

## Adolesanda Polikistik Over Sendromu

Levent ŞAHİN<sup>a1</sup>, Banu KUMBAK AYGÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anadolu Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda anovülasyon, hirsutizm ve infertilitenin en önemli nedeni olup, etiyojisi bilinmeyen heterojen bir sendromdur. Bu multifaktöriyel sendrom puberte ile başlayıp, menopoz süresince de kardiyovasküler ve metabolik sekelleri izlenir. Adolesanlarda PKOS' un bulgu ve semptomları ile normal pubertal özelliklerin üst üste gelmesi nedeniyle, özellikle tanısız problemler olabilir. Adolesanda PKOS tanısının konulması uzun dönem sekellerin engellenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu yaş grubunda uygun diyet ve egzersiz alışkanlıklarının oluşturulması faydalı olacaktır. Uzun dönem sekellerini engellemek açısından PKOS' un bu kadar erken yaşta tedavi edilip edilmemesi konusu ise hala tartışmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu, Adolesan, Teşhis.

### ABSTRACT

#### Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

Polycystic ovary syndrome ( PCOS ) is the most important cause of an anovulation, hirsutism and infertility in women. It is a heterogeneous syndrome the etiology of which is not known clearly yet. This multifactorial syndrome starts at puberty and its cardiovascular and metabolic sequelae are observed during menopause. Adolescent patients pose particular diagnostic problems as characteristics of normal puberty often overlap with signs and symptoms of PCOS. However, identification of PCOS during adolescent period is important in order to prevent long term sequelae. It is beneficial to set a behavior pattern in this age group with regard to appropriate diet and exercise. On the other hand, whether to treat PCOS in adolescents in order to prevent long term sequelae is still controversial.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, Adolescent, Diagnosis.

Stein ve Leventhal 1935' te gelecekte polikistik over sendromu (PKOS) olarak bilinecek olan amenore, hirsutizm ve bilateral polikistik overi olan yedi kadından oluşan bir olgu serisi yayınlamışlardır (1). PKOS günümüzde menstrüel düzensizlik, yükselmiş androjen seviyeleri ve polikistik görünümlü overler gibi anahtar özellikleri ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen (% 5-7) endokrinopatidir. Üreme çağındaki yetişkin kadınlarda PKOS prevalansı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre % 6,5-6,8 seviyeleri arasındadır (2, 3). Buna karşılık bu sendromun spesifik olarak adolesan popülasyondaki prevalansı henüz çalışılmamıştır. İran' da lise öğrencileri içerisinde rastgele seçilmiş kızlarda yapılan kesitsel bir çalışmada, klinik PKOS prevalansı % 3 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmadaki menstrual disfonksiyon ve klinik hiperandrojenizm tespit edilen kızlarda, PKOS tanısı klinik kriterlere göre konulmuştur. Ancak Diamanti-Kandarakis bu çalışmalarında yetişkin kadınlarda yapılan çalışmadaki gibi hormonal parametreler de tanı kriterlerine katılsaydı prevalansın daha yüksek çıkabileceğini bildirmişlerdir (2).

PKOS tanımlaması 1935' teki orijinal tanımlamadan itibaren defalarca değişmiştir (Tablo 1). PKOS 1990' daki DSÖ konferansında, kronik anovülasyon/amenore ve klinik/biyokimyasal hiperandrojenizmin bir kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. 2003' deki Rotterdam konsensüsü bu diagnostik kriterleri düzenlemiş ve PKOS için aşağıdaki üç kriterden iki tanesinin varlığının gerekli olduğunu açıklamıştır. Bu kriterler kronik anovülasyon/oligomenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik görünümlü overlerdir (4). Androjen Excess Society (AE-PCOS) 2006' da güncel PKOS tanımlamasını sunmuştur (5). Son tanımlamada PKOS' un temel özellikleri olarak ovaryan disfonksiyonla birlikte hem fonksiyonel hem de ultrasonografik anormalliklerin olduğu klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ön plana çıkarılmıştır. PKOS tanısı için tanımlanmış kriterler olmadığı için adolesanda da yetişkinlerdeki kriterler uygulanmıştır. 2009' da AE-PCOS birliği, PKOS' un primer olarak hiperandrojenik bozukluk olduğunu ve hiperandrojenizm (hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm) ve ovaryan disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Levent ŞAHİN, Anadolu Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği, Antalya, Türkiye

e-mail: leventsahinmd@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2012

overler) tanımlamasının gözden geçirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak tanı için Rotterdam ultrason kriterleri ile birlikte hiperandrojenizmin de gerekliliği konusunda bir rapor yayınlamışlardır (6) (Tablo 1). Çalışma gruplarından hiçbiri adolesan popülasyondaki PKOS tanısı için değişik bir kriter önermemiştir.

PKOS' un semptomları yaş, ırk, vücut ağırlığı ve kullanılan ilaçlara göre değişiklik göstermektedir. Adolesanlar PKOS' un bulgu ve semptomları ile normal pubertal özelliklerin üst üste gelmesi nedeniyle özellikle tanısal problemler yaşarlar. Bunun için bazı uzmanlar tarafından adolesanda PKOS tanısı için değişik kriterler önerilmiştir. Sultan ve Paris tanı için aşağıdaki beş kriterden dördünün adolesan kızlarda olması gerektiğini ileri sürmüştür: bunlar menarş sonrası 2 yıldan fazla oligo-/amenore, klinik hiperandrojenizm, biyokimyasal hiperandrojenizm, insülin direnci/hiperinsülinemi, ve ultrasonda izlenen polikistik over görünümüdür (7). Carmina ve ark (8), adolesanda PKOS tanısı koymak için Rotterdam kriterlerini uygulamayı ancak her üç kriterin de bulunmasını önermişlerdir. Bu yazarlar bu kriterlerden sadece ikisine sahip olan adolesanların yetişkinler gibi PKOS olarak tanı alabileceğini ve sonuç olarak bu semptomların takip edilmesi ve tekrar değerlendirilmesini önermektedirler. Yetişkinler için önerilene göre daha sıkı olan bu adolesan kriterleri, doğru olmayan erken tanıları engelleyebilir ancak günümüzde uzman panelleri veya bu alanla ilgili topluluklarda henüz fikir birliği oluşmamıştır.

PKOS' un bulgu ve belirtileri tipik olarak puberte de ortaya çıkar (9). Bununla birlikte PKOS' un laboratuvar ve klinik özellikleri pubertenin fizyolojik özelliklerini uyarır. Geçici postmenarşal anovülasyon ve multikistik overlerle karakterize adolesanın normal varyantını, PKOS' la ilişkili olan persistan anovülasyon ve polikistik ovarian morfoloji ile ayırmak kolay değildir. Onbeş yaşındaki amenoreik kızların neredeyse % 50'

sinin 18 yaşına geldiklerinde hala amenoreik olması dikkat çekicidir. Bu durum oligomenorenin ergenlik döneminde normal bir bulgu olabileceğini düşündürmektedir (10). Öte yandan oligomenoreik kızların yapılan takiplerinde, büyük bölümünün PKOS için tipik olan biyokimyasal parametrelere sahip olduğu ve sonunda sendromun ileri dönem klinik özelliklerini gösterdikleri görülmüştür (10).

Transvajinal ultrasonografi bakire adolesanlarda uygulanmadığından bu yaş grubunda overlerin görünülmesinde problemler ortaya çıkar. Daha da önemlisi, polikistik overler ergenlikte normal olarak görülebilen multikistik overlerden ayırımı yapılmalıdır. Multikistik overlerde, stromada artışın olmaması ve kistlerin daha büyük olması ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Tipik olarak hirsutizmle açığa çıkan ve Ferriman-Gallwey skalası ile skorlanan klinik hiperandrojenizm puberteden itibaren zamanla değişiklik gösterir. Ferriman-Gallwey skalasının beyaz yetişkin kadınlara göre standardize edildiği düşünülürse bu yöntemin adolesanlar için kullanılması pek doğru değildir (11).

Adolesandaki biyokimyasal hiperandrojenizminin tanımlanması adolesan popülasyondaki normal verilerin yetersizliği nedeniyle hala tartışmalıdır. Buna ek olarak, androjen seviyelerinin özellikle de total ve serbest testosteronun laboratuvar ölçümleri de metodolojik kusurlar nedeniyle farklılık göstermektedir (12). Özellikle testosteron seviyesi 100 ng/dl' nin altında olduğunda aynı laboratuvar içerisinde ve farklı laboratuvarlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Amerikan Patologlar Topluluğu tarafından yapılan bir yeterlilik anketi, yetişkin bir kadının normal düzeyde testosteron içeren serumunun farklı laboratuvarlarda, birçok değişik immunoassay cihazları ile değerlendirilmesi sonucu % 34,9 oranında değişkenlik katsayısı (coefficient of variability) saptamıştır (12).

**Tablo 1. PKOS Tanımlaması (1990-2009)**

PKOS Tanımlaması	Klinik Hiperandrojenizm (Ferriman-Gallwey Skoru≥8) veya Biyokimyasal Hiperandrojenizm (Artmış Total/Serbest Testosteron)	Oligomenore (Yılda 6-9 dan daha az menstruasyon) veya Oligo-ovülasyon	Ultrasonda Polikistik Overlerin Görülmesi (Bir overde ≥12 antral folikül veya Ovarian Volüm ≥10 cm <sup>3</sup> )
NICHD (1990)	Evet	Evet	Hayır
Rotterdam (2003)	Evet	Evet	Evet
	Evet	3 kriterden ikisi	Evet
		Evet	Evet
		2 kriterden birisi	

\*AE-PCOS, androjen fazlalığı ve polikistik over sendromu;

\*NICHD, Eunice Shriver National Institute of Child Health and Human Development

## PKOS Patogenezi

PKOS' un ailesel ve çevresel faktörlerin eşlik ettiği kompleks bir özellik olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (13-15). Sendromun genetik temeli, hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi PKOS komponentlerinin

ailesel olarak kümelendiğini gösteren verilerle desteklenmiştir. Her ne kadar sorumlu genler tam olarak tanımlanamadıysa da PKOS' un multigenik özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (16, 17). Bu sendromun

patogenezi hiperandrojenemiye yol açan primer teka hücre defektini hem de hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın disfonksiyonunu içerir (18-22).

### Adolesanda PKOS' un Doğal Süreci

Sendromun olası konjenital kökeni açısından, araştırmalar PKOS' un risk faktörlerini belirlemek için prenatal hayata odaklanmışlardır. Etiyolojide doğum ağırlığı gibi gestasyonel faktörler suçlanmaktadır. Özellikle gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve gestasyonel yaşa göre büyük (LGA) bebekler postnatal hayatta PKOS için risk grubundadırlar (23, 24). İntrauterin gelişme geriliğinin düşük doğum ağırlığına yol açması veya alternatif olarak fetüse aşırı besin desteğinin yüksek doğum ağırlığına yol açması, PKOS' la sonuçlanacak gelişme yollarını başlatabilir. İlk postnatal yıllarda SGA kızlardaki hızlı kilo artışı ve LGA kızlardaki sürekli yağlanma, hiperandrojenizm, viseral obezite ve insülin direnci ile karakterize olan PKOS' un varsayılan öncüsü olan prematür adrenarşi başlatabilir (23, 24). Yağlanma yani yağ dokusunda artış bu patojenik basamakta anahtar nokta gibi gözükmektedir (25).

Sendromun fetal hayattan yetişkinliğe kadar olan olası doğal seyrinde, prematür pubarşın PKOS' un habercisi olduğu düşünülmektedir (22). Prematür pubarş seksüel kıllanmanın 8 yaşından önceki kızlarda görülmesidir. Prematür pubarşi olan kızların % 15-20 oranında daha fazla PKOS riski taşıdığı görülmektedir (24). DHEA-S seviyelerinin 130-185 µg/dl arasında olduğu ve/veya androstenedion düzeylerinin 75-99 ng/dl seviyelerini aştığı abartılı adrenarş durumlarında riskin göreceli olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Öte yandan, atipik santral prekoksik pubarş PKOS için risk ortaya oluşturabilir (24). PKOS' un fetal hayattan yetişkin döneme kadar olan evrimsel yolu hala karmaşıktır ve daha ayrıntılı incelenmelidir.

### Hiperandrojeneminin Patogenetik Rolü

Hiperandrojenizmin sendromun reproduktif ve metabolik yönleriyle birlikte PKOS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. İntrauterin androjen fazlalığı belki de PKOS patogenezinin bağlı en erken gestasyonel faktördür. Prenatal olarak androjenize edilmiş maymunlarda yapılan çalışmalar, intrauterin androjen fazlalığı yoluyla PKOS' un fetal programlanması teorisinin temelini oluşturmuştur (26). Bu seçkin çalışmalarda, prenatal androjen fazlalığına maruz kalmanın, artmış LH üretimine ve sonuç olarak artmış ovaryan androjen üretimine yol açan, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın nöroendokrin regülasyonunun bozulmasına yol açtığı ifade edilmiştir (26).

Hiperandrojenemi, ovaryan steroidlerin GnRH-LH salınımına negatif feed-back etkisini inhibe etmek yoluyla LH salınımını arttırabilir (21). Progesteron, östrojen ve androjen normalde GnRH salınımı üzerine baskılayıcı etki gösterir. Buna karşın PKOS' ta hipotalamus, hipofiz ve overler arasındaki feedback döngüsü

bozulmuştur. Sonuç olarak PKOS hipotalamik-hipofizer-ovaryan aks üzerine yetersiz ovaryan steroid feedback' i nedeniyle oluştuğu düşünülen sürekli hızlı GnRH puls frekansı ile ilişkilidir (18, 21). Bununla birlikte androjen fazlalığı hipotalamik-hipofizer nörodisregülasyondan bağımsız olarak PKOS' un primer anormalliği olarak görülmektedir (27, 28). PKOS' taki hiperandrojenizm primer olarak hiperaktif teka steroidogenezinden doğmaktadır. Altta yatan ovaryan defekt androjenik steroidlerin özellikle de 7-hidroksiprogesteron ve androstenedionun yapısal aşırı üretimi gibi gözükmektedir (13-15).

İntraovaryan hiperandrojenizm PKOS' taki anovülasyonla bağlantılıdır. İntra-ovaryan androjen fazlalığı, küçük foliküllerin büyümesinin uyarılması ve foliküler matürasyonun dominant safhaya gelmesinin engellenmesi gibi iki yolla follikülogenezi bozmaktadır (29, 30). Ayrıca androjen fazlalığı PKOS foliküllerinde gonadotropinle indüklenmiş östrojen ve progesteron sentezini engelleyebilir (31). Aromataz aktivitesinin androjenle sağlanan inhibisyonu folikülogenezin geç safhalarının bozulmasına katkıda bulunabilir (31). Bu anormallik mono-ovülasyonun engellenmesine yol açabilir, çünkü östrojen artışı dominant folikül seçimine izin veren FSH seviyelerinin baskılanması için gereklidir (32).

Androjenlere bağlı ovuluar disfonksiyona ek olarak, erken hayattan yetişkinliğe kadar süregelen hiperandrojenemi vücut kompozisyonunda değişikliklere yol açabilir ve vücut üst kısmındaki yağlar erken yetişkinlik döneminde insülin direncini tetikleyecek şekilde daha belirgin olabilir (26, 33). İntrauterin androjen maruziyeti yetişkindeki metabolik PKOS benzeri özelliklere yatkınlık yaratabilir. İnsülin direnci ile bağlantılı viseral yağ birikimi, beta-hücre disfonksiyonu, hiperlipidemi ve tip 2 diabet prenatal dönemde androjenize edilmiş dişi rhesus maymunlarının ürettiği ana fenotipik PKOS benzeri özelliklerdir (34).

### Hiperinsülineminin ve "PKOS' un Metabolik Fenotipi" nin Rolü

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, adolesandaki sürekli hormonal ve metabolik bozukluklar dizininin altında yatan anahtar mekanizma olabilir. Bu dizin erken başlayabilir ve hayat boyu sürebilir. Hiperinsülinizm pubertenin geç safhalarına kadar ortaya çıkmaz. Fakat kız çocuklarında PKOS' un ailesel bir özelliği olabilir (35). Puberte süresince insülin hassasiyeti azalırken insülin ihtiyacı artar (36). Bazal insülin seviyeleri puberte sonunda (Tanner evre 4 ve 5) puberte öncesi ve yetişkinlik döneminden daha yüksektir. Dolayısıyla bu durum adolesan çağda ortaya çıkan PKOS' un gelişiminde hiperinsülineminin rolünü göstermektedir.

Hiperandrojenizmin sonuç olduğu veya PKOS' taki hiperinsülinizmin sebebi olduğu veya bu iki anormallikten hangisinin diğeri önünde olduğu hakkında

çelişkili veriler vardır. Van Hooff ve ark (37) tarafından yapılan bir çalışma, hiperandrojenizmin hiperinsülinemiden önde olabildiğini düşündürür şekilde, oligomenoreli ve hiperandrojenemili adolesanların çoğunun hiperinsülinemik olmadığını göstermiştir. Başka bir çalışma hiperandrojenemili ve oligomenoreli adolesanlarda hiperinsülinemisinin varlığının obezitenin varlığına bağlı olduğunu öne sürmüştür (38). İnsülin direnci/hiperinsülinemi ile ilişkili olarak, fazla kilolu/obez adolesan PKOS olgularında metabolik anormallikler daha fazla gözlenmektedir. Adolesandaki PKOS' un metabolik fenotipi lipid ve karbonhidrat anormalliklerini içerebilir ve yetişkindeki PKOS' un metabolik fenotipinin öncüsü olabilir (39).

Obez adolesan PKOS olgularında çevre insülin direnci ve artmış endojen glukoz üretimi ile belirgin glukoz intolerans prevalansının arttığı rapor edilmiştir (38). Genel olarak, ovaryan teka steroidogenezindeki kalıtsal hatadan kaynaklanan hiperandrojeneminin PKOS' taki primer anormallik olduğu dikkate alınmalıdır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci varolan ovaryan disfonksiyon üzerine eklenmektedir. Bu nedenle, PKOS' ta insülin direnci ve hiperinsülinemi aşırı androjen üretimini şiddetlendirip, ayrıca metabolik anormalliklere de katkıda bulunur.

#### Obezitenin ve Çevresel Faktörlerin Rolü

Obezite sıklıkla PKOS' la birtakimlik göstermektedir. PKOS olgularının yaklaşık % 40-60' ının fazla kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. Bu kadınların da aynı ağırlıktaki kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla visceral veya abdominal yağlanma gösterdiği belirtilmektedir. Buna karşılık PKOS olgularında yağlanmanın derecesi coğrafik yerleşim bölgesi ve etnik özelliklere göre değişiklikler göstermektedir. İspanya, Çin, İtalya ve Amerika' da yapılan bir çalışmada PKOS olgularının sırasıyla % 20, % 43, % 38 ve % 69 oranında obez olduğu gösterilmiştir (40).

PKOS gelişimine katkıda bulunan faktör olarak pre- ve peripubertal obezitenin rolü giderek önem kazanmaktadır. Çevresel faktörler özellikle beslenme, genetik olarak yatkın kişilerde PKOS' un klinik ve biyokimyasal fenotipini etkilemektedir. Dört adolesan PKOS olgusunda yayınlandığı üzere, inatçı prepubertal obezite ciddi insülin direnci sendromları ile ilişkili bulunmuştur (41). Metabolik sendrom gibi insülin direncinin daha bilinen belirtileri PKOS' a zemin hazırlayabilir. Özellikle erken başlangıçlı obezitenin, temelde insülin direncini şiddetlendirerek kalıtsal PKOS' a yatkınlığını açığa çıkardığı görülmektedir. Ayrıca, insülinin direkt olarak teka hücrelerinden androjen salınımını uyardığı gösterilmiştir (42). Sonuçta ortaya çıkan hiperinsülinemi LH ile birlikte hareket ederek ovaryan teka hücrelerinin androjen üretimini arttırmaktadır (43). Buna ek olarak; yağ dokusu, dolaşımdaki steroid öncülerinden direkt olarak testosteronun oluştuğu en büyük alandır (44).

Obezite adolesan PKOS olgularında metabolik fenotipin en önemli belirleyicisidir, zayıf olguların PKOS' un metabolik sonuçlarından korunduğu görülmüştür (38, 43). Buna karşın Rossi ve ark (45) tarafından PKOS olan ve olmayan adolesanlarda yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom, santral obezite, hiperglisemi ve dislipidemi prevalansının PKOS' un kendisinden değil fakat obeziteden etkilendiği gösterilmiştir. Metabolik sendromun pediatrik tanımlamasındaki kriterler kullanılarak, Coviello ve ark (46) PKOS olgularında ulusal verilerle kıyaslandığında artmış oranlarda metabolik sendrom bildirmişlerdir. Özet olarak, adolesanda metabolik sendrom prevalansına obezitenin katkısının, PKOS/endokrin durumdan daha fazla olması muhtemeldir.

Sadece kantite (aşırı kalori obeziteye yol açar) değil, besinlerin kalitesi de PKOS patogeneziye katkıda bulunabilir. İleri derecede glikozillenmiş son ürünler oksidatif moleküllerdir, batılı diyetlerde büyük miktarlarda bulunurlar ve modern diyetin kardiyometabolik hastalık üzerindeki zararlı etkilerinde büyük pay sahibidir (47). Yüksek oranda ileri derecede glikozillenmiş son ürünler içeren içeceklerin diabetik olmayan insanlarda pro-enflamatuar ve pro-aterojenik döngüleri uyardığı ve dolaşımdaki seviyelerinin kardiyometabolik hastalığın birçok belirtisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Böylece, zayıf non-diabetik PKOS olgularında saptanan yüksek seviyelerde ileri derecede glikozillenmiş son ürünler, önemli kardiyometabolik anlamlar taşıyabilir. PKOS olgularında rapor edilen ileri derecede glikozillenmiş son ürün serum seviyeleri ile androjen seviyeleri arasındaki pozitif ilişki, aynı zamanda reproduktif açılarından bu ürünlerin potansiyel rolüne de işaret eder (48, 49).

#### Adolesanda PKOS Tanısı

Günümüzde adolesanlar daha önceden tanımlanmış olan (Tablo 1) ve yetişkinler için kullanılan aynı kriterlere göre PKOS tanısı almaktadırlar. İnceleme hem laboratuvar testlerini hem de ultrasonografiyi içermektedir (Tablo 2).

**Tablo 2. PKOS Benzeri Semptomlar Gösteren Adolesanda Yapılan Testler**

TSH
Prolaktin
Total ve serbest testosteron
DHEAS
17-OH progesteron
Ultrasonografi ile overlerin değerlendirilmesi (eğer diğer iki kriter varsa gerekli değildir)
FSH, LH, estradiol (amenoreik adolesanda)
<b>PKOS Tanısı Konduktan Sonra</b>
Açlık kan şekeri ve 2 saatlik OGTT
Lipid paneli
Açlık insülin

\*DHEAS, dehidroepiandrosteron sülfat; FSH, folikül stimüle edici hormon; lüteinizan hormon;

\*TSH, tiroid stimüle edici hormon

### Düzensiz Menstruasyon

Menstruel düzensizlikler PKOS' un sık görülen özelliklerindedir. Yetişkin PKOS olgularının % 75' inden fazlasında görülür ve adolesanda sıklıkla erken görülen klinik belirtidir (5, 50). Tiroid, adrenal veya diğer hipofiz disfonksiyonu olmadan menstruasyonun altı ila sekiz haftadan daha uzun aralıklarla olması olarak tanımlanır. Bu menstruel paternin puberte ile ilişkili anovulasyondan ayrımı, hipotalamo-hipofizer aks menarş sonrası yıllar süren bir süreçte olgunlaştığı için zor olabilir. Her ne kadar birçok adolesan menarş sonrası ikinci yılda düzenli adet görse de, düzensizlik bu süre sonrasında sıklıkla herhangi bir klinik neden olmaksızın devam edebilir (51). Toplam 112 adolesanı içeren longitudinal bir çalışmada, menarş sonrası 1 yıl içerisinde % 65, 3 yıl içerisinde ise % 90 adolesanda >10 mens/yıl olan bir menstruel patern gösterilmiştir (52). Menstruasyonun başlama zamanı ovulatuvar siklusların elde edildiği yaşı da belirler. Şöyle ki menstruasyonu 12 yaş altında, 12 ila 13 yaş arasında ve 13 yaş üstünde başlayan kızların sikluslarının % 50' sinin ovulatuvar olduğu zaman sırasıyla 1, 3 ve 4,5 yıldır (53). Van Hooff ve ark (37) genel popülasyondan adolesan bir grubu gözlemlemiş ve 15 yaşındaki oligomenorenin, oligomenorenin en iyi belirteci olduğunu rapor etmişlerdir, bu oligomenoreik kızların % 51' i izlem sonrası da oligomenoreik kalmıştır. Diğer yandan düzenli menstruasyonu olan adolesanların sadece % 2'sinde, hafif düzensiz menstruasyonu olanların (ortama siklus uzunluğu 22 ve 41 gün arasında) ise %12'sinde daha sonradan oligomenore gelişmiştir. Her ne kadar düzensiz menstruel sikluslar PKOS'un tek kriteri olmasa da adolesanda takip edilmesi gereken önemli bir semptomu oluştururlar. Oligomenore kalıcı olduğunda veya aşırı androjen belirtileriyle birlikte olduğunda PKOS açısından ayrıntılı değerlendirme önerilir (Tablo 2).

### Androjen Fazlalığı

Androjen fazlalığı PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Yetişkin PKOS olgularının çoğunluğunda (>% 80) hiperandrojenemi vardır (5). Adolesanda ciddi akne veya hirsutizm gibi aşırı androjenin klinik kanıtları PKOS' un değerlendirilmesini hızlandırabilir. Ama her ne kadar akne, altta yatan hiperandrojenizmin dışı vuran bir bulgusu olabilirse de, adolesan popülasyonda yalnızca klinik hiperandrojenizm kriteri olarak kullanmak için çok sıradandır. Adolesan popülasyonun % 90' dan fazlasında aknenin bazı formları bulunur. Yetişkinde ise prevalansı azalmakla birlikte % 23' ünde farmakoterapi gerektiren akne mevcuttur (54). Adolesan popülasyonda ciddi akne varlığının DHEAS seviyeleri ile ve daha az derecede de total ve serbest testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Hirsutizm adolesanda hiperandrojenizmin daha güvenilir bir belirteci olabilir ve yetişkin PKOS olgularının da yaklaşık % 60'ında görülmektedir (5). Hirsutizm adolesan dönemde, androje-

ne maruz kalma süresinin arttığı ve kıllanmanın daha kalın ve iri olduğu yetişkin döneme kıyasla daha az belirgindir (56). Her ne kadar adolesanda farklı sınırlar değerler olmasa da, hirsutizm miktarını ölçmek için modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılmalıdır (Tablo 2). Yetişkinde ve adolesanda androjenik alopesinin prevalansı hakkında ise çok az bilgi mevcuttur.

Hiperandrojenizmin klinik semptomlarının güvenilirliği düşük olduğundan androjen seviyeleri adolesanda aşırı androjenin en iyi ölçütünü sağlar. Her ne kadar normal puberte sırasında androjen seviyelerinde fizyolojik bir artış varsa da, biyokimyasal hiperandrojenemi PKOS' un tanımlayıcı özelliği olmaya devam etmektedir. Total testosteron ve DHEAS değerleri yüksek olabilirse de, artmış serbest testosteron seviyeleri en sık görülen anormal biyokimyasal bulgudur (57). Günümüzde adolesan popülasyonda PKOS tanısı için kullanılabilen spesifik bir androjen seviyesi aralığı yoktur. Buna karşılık yetişkinler için hassas testosteron testleri önemlidir. AE-PCOS birliği total testosteron ölçümü için kütle spektrometre (mass spectrometry) kullanımını önermektedir (6).

### Polikistik Overler

Ovaryan morfoloji PKOS tanısı için Rotterdam kriterlerinden biri olarak sunulmuştu ve PKOS tanımlamasının genişletilmesi konusunda eleştiriler aldı. Gerçekten, PKOS ve kontrol popülasyonları ovaryan morfoloji konusunda anlamlı örtüşme paylaşmaktadırlar ve PKOS olmayan adolesanların büyük bölümünün (% 10-48) polikistik-görünümü overleri olabilir (58-60). Buna karşın PKOS kendi başına hem menstruel düzensizlik hem de hiperandrojenizm ile bağlantılıdır (61). Van Hooff ve ark (37) düzenli menstruel siklusları olan kızların % 9' unda, düzensiz menstruasyonu olanların (ortalama menstruel siklus süresi 22 ila 41 gün arasında) % 28' inde ve oligomenoreni olanların % 45' inde polikistik overleri gözlemlemişlerdir ve yüksek androjen seviyeleri ile ilişkili bulmuşlardır.

Adolesan popülasyonda polikistik overlerin tanısı ek zorluklar yaratmaktadır. İlk olarak, adolesan dönem boyunca ovaryan görünüm ve hacim değişikliği olabilir. Overlerin polikistik yapıya sahip olmasının zaman aldığı ve büyümüş overlerle birlikte olan polikistik overlerin daha sonra normal boyutlara gelebildiği rapor edilmiştir (62). İkinci olarak, adolesan kızlarda transvajinal ultrason yerine transabdominal ultrason tercih edilir. Ancak bu yaklaşımın kullanımını kilolu ve obez hastalarda teknik olarak sınırlıdır. Son çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) overleri değerlendirmek amacıyla potansiyel olarak daha kesin bir yaklaşım olduğunu göstermiştir (63). Ancak günümüzde bu popülasyonda transabdominal ultrason primer görüntüleme aracı olmaya devam etmektedir.

### Adolesan PKOS'da Metabolik Risk

Adolesan kızlar PKOS tanısı konulduğunda metabolik anormallikler açısından mutlaka araştırılmalıdır. Her ne kadar PKOS' un tanımlanmasında olmasa da, metabolik disfonksiyonlar PKOS' la ilişkili önemli risk oluştururlar ve erken yaşta ortaya çıkabilirler.

Akantozis nigrikans (ense ve kolların altlarındaki katlantılarda deri pigmentasyonu) ve trunkal obezite insülin direncinin klinik göstergeleridir. Genel popülasyondaki adolesanların % 5' i, PKOS tanısı konulan adolesanların ise üçte biri metabolik sendrom kriterlerine uyar (risk faktörleri; obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve glikoz intoleransı içerir) (46, 64). Adolesan da metabolik sendrom tanısı için değişik kriterler yayınlanmıştır (Tablo 3). Coviello ve ark (46), BMI' den bağımsız olarak PKOS ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiye işaret etmişlerdir. Bu kadar genç yaşta artmış olan metabolik sendrom prevalansı, gelecekteki diyabet ve koroner arter hastalığı riskini azaltmak için düzenli taramanın önemini vurgulamaktadır. Türkiye'de % 11 gibi daha az prevalans oranlarında metabolik sendrom izlenir (65).

**Tablo 3. Adolesanda Metabolik Sendrom için Pediatrik ATP III Tanı Kriterleri (5 kriterden 3 'ü)**

Kan şekeri > 100mg/dl
HDL-C < 40 mg/dl
Trigliserid ≥ 110 mg/dl
Bel çevresi ≥ 90. Persantil (yaş ve cinsiyete göre)
Kan Basıncı ≥ 90. Persantil (yaş ve cinsiyete göre)

\*ATP III, Adult Treatment Panel III; HDL-C, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Abdominal obezite PKOS olgularında sıklıkla ve PKOS tanısı konulan adolesanlarda artmış metabolik disfonksiyon ile ilişkilidir (66). Ayrıca obezite, PKOS' un gelişimi ve sürecini etkilemektedir ve yüksek BMI oligomenorenin kalıcı olacağına öngörüsüdür (67). Her ne kadar PKOS' dan ziyade obezite metabolik disfonksiyon için daha iyi bir belirteç olsa da aşırı androjen obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom riskini arttırmaktadır (39, 45, 46, 68). PKOS tanısı almış adolesanlarda, hiperandrojenik alt grup en yüksek derecede insülin direnci ve inflamasyon sergilemiştir (64). PKOS tanısı konulan adolesanlarda lipid anormallikleri de bildirilmiştir. Diğer PKOS alt grupları ile karşılaştırıldığında, hiperandrojenik fenotiplerde trigliseridler ve düşük dansiteli lipoprotein oranları daha yüksektir (39). PKOS tanısı konulan adolesanlarda bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabet riski de artmıştır (69, 70). Bu çalışmalar az sayıda olgu içermekte ise de bu popülasyonun düzenli aralıklarla tarama gereksinimini vurgulamaktadır. Günümüzde AE-PCOS topluluğu adolesanlar da dahil olmak üzere PKOS tanısı konulan tüm kadınların 2 saatlik glikoz tolerans testi ve tüm lipid profili ile taramasını önermektedir (71) (Tablo 2).

### PKOS Yönetimi: Tedavi Yaklaşımı

PKOS tanısı konulan adolesan için uygun tedavi yaklaşımı klinisyenler ve bu alandaki uzmanlar için hala büyük bir sorun olmaya devam etmektedir (72). Tedavi PKOS' un üç temel bozukluğu olan ve patofizyolojik olarak birbiriyle bağlantılı olan anovülasyon, hiperandrojenemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (72).

Kilo kaybı veya normal kilonun korunması ilk tedavi önceliği olan adım gibi gözükmektedir (40, 73). Dikkat çekicidir ki, başlangıç kilosundan % 10 kayıp insülin direnci ve metabolik değişikliklerdeki iyileşmeye paralel olarak, menstruel fonksiyonlarda ve fertilitede iyileşmeye de yol açar (40, 73). Orta derecede kilo kaybı ve artmış egzersiz, ciddi derecede kilo kaybı ile aynı derecede metabolik disfonksiyonları geriye çevirmede etkilidir. Palomba hem sıkı egzersiz program ile hemde hipokalorik hiperproteinemik diyet ile azalmış insülin rezistansı ve bununla ilişkili menstrual siklus, fertilitate, SHBG ve androjen seviyelerinde düzelme olduğunu bildirmiştir (74).

İlaç uygulamaları PKOS tedavisinde ikinci aşamayı oluşturmakta, ancak hayat tarzının düzenlenmesi ve kilo vermenin yerini tutmamaktadır. İnsülin direnci PKOS tanısı konulan kadınlarda anovülasyon ve hiperandrojenemiyi şiddetlendirdiği için metformin gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar ile tedaviler, PKOS' a bütünsel bir tedavi yaklaşımı önerebilir (73). Toplanan veriler metforminin reproduktif, hormonal, metabolik ve kardiyovasküler parametreler üzerine olumlu etkilerini göstermiştir. PKOS tanısı konulan adolesanda metforminin yararı androjen azalması ve menstruel düzende iyileşmeyle sonuçlanan insülin duyarlılığının artmasına bağlanmaktadır. Bir çalışmada metformin insülin direncini, yağlanmayı ve androjen seviyelerini iyileştirmiştir. Ancak tedavi bırakıldığında bu etki birden azalmaktadır (75).

PKOS' la ilişkili semptomların tedavisinde anti-androjenler ve oral kontraseptifler geleneksel tedaviyi oluşturmaktadır. Anti-androjen flutamid ile tedavinin, özellikle prematür pubarş hikayesi olan fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizimli adolesanlarda ovuluar fonksiyonlarda ve metabolik anormalliklerde faydalı etkileri olabilir (76). Flutamid metforminle kombine edilirse terapötik yararlar en üst düzeye çıkarılabilir (77). Kontraseptiflerle ilişkili olarak lipid anormalliklerinde ve insülin direncinde kötüleşme riski ihmal edilmemelidir (78, 79). Östrojenler doza bağımlı olarak insülin aktivitesini bozar ve progestinler bu etkileri modifiye edebilir. Androjenler viseral yağlanma ile bağlantılı olduğundan, değişken androjenisiteye sahip olan progestinler viseral yağ dağılımında farklı etkiler sergileyebilir. Özellikle yüksek androjenik aktivite içeren progestinler viseral yağ artışına katkıda bulunabilirler. Genel olarak PKOS' ta oral kontraseptiflerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri; (1) kadının androjenemi derecesi ve hapın androjen düşürücü etkisine, (2) genetik olarak belirlenmiş endojen insülin

hassasiyetine, (3) insülin aktivitesini etkileyebilen antropometrik farklılıklara, (4) PKOS' un doğal hikayesi ve çevresel etkenlere bağlıdır (77). Obezite OKS' in zararlı metabolik etkilerine daha yatkın bir PKOS fenotipini belirleyebilir (78). OKS' ler ayrıca faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılarında venöz tromboz için risk faktörü olmakla suçlanmaktadır. Muhtemelen adolesanda değil ama yetişkinlerde, özellikle de 35 yaşın üzerindeki olgularda, başka bir endişe, miyokard enfarktüsü ve inme gibi arteriyel tromboz riskidir. Arteriyel tromboz riski, özellikle günde 25 taneden daha fazla sigara içen kadınlarda, direkt olarak östrojen dozu (etinil östradiol dozu azaldığında risk de azalmaktadır) ile ilişkilidir. Bu nedenlerle hormonal kontraseptifler kardiyovasküler problemler, venöz tromboz, karaciğer hastalığı, fokal migren, depresyon, aşırı obezite ve tanı konmamış meme kitlesi durumunda reçete edilmemelidir.

Sonuç olarak, PKOS hayatın erken dönemlerinde başlayan kompleks bir kadın endokrinopatidir. PKOS' un patogenetik kökleri çocukluk ve hatta fetal hayata kadar uzanmaktadır. Adolesanda PKOS tanısı koymak için yetişkinlerle aynı tanı kriterleri kullanılmaktadır. Adolesanda en erken klinik bulgu menstruel düzensizliktir fakat pubertede normalde gözlenen anovulasyon ile örtüşebildiğinden tanıda faydalı olmamaktadır. Akne ve hirsutizm gibi klinik hiperandrojenemi

bulguları varlığında PKOS değerlendirilmelidir. Bu durumda serum androjen düzeyleri araştırılmalıdır. Ultrasonografi ise adolesanda genellikle abdominal yol tercih edildiğinden tanıda faydası sınırlıdır. Hiperandrojenemi sıklıkla bu yaş grubunda en güvenilir bulgudur ve belki de adolesan PKOS tanımlamasını AE-PCOS grubuna göre yapmak akılcı olacaktır. Adolesan dönemde PKOS tanısı konulduğunda metabolik sendrom açısından değerlendirme yapılması gereklidir. Günümüzde çocukluk çağı obezitesinin epidemik olması, PKOS semptomlarının ciddiyetini artırabilir. PKOS' un ailesel birlikteliği ve kompleks genetik bozukluk olduğuna dair kanıtlar nedeniyle, hem PKOS hem de metabolik sendrom hakkında aile hikayesini öğrenmek önemlidir. Adolesan olgular dengeli diyet alışkanlığı edinmek ve düzenli egzersiz konusunda teşvik edilmelidir. Prematür adrenarş hikayesi olan kızlar gibi PKOS için yüksek risk taşıyan olgular erken başlayan metformin-flutamid kombinasyon tedavisinden fayda görebilirler. Tanının net olmadığı adolesanlarda semptomların takip edilmesi ve 6 ila 12 ay sonra değerlendirmenin tekrarı tercih edilen yoldur. Özetle, 'PKOS adayı' adolesanlara tedavi yaklaşımı daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Erken değerlendirme ve teşhis sendromun doğal seyrinin engellenmesi için bize bir fırsat oluşturabilir.

## KAYNAKLAR

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- 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: 4006-11.
- Asuncio' n M, Calvo RM, San Milla' n JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-8.
- 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). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the androgen excess and PCOS society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
- Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006; 86: 6.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 201.e1-201.e5.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, et al. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5: 904-11.
- Van Hooff MHA, Voorhoort FJ, Kaptein MBH, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample 14-16 year-old adolescents. *Hum Reprod* 1999; 14: 2223-9.
- Biro F, Emans S. Whither PCOS? The challenges of establishing hyperandrogenism in adolescent girls. *J Adolescent Health* 2008; 43: 103-5.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-13.
- Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006; 5: 17-34.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, et al. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5: 904-11.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandarakis H, Alexandraki KI. Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents? *Hormones* 2007; 6: 210-7.
- Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 631-43.
- Mohamed-Hussein ZA, Harun S. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data. *Theor Biol Med Model* 2009; 1: 18.

18. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, et al. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 582–90.
19. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4047–52.
20. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, et al. Modulation of GnRH pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls - Implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2360–6.
21. Ropelato MG, Garcı́a Rudaz MC, Escobar ME, et al. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3602–10.
22. Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, et al. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenic adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2810–5.
23. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 63–76.
24. Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 787–96.
25. de Zegher F, Lopez-Bermejo A, Ibanez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 418–23.
26. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11: 357–74.
27. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946–57.
28. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e3.
29. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5321–7.
30. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy CA. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod* 1999; 14: 2328–32.
31. Greisen S, Ledet T, Ovesen P. Effects of androstenedione, insulin and LH on steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Hum Reprod* 2001; 16: 2061–5.
32. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 107–17.
33. Christakou CD, Diamanti-Kandarakis E. Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health* 2008; 4: 583–94.
34. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol* 2009; 71: 776–84.
35. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, et al. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1662–9.
36. Smith CP, Archibald HR, Thomas JM, et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 7–14.
37. Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000; 74: 49–58.
38. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66–71.
39. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, et al. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009; 92: 626–34.
40. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966–82.
41. Littlejohn E, Weiss R, Deplewski D, et al. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 41–51.
42. Nestler JE, Barlacini CO, Matt DW, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001–5.
43. Strauss JF, Martinez F, Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biol Reprod* 1996; 54: 303–11.
44. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–56.
45. Rossi B, Sukalich S, Droz J, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4780–6.
46. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492–7.
47. Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 452–60.
48. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 37–43.
49. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol* 2008; 69: 634–41.



50. Avvad CK, Holewarger R, Silva VC, et al. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 170–7.
51. Gardner J. Adolescent menstrual characteristics as predictors of gynaecological health. *Ann Hum Biol* 1983; 10: 31–40.
52. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1021–5.
53. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 82–6.
54. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1979; 1: 1109–10.
55. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130: 30–9.
56. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 129–52.
57. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717–23.
58. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60: 456–60.
59. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3786–90.
60. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 76–84.
61. Fernandes AR, de Sá Rosa e Silva, Romão GS, et al. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18: 269–74.
62. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995; 38: 974–80.
63. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 985–95.
64. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1093–9.
65. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 2409–13.
66. Bruni V, Dei M, Nannini S, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 175–84.
67. van Hooff, Voorhorst FJ, Kaptein MB et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004; 19: 383–92.
68. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, et al. Obesity-related lipid profile and altered insulin secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2010; 46: 474–81.
69. Sawathiparnich P, Weerakulwattana L, Santiprabhob J, Likitmaskul S. Obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS) have more severe insulin resistance measured by HOMA-IR score than obese girls without PCOS. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 33–7.
70. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1275–83.
71. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4546–56.
72. Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2006; 8: 311–8.
73. Pasquali R, Gambineri A. Targeting insulin sensitivity in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 1205–26.
74. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008; 23: 642–50.
75. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M et al. Metformin treatment for four years to reduce total and visceral fat in low birth weight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1841–5.
76. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyper-androgenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251–5.
77. Ibanez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 243–52.
78. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007; 22: 317–22.
79. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 420–7.