to the body mass index (BMI). Subgroups included 54 with BMI<25, 22 with BMI 25-30, and 33 with BMI>30. Blood samples for glucose, insulin, uric acid, and CRP were collected in the morning after overnight fasting (12 hours). Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Results: Fasting blood glucose, insulin, and HOMA-IR was significantly higher in PCOS group (p=0.02, p=0.01 and p=0.02). CRP level was higher in subgroup with BMI>30. High CRP level in PCOS was found to be independent from BMI (p<0.001). HOMA-IR and insulin level was higher in the subgroup with BMI>30. When compared with the control group high insulin level was the only to be statistically significant in obese PCOS patients (p=0.005). HOMA-IR was higher in PCOS subgroup with BMI>30 when compared with controls and the PCOS subgroup with BMI<25 (p<0.001, p= 0.003).

Conclusion: Obesity, hyperinsulinemia, and high CRP levels are seemed to be related and potentiating each other in PCOS. Struggling with obesity is one of the most important issues for preventive medicine.

Key words: PCOS, CRP, obesity, cardiovascular risk

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

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Erzurum, Türkiye

³ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Suna Kabil Kucur,

Erzurum Nenehatun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Erzurum, Türkiye Email: dr.suna@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 31.03.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 18.04.2013

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

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS); reproduktif çağıdaki kadınlarda hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize en sık endokrinolojik hastalıktır [1]. Bu yaşta kadınlar %4-8 oranında görülür [2,3]. PKOS ile birlikte görülen hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi ve hiperandrojenizmin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir [4-6].

Son yıllarda, kardiyovasküler riskin biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçleri arasında C reaktif proteinin (CRP) önemli bir yer tuttuğu belirtilmiştir. CRP'nin vasküler olaylarda iyi bir belirteç olmasının yanında inflamatuvar belirteç olarak da aterogenezde direkt rol oynadığı bildirilmiştir [7]. PKOS oluşumunda anahtar rol oynayan hiperinsülinemi ve yüksek CRP değerlerinin birlikteliği, kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür [8,9].

Obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik PKOS'lu kadınlarda sık rastlanan bir bulgu olup zemininde genetik faktörler, fiziksel aktivite azlığı ve yanlış beslenme ile hiperinsülinemi oluşumunda rol oynayabilir [10]. Obezitede; hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperürisemi, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri (düşük HDL, yüksek trigliserid), steatohepatit gibi kardiyovasküler hastalık için bir çok risk faktörlerini mevcuttur [11,12].

Bu çalışmada, PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak obezite ve CRP düzeylerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin Polikliniğine Nisan 2012- Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran ve PKOS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. 109 PKOS'lu hasta ve benzer yaş grubundan 30 sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubundaki hastaların dahil edilme kriterleri; normal pelvik ultrasonografi bulguları, regüler menstrüel siklusun olması ve hirsutizm, akne bulgularının olmamasıydı. Kontrol grubu hastalarının VKİ 18,5-25 arasındaydı. Bilinen kardiyovasküler ve tiroid hastalığı, neoplazi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve renal bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son altı ay içerisinde oral kontraseptif, glukokortikoid, ovulasyon indüksiyon ajanları, antidiabetik, antiobezite, antihiperli-

pidemik ve antihipertansif ilaç kullanımı ve sigara içenler ayrıca çalışma dışı bırakıldı.

PKOS tanısı 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine dayanarak konuldu. Bu kriterlere göre 1- oligomenore/anovulasyon 2- klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm 3- overlerin sonografik olarak polikistik görünümünü içeren bu 3 bulgudan ikisinin varlığının tespiti ile (ve hipofizer yetmezlik, persistan hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi vb. ekarte edildikten sonra) PKOS tanısı konuldu [13]. Hirsutizm değerlendirmesi Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre yapıldı.

Boy (m), kilo (kg), bel çevresi (cm), vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) ölçüldü. $\text{VKİ} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ normal, $25 < \text{VKİ} < 30$ kilolu ve $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obez olarak değerlendirildi. PKOS'lu 109 hasta VKİ'ine göre 3 alt gruba ayrıldı. VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ olan 54 hasta, VKİ $25-30 \text{ kg/m}^2$ olan 22 hasta ve VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan 33 hasta mevcuttu.

Kan örnekleri erken folliküler fazda 12 saat açlık sonrası alındı. Kan hormon seviyeleri folikül stimulant hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), tiroid stimulant hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) immunoassay ile değerlendirildi. Tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, ürik asit, lipid parametreleri; total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) enzimatik olarak ölçüldü. CRP değerleri nefelometrik yöntem ile ölçüldü. AKŞ spektrofotometrik olarak ölçüldü. Açlık kan insülin seviyesi immünotürbitometrik metod ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assesment) ile açlık kan şekeri (mg/dl) X Açlık insülini (micruU/ml) şeklinde bakıldı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler için "SPSS 17.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi" ile incelendi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için Student t testi ve Mann-Whitney-U testleri değerlerin dağılım durumuna göre uygun şekilde kullanıldı. Her iki grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılımlı iki sayısal değişken arasındaki korelasyon, Pearson'ın iki değişkenli korelasyon

testi ile incelendi, bunun dışındaki durumlarda ise Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun planlandı. Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesinden etik kurul onayı alındı. Tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 109 PKOS ve 30 kontrol grubu hastasının klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. 109 PKOS hastasının 33' ü (%30,2) obez, 22'si (%20,1) kilolu, 54'ü (%49,5) normal kiloda bulundu. PKOS hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ ve bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (P=0,03 ve P=0,02). Benzer şekilde AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerleri de PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0,02, P=0,01 ve P=0,02). Lipid parametrelerinin PKOS grubunda anlamlı şekilde bozulduğu saptandı (Tablo 1).

PKOS grubunda CRP düzeylerinin anlamlı şekilde artmış olduğu izlendi. VKİ> 30 olanlarla; kontrol, VKİ<25 ve VKİ 25-30 olan gruplar karşılaştırılınca CRP düzeyleri obez grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0,001). CRP deki bu anlamlı artış VKİ katılarak yapılan çoklu regresyonda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,308).

PKOS grup ile kontrol grubunu VKİ'leri birebir aynı karşılaştırılarak subgrup analizi yapıldı. CRP de iki grup arasında anlamlı bulunmadı (P=0,07). Kontrol grubu ile kilolu veya normal kilodaki PKOS hastaları karşılaştırıldığında CRP'nin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (P>0,05). CRP artışının obezite ile anlamlı olarak arttığı saptandı (P<0,05).

Ortalama insülin değerleri kontrol grubunda 6,9 iken, normal kilolu PKOS grubunda 9,15 kilolu PKOS grubunda 10,54 ve obez grupta 14,3 olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin yüksekliği sadece obez grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,005). VKİ >30 olan PKOS'lu grupta kontrol ve VKİ <25 olan gruplara göre HOMA-IR indeksi daha yüksek bulundu (P<0,001, P=0,003). VKİ >30 olan PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre ürik asit düzeyleri belirgin olarak yüksek iken (P=0,01), VKİ 25-30 ve VKİ <25 olan PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında ise fark yoktu (P>0,05) (Tablo 2). HDL; VKİ >30 olan

grupta kontrol ve VKİ <25 olan gruplara göre daha düşük bulundu. TG; VKİ >30 olan grupta kontrol ve VKİ <25 olan gruplara göre daha düşük bulundu.

Tablo 1. PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri

	PCOS (n=109)	Kontrol (n=26)	P değeri
Yaş	25,0333	26,0385	0,04
VKI (kg/m ²)	27,9508	20,8270	0,03
Bel Çevresi	93,1115	74,3000	0,02
FSH (ng/ml)	5,8972	6,7813	0,6
LH (ng/ml)	7,9415	6,6363	0,7
E ₂ (ng/ml)	40,3059	79,2554	0,52
TSH (ng/ml)	2,7990	2,6704	0,03
sT ₃ (ng/dl)	3,2688	3,4242	0,04
sT ₄ (ng/dl)	15,2372	15,4163	0,04
PRL (ng/mL)	10,2±3,6	13,3±3,2	0,6
AKŞ (mg/dl)	91,8733	85,2500	0,02
İnsülin (mU/L)	11,3492	6,9057	0,01
HOMA-IR	2,5246	1,4621	0,02
T.Kol (mg/dl)	170,2573	159,3333	0,04
HDL (mg/dl)	52,4538	59,0000	0,03
LDL (mg/dl)	98,2915	86,5833	0,01
TG (mg/dl)	102,0792	69,4583	0,01
Ürik Asit (mg/dL)	4,4480	3,6096	0,01
CRP (mg/L)	4,9193	2,6148	0,02

Tablo 2. Hastaların ortalama C-reaktif protein (CRP), HOMA-IR ve ürik asit değerleri

	CRP	HOMA-IR	Ürik Asit
Kontrol	2,6148	1,4621	3,6096
VKI<25 PCOS	2,9713	2,0137	4,2743
VKI 25-30 PCOS	4,1046	2,3076**	4,2267
VKI >30 PCOS	7,6820*	3,2527**	4,8431***

* Ortalama CRP değeri VKİ>30 olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p< 0,001), **Obez ve kilolu grupta HOMA-IR artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,003), ***Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ürik asit seviyeleri obez grupta anlamlı artmış bulundu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada VKİ'ne göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS hastalarında CRP'nin gruplar arasında farklılık göstermediği ancak obez PKOS'lu hastalarda anlamlı şekilde CRP'nin yükseldiği bulunmuştur. CRP yüksekliği ile beraber obez PKOS'lu hastalarda diğer kardi-

ovasküler risk faktörleri olan; insülin, AKŞ, HOMA-IR, ürik asit değerlerinin de anlamlı olarak yükseldiği ve lipid parametrelerinin bozulduğu izlenmiştir. Obezite ile beraber PKOS hastalarında metabolik kontrolün anlamlı şekilde bozulduğu saptanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında yaş, sigara, hipertansiyon, DM, dislipidemi, fiziksel inaktivite yer almaktadır [14]. Fertil çağda en sık görülen endokrinolojik bir hastalık olan polikistik over sendromu obezite, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı, HT, ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünü bir arada bulundurmaktadır [15,16]. Bunlar arasında obezite, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olması yanında, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerine de yol açarak etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [17]. Obezite PKOS' lu genç kadınlarda yaygın olarak görülmekte, genetik, fiziksel inaktivite, diyet, hiperinsülinemi, hiperandrojenemi gibi faktörlerden etkilenmektedir [18]. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda CRP'nin obeziteyle beraber arttığı ve kardiyovasküler riski potansiyelize ettiği görülmüştür.

PKOS etyopatogenezinde insülin direncinin rolü çalışmalarda gösterilmiştir [15,16]. Bu çalışmada da VKİ' i 30' un üstünde olan hastalarda HOMA-IR ve insülin değeri, VKİ' i 25' in altında ki hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu.

Schahter ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde insülin rezistansı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, hastaların %45,2'sinin VKİ' inin 27' den fazla olduğunu göstermiştir [17]. Bu çalışmamızda bu oran % 39 bulundu. Yüksek VKİ, PKOS' lu hastalarda insülin direnci ile yüksek oranda birliktelik göstermiştir. İnsülin direnci indeksleri obez PKOS' lu hastalarda obez olmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksekti ancak her iki PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha insülin rezistant idi. Diğer çalışmalarda da, obez PKOS' lular ve normal kilolu PKOS' lular karşılaştırıldığında insülin rezistansı obez grupta daha yüksek bulunmuş ve PKOS prevalansının obezite derecesi ile arttığı gösterilmiş olup obezitenin PKOS gelişiminde artmış bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [18- 20].

Geçtiğimiz on yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir [21]. CRP veya IL-6 gibi düşük doz kronik inflamasyonu gösteren belirteçlerin Tip II DM gelişiminin önemli prediktörleri olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu da PKOS' ta DM riski artışının kronik inflamasyonun tetiklemesi sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [22]. Artmış serum CRP konsantrasyonları, PKOS' ta da sıklıkla görülen obezite ve insülin rezistansı ile de ilişkili bulunmuştur [23,24,25]. Bizim çalışmamızda obez PKOS grubunda CRP istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. CRP ile VKİ, bel çevresi, AKŞ, ürik asit, trigliserit arasında pozitif korelasyon, HDL ile arasında ise negatif korelasyon saptadık. CRP ile bu parametreler arasındaki pozitif ilişki kardiyovasküler riski daha da arttırmaktadır. CRP ile PKOS arasında yapılan univariant regresyonda anlamlı ilişki olsa da VKİ' nin katıldığı multivariant regresyonda CRP' deki bu anlamlı ilişki kaybolmuş, ancak VKİ ile devam eder görülmüştür. Bunu destekleyen diğer çalışmalarda da PKOS ve normal sağlıklı yetişkinlerde, hs-CRP ve leptin VKİ ile pozitif korelasyon gösterilmiştir [26-29]. Bu moleküller çoğunlukla artmış visseral adipoz doku ile ilişkilidirler [30,31,32]. PKOS oluşumunda CRP düzeyleri güçlü bir belirteçtir. Burada PKOS olumsuz parametreleri içinde esas suçlu obezite mi, yoksa PKOS kronik inflamasyonla obezite için zemin mi hazırlıyor, ya da PKOS ve obezite birbirini potansiyalize mi ediyor sorusu ortaya çıkmaktadır.

Obezlerde görülen olumsuz lipid profili, artan trigliserit, düşük HDL kardiyovasküler hastalık risk artışını gösteren metabolik sendrom kriterlerini tariflemektedir [12]. Bu çalışmada da VKİ>30 olan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak trigliserit yüksekliği, düşük HDL değerlerine ulaşılmıştır.

Ürik asit ve artan KVH riskle ilişkili birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı Metabolik Sendrom tanı kriterleri arasında da artmış ürik asit seviyeleri bulunmaktadır [33]. Bizim çalışmamızda da VKİ >30 olan grupta ürik asit değerleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak PKOS' lu hastalarda obezite, CRP ve insulin rezistansı arasında kompleks bir ilişki bulunmaktadır. Bu çalışmada VKI>30' un üzerinde olan PKOS'lu hastalarda insülin değerleri ve HOMA değerleri kontrol ve diğer PKOS'lu gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Obezitede, artan bel çevresi insülin direncine zemin hazırlamaktadır. Obez hastalar belki de obezite ile ortaya çıkan insülin direnci sonucunda PKOS' a eğilim göstermektedirler, ya da PKOS obeziteye zemin hazırlamaktadır. Kilo kaybı ile oluşan olumlu pozitif hayat beklentisi ve insülin direncinin kırılması DM, KVH, PKOS riskini azaltacaktır. Kilo vermenin etkisi ile menstrüel siklusların spontan olarak düzene girmesi sonucu oluşan kısır döngü kırılacaktır. Çalışmamızda CRP her ne kadar VKİ arttıkça daha çok artsa da PKOS da VKİ' den bağımsız bir artışı bulunmamaktadır. Aterosklerozda bu inflamatuvar markırın artması bağımsız bir risk faktörü olarak rolünü hala korumaktadır. Bu çalışmada obez PKOS' lu hastalarda VKİ, ürik asit ve CRP gibi üç önemli kardiyovasküler risk faktörünün arttığı saptanmıştır.

Bu bulgular doğrultusunda PKOS'da obezite, hiperinsülinemi, artan CRP birbiri içine girmiş, birbirini potansiyalize eden risk faktörleri gibi görünmektedir. PKOS; zeminindeki bu faktörlerle direkt olmasa da dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler risk faktörleri iyi bilindiğinde, buna bağlı ölümlerin çoğu önlenmektedir. PKOS'da kötü metabolik parametrelerin kontrolünde, obezite ile mücadele önemli bir koruyucu hekimlik konusu olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the South eastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-4011.
- Wild RA. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:35-43.
- Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-586.
- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600.
- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
- Boulman N, Levy Y, Leiba R, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: A marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2160-2165.
- Gündüz G, Karaalp E, Süer N. The relationship between chronic inflammatory indicators that shows the risk of cardiovascular disease and HOMA-IR in patients with polycystic ovary syndrome. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2012;22:1027-1029.
- Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
- Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473-479.
- Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, et al. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl J Med* 1990;25:322:229-234.
- Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-417.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
- Schachter M, Raziell A, Friedler S, et al. Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18:721-727.
- Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-490.
- Wayne TF Jr. Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. *Int J Angiol* 2002;21:20:213-222.
- Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of Obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012 Nov 28. DOI: 10.1159/000345310
- 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;65:499-507.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.

22. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-2455.
23. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003;52:942-927.
24. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic sub-clinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
25. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-1159.
26. Boulman N, Levy Y, Leiba R. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2160-2165.
27. Rouru J, Anttila L, Koskinen P. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1697-1700.
28. Gennarelli G, Holte J, Wide L, et al. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 1998;13:535-541.
29. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relations hipto insulin resistance and body mass index. *Disease Markers* 2009;26:163-170.
30. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6014-6021.
31. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouselech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18: 1790-1796.
32. Bideci A, Camurdan MO, Yeşilkaya E, et al. Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Res* 2008;34:578-584.
33. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Elevated Serum Uric acid levels in Metabolic Syndrome: An active component or innocent bystander? *Metabolism* 2006;55:1293-1301.