

INSULIN RESISTANCE, METABOLIC STATUS AND RELATION BETWEEN METABOLIC PARAMETERS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME PATIENTS

POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA İNSULİN DİRENCİ, METABOLİK DURUM VE METABOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yunus YILDIZ, Gülnur ÖZAKŞİT, Elif Gül YAPAR EYİ, Emre ÖZGÜ, Bekir Serdar ÜNLÜ, Hasan ENERĞİN
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfertilite Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.01.2012

Kabul Tarihi: 24.04.2012

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konmuş bireylerde klinik, metabolik ve hormonal parametreler, insülin direnci araştırması ve birbiri ile ilişkilerini incelemekti.

Yöntem ve Gereçler: Ağustos 2010- ağustos 2011 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi İnfertilite ve Gençlik Merkezi Poliklinikleri'ne adet düzensizliği, tüylenme artışı, obezite şikâyetleri ile başvuran toplam 81 hastada da yapıldı. Tüm hastalarda serum açlık insülin ve glukoz, 75 gr. oral glukoz tolerans test (OGTT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), 17-hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron, androstenedion, total ve serbest testosteron, tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri araştırıldı. Vücut kitle indeksi (VKI) ve Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) skorları hesaplandı.

Bulgular: VKI değerlendirmesinde VKI>25 (n=32 %39,5) olan hastalarda HOMA-IR skoru, açlık insülin seviyesi ve 2. saat 75 gr OGTT değeri, VKI<25 (n=49 %60,5) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek izlendi (p<0,005). VKI>25 olan hastalarda trigliserid seviyeleri, VKI>25 olan gruba göre anlamlı derecede yüksek idi (p<0,005). HDL ortalama değeri ise VKI<25 olan grupta anlamlı derecede yüksek izlendi (p<0,005). Androjen profili açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı (p>0,005). Hastalar Ferriman-Gallway (FG) skor sistemine göre gruplandırıldığında, FG<8 olan grupta 17-hidroksiprogesteron seviyeleri FG>8 olan gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,005).

Sonuç: Literatüre bakıldığında patogeneizde gözlenen insülin rezistansı, çalışmamızda VKI karşılaştırılan gruplarda insülin rezistansı ile korele bulunmuştur. Bu bağlamda insülin rezistansının derecesini saptamak, insülin rezistansı zemininde gelişen, PCOS'a ait metabolik morbiditeleri öngörebilmek açısından araştırmacılara yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendrom (PCOS), insülin direnci, vücut kitle indeksi.

Abstract

Aim: to investigate the hormonal status, insulin resistance, clinical and metabolic parameters and their correlation in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients.

Material And Methods: The study was performed on a total of 81 patients with menstrual irregularity, hirsutism and obesity who were admitted to Zekai Tahir Burak Women's Health Educational and Research Hospital infertility and adolescent outpatient clinics between August 2010- August 2011. The serum levels of fasting insulin and glucose, 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), low density lipoproteins (LDL), triglyceride (TG), high density lipoproteins (HDL), 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone, androstenedione, total and free testosterone, thyroid stimulan hormon (TSH) were investigated, and body mass index (BMI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) scores were calculated for all participants.

Results : On Body Mass Index (BMI) match tests; serum levels of fasting glucose, fasting insulin and 2. hour 75 gr OGTT results were significantly higher in patients with BMI>25 (n=32 %39,5) (p<0.05). In patients with BMI>25 (n=49 %60,5) serum levels of triglyceride were

significantly higher than patients with BMI<25 ($p<0,05$). Mean levels of HDL were significantly lower in patients with BMI<25 ($p<0,005$). Between patients with BMI<25 and BMI>25, no significant difference was determined in androgen profile parameters ($p>0,005$). Patients were splitted in two groups via Ferriman-Gallway (FG) scoring system. In patients with FG<8 score, serum levels of 17-hidroksiprogesterone were significantly lower than patients with FG>8 ($p<0,05$).

Conclusion : Insulin resistance; as defined in our study, was correlated with literature on BMI matched groups. Investigating the degree of insulin resistance may be helpful for physicians to predict the systemic morbidity of PCOS which develop on the basis of insulin resistance.

Keywords: Polycystic over Syndrome, insulin resistance, body mass index.

Polikistik Over Sendromu (PCOS); günümüzde genç üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen ve sosyal yaşamı ileri derecede etkileyebilen, önceleri daha dar açıdan değerlendirilmiş ama son zamanlarda daha ayrıntılı irdelendiğinde tüm vücudu etkileyen multifaktoriyel ve sistemik bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle adet düzensizliği, tüylenmede artış, akne, infertilite, obezite şeklinde klinik semptomları vardır, fakat zamanla kardiyovasküler ve endokrin sistemi etkileyen uzun dönem kötü sonuçları olabilir.

Üreme çağındaki genç bireylerin yaklaşık %4-12'sini etkiler (1). Belirti ve bulgular, kişilerde zamanla değişebildiği gibi bireyler arasında da farklılıklar gösterebilir.

Tanı; ilk olarak 1990 yılında NIH (National Institutes of Health) kriterleri (2), 2003 yılında Rotterdam kriterleri (2) ile yapılmış, en son 2006 yılında AES (Androgen Excess Society) (3) tarafından kriterler yeniden gözden geçirilerek aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

2006 Androgen Excess Society tanı kriterleri:

- 1.Androjen salınımı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm)
- 2.Ovarian disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
- 3.Diğer androjen üreten veya ovuluar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması

*AES tanı kriterlerinde PCOS tanısı için her üç kriterin de bulunması gerekmektedir.

PCOS etyopatogenezi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat genetik yakınlık, gonadotropin salgı ve over steroid sentez bozukluğu, insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi, hiperandrogenemi, enzimatik defektler patogenezi önemli rol oynamaktadır. (4). Son yıllarda en çok suçlanan neden insülin direnci ve buna karşı ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemidir. PCOS olgularında insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrogenizm ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir (5, 6).

PCOS'lu vakaların yaklaşık %40-50'si obezdir. Obez

veya obez olmayan PCOS olgularında glukoz artmış insülin yanıtı gözlemlenmiştir ve yapılan testlerde %25-60'ında insülin direnci saptanmıştır. (7, 8) Ayrıca normalden kilolu PCOS olgularında saptanan insülin direncinin, normal kilolu PCOS olgularına göre daha şiddetli olduğu saptanmıştır.(9)

PCOS olgularında insülin direnci olasılığını gösteren bulgular ve belirtiler:

- 1.Obezite varlığı
- 2.Bel/kalça oranı'nın 0.85'in üzerinde olması
- 3.Subskapüler cilt kalınlığı'nın 50 mm'nin üzerinde olması
- 4.Akantozis nigrikans varlığı olması
- 5.Açlık insülin düzeyi 30 mU/L'nin üzerinde olması
- 6.Glukoz / insülin oranının 4,5'un altında olması olarak belirtilmektedir.

İnsan overleri kendine özgü insülin reseptörleri içermektedir (10). İnsülinin çeşitli çalışmalarda granüloza ve teka hücrelerinde steroid hormon sentezini uyardığı gösterilmiştir (11). İnsülinin over dokusunda teka hücre proliferasyonunu, Luteinizan hormon (LH) aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, luteinizan hormon reseptör ve insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (12, 13).

İnsülin direnci ölçümünde standart olan öglisemik klemp tekniğinde, intravenöz dekstroz ve intravenöz insülin birlikte verilerek glukoz kullanım hızının glukoz verilme hızına eşitlendiği noktaya ulaşılır. İnsülinin arttırılması glukoz kullanım hızını ölçecektir, yani ne kadar çok insülin gerekirse o kadar periferik direnç olduğu görülerek insülin duyarlılığı ölçülmüş olacaktır. Uygulama zorluğu nedeniyle bu test ancak bilimsel çalışmalarda diğer testleri doğrulayan altın standart test olarak kullanılmaktadır. Pratikte kullanılan ölçümlerden biri, açlık glukozunun açlık insülinine oranıdır. 4,5'in altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilse de farklı topluluklarda bu sınır değerinde belirgin farklılıklar görülmüştür. (14) Bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkili diğer bir

yöntem de 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testidir. Çalışmamızda insülin rezistansını belirlemede açlık serum insülin seviyesi ve HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insulin resistance) değerlerini kullandık.

PCOS olgularında en sık belirtilen semptom menstruel bozukluklardır. Hastaların yaklaşık %30'unun düzenli adet gördüğü, %50'sinin oligomenore, %20'sinin ise amenore şikayetinin olduğu gösterilmiştir (15).

Obezite PCOS'ta sıklıkla görülebilen bir bulgudur. VKI 25 üzeri ise kişi kilolu, VKI 30 altı ise obez olarak değerlendirilmektedir. Olguların %50'sinden fazlası obezdir. Android obezite şeklinde tanımlanan bu durumda yağ birikimi santraldir. Ayrıca artmış bel/kalça oranı insülin direncine işaret etmektedir (16).

Akantozis nigrikans; ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık gibi fleksiyon katlantı bölgelerinde görülebilen kalınlaşmış, gri-kahverengi kadifemsi cilt plakları ile karakterize cilt lezyonlarıdır. İnsülin direncinin bir işareti olarak düşünülmektedirler. PCOS olgularında görülme sıklığı % 2 olarak bildirilmiştir (15).

Total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır. (14,34) En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır (17).

Yöntem ve Gereçler

Çalışma Ağustos 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi infertilite ve gençlik merkezi polikliniklerine adet düzensizliği, tüylenmede artış, obezite şikâyetleri ile başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 81 hasta ile yapıldı.

Çalışmaya uygunluk kriterleri olarak; belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuran hastalardan alınan hikâye, yapılan fizik muayene, ultrasonografi (USG) değerlendirilmesi sonucunda 2006 AES kriterlerine göre PCOS tanısı koyulan, son üç ay içerisinde PCOS için herhangi bir tedavi almamış, yapılan değerlendirmeler sonucunda tiroid fonksiyon testlerinde (TFT) bozukluk, prolaktin seviyesinde yükseklik saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastanemize adet düzensizliği, tüylenmede artış, obezite şikâyetleri ile başvuran hastalardan yapılan değerlendirmeler sonucunda PCOS tanısı alan ve çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan hastaların demografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri kayıt altına alındı. Hirsütizm derecesi Modifiye Ferriman- Gallway sistemine göre skorlandı. Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası venöz

kan örneği alınarak açlık glukoz ölçümü yapıldı. Ardından 75 gram anhidre glukoz 250 ml suda çözülerek 5 dakika içinde içirildi. 2 saatlik bekleme süresi ardından venöz kan örneği alınarak 75 gram oral glukoz tolerans testi (75 gr OGTT) uygulandı. Ayrıca insülin, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), total kolesterol seviyeleri için jelli tüpe 5 ml kan örneği alındı. Hastaların menstruasyonlarının 3. gününde folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), androstenedion, 17-Hidroksi progesteron (17-OH Prog.), total testosteron, serbest testosteron serum seviyelerinin saptanması için venöz kan örnekleri alındı. Adet gecikmesi şikâyeti olan hastalara beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) seviyesi ölçümünün negatif çıkması durumunda 6 gün süre ile 5 mg. medroksiprogesteron asetat sabah akşam verilerek (10 mg/gün) progesteron challenge testi ile menstruasyon sağlandı ve menstruasyonlarının 3. gününde serum örneklerinin alınması için kontrole çağrıldı.

Alınan venöz kan örnekleri 30 dakikalık pıhtılaşma süresinin ardından 4000 devir/dakika hızında 10 dakika süresince santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Biyokimyasal ve hormonal değerlendirme için toplanan serum örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında -70o C'de muhafaza edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra ölçümler ile elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ortalama değerler için Mann-Whitney U testi, bağımsız T-testi kullanıldı. % 95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz ve Bulgular: Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de verilmektedir. Toplam 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama VKI 24,8 olarak hesaplandı. Hastalar VKI ye göre VKI<25 ve VKI>25 şeklinde iki gruba ayrıldı ve metabolik parametreler bu iki grup arasında değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen verilerin ve VKI ile karşılaştırılan parametrelerin dağılım durumu incelendiğinde LDL, TG, HDL ve 2.saat OGTT değerlerinin normal veri dağılımına uyduğu saptanmıştır, dolayısıyla bu parametrelerin araştırılmasında VKI ile karşılaştırılmasında bağımsız T-test kullanılmıştır. Açlık insülin ve HOMA-IR skor değerleri normal veri dağılımına uymadığı için bu verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri (VKI : Vücut kitle indeksi)

	DEMOGRAFİK BULGULAR				
	Ortalama	Maksimum	Minimum	Sayı	Standart sapma
Yaş (yıl)	19	24	13	81	3
Boy (m)	1,61	1,81	1,45	81	,07
Kilo (kg)	64	96	45	81	13
VKI (kg/m ²)	24,4	38,2	17,3	81	4,6

Tablo-2: Parametrelerin dağılım tablosu (OGTT : 75 gr oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri, LDL : Düşük dansiteli lipoprotein, TG : Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR : Homeostasis model assessment for insulin resistance)

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
İNSULİN	,132	75	,002	,911	75	,000
OGTT	,069	75	,200 (*)	,977	75	,181
LDL	,051	75	,200 (*)	,987	75	,643
TG	,094	75	,099	,944	75	,002
HDL	,093	75	,169	,971	75	,085
HOMA-IR	,126	75	,005	,912	75	,000

* Gerçek anlamlılığın alt sınırı.
a Lilliefors Significance Correction

Tablo-3 : Normal dağılıma uyan parametrelerin VKI grupları ile ilişkileri (LDL : Düşük dansiteli lipoprotein, TG : Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, OGTT : 75 gr oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri)

	VKI gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ortalaması
LDL (mg/dl)	VKI<25	50	92,2840	21,86743	3,09252
	VKI>25	28	96,0429	20,92508	3,95447
TG (mg/dl)	VKI<25	50	81,2400	31,68761	4,48130
	VKI>25	29	131,2414	127,21401	23,62305
HDL (mg/dl)	VKI<25	50	59,1200	11,56285	1,63523
	VKI>25	29	48,1724	9,90335	1,83901
OGTT (mg/dl)	VKI<25	50	97,1920	18,98025	2,68421
	VKI>25	30	112,7533	33,80624	6,17215

Tablo-4 : PCOS hastalarında VKI<25 ve VKI>25 olan grupta LDL değerleri dışında diğer lipid profil değerleri ve 2.saat OGTT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (LDL : Düşük dansiteli lipoprotein, TG : Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, OGTT : 75 gr oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri)

	Ortalamanın eşitliği için t-testi							
	t	df	Sig. (2-tailed)	Ortalama farkı		Standart hata farkı		95% Farklılıkların güven aralığı
				Lower	Upper	Lower	Upper	
LDL	-,739	76	,462	-3,75886	5,08365	-13,88383	6,36612	
TG	-2,652	77	,010	-50,00138	18,85305	-87,54259	-12,46017	
HDL	4,268	77	,000	10,94759	2,56487	5,84028	16,05489	
OGTT	-2,640	78	,010	-15,56133	5,89337	-27,29413	-3,82854	

VKI>25 olan grupta serum trigliserid değeri ile 2.saat OGTT değeri VKI<25 olan gruba göre yüksek (p<0,05), HDL değerleri VKI<25 olan grupta yüksek saptandı. İki

Tablo-5 : VKI>25 olan grupta açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR skor değerleri VKI<25 olan gruba göre yüksek seviyede saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.(HOMA-IR : Homeostasis model assessment for insulin resistance)

	VKI	n	Ortalama derece	Derece toplamı
İnsülin (uIU/ml)	VKI<25	49	29,64	1452,50
	VKI>25	27	54,57	1473,50
	Total	76		
HOMA-IR [(uIU/ml x mg/dl)/22,5]	VKI<25	49	29,69	1455,00
	VKI>25	27	54,48	1471,00
	Total	76		

grup arasında serum LDL değerleri açısından farklılık saptanmadı. Elde edilen bu veriler istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tablo- 6 : VKI<25 ve VKI>25 grupları arasında açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR skoru değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

	İnsülin	HOMA-IR
Mann-Whitney U	227,500	230,000
Wilcoxon W	1452,500	1455,000
Z	-4,716	-4,683
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000
a Graplama değişkeni: Vücut kitle indeksi (VKI)		

Tablo-7 : PCOS hastalarında Ferriman-Gallway skora göre FG>8 ve FG<8 gruplarında metabolik parametrelerin değişimi için kullanılan verilerin dağılım tablosu (DHEAS : Dehidroepiandrostenedion sülfat, TSH : Tiroid stimulan hormon)

	Kolmogorov-Smirnov (a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
17-hidroksiprogesteron	,129	66	,008	,937	66	,002
DHEAS	,091	66	,200 (*)	,951	66	,012
Androstenedion	,172	66	,000	,809	66	,000
Total testosteron		,065	,200 (*)	,987	66	,696
		66				
Serbest testosteron	,152	66	,001	,827	66	,000
TSH	,196	66	,000	,765	66	,000

* Gerçek anlamlılığın alt sınırı.

Tablo-7'de gösterilen verilerden total testosteron, 17-OH progesteron ve DHEAS serum seviyelerinin veri dağılımları normal dağılıma uyduğu için istatistiksel analiz için bağımsız t-test

kullanılmıştır. Androstenedion, serbest testosteron ve TSH serum seviyelerinin verileri normal veri dağılımına uymadığı için istatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo-8 : PCOS hastalarında serum total testosteron, 17-OH progesteron ve DHEAS seviyelerinin durumu (DHEAS : Dehidroepiandrostenedion sülfat)

	FG	n	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ortalaması
Total testosteron (ng/dL)	FG SKOR<8	45	68,6940	18,83311	2,80747
	FG SKOR>8	33	73,9655	23,07143	4,01622
17-Hidroksiprogesteron (ng/ml)	FG SKOR<8	46	1,8420	1,03862	,15314
	FG SKOR>8	33	2,6633	1,28164	,22311
DHEAS (ug/dl)	FG SKOR<8	46	283,1835	125,45813	18,49779
	FG SKOR>8	33	268,1297	120,31529	20,94420

PCOS hastalarında FG>8 olan hastalarda FG<8 olan hastalara göre 17-OH progesteron serum seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p>0,05) Total testosteron ve DHEAS seviyelerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p>0,05)

Tablo-9 : PCOS hastalarında serum total testosteron, 17-OH progesteron ve DHEAS seviyelerinin bağımsız T-test istatistik sonuçları (DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat)

Parametre	t	df	Ortalamanın eşitliği için t-testi					
			Sig. (2-tailed)	Ortalama fark		Standart hata farkı		95% Farklılıkların güven aralığı
				Lower	Upper	Lower	Upper	
Total testosteron	-1,110	76	,271	-5,27145	4,74951	-14,73093	4,18802	
17-Hidroksiprogesteron	77		,002	-,82138	,26141	-1,34191	-,30084	
DHEAS	-3,142	77	,594	15,05378	28,13882	-40,97776	71,08533	
	,535							

Tablo-10 : PCOS hastalarında serbest testosteron, androstenedion ve TSH serum değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapma değerleri (TSH : Tiroid stimulan hormon)

	FG (Ferriman-Gallway)	n	Ortalama derece	Derece toplamı
Serbest testosteron (pg/ml)	FG SKOR<8	43	36,31	1561,50
	FG SKOR>8	32	40,27	1288,50
	Total	75		
Androstenedion (ng/ml)	FG SKOR<8	44	33,65	1480,50
	FG SKOR>8	29	42,09	1220,50
	Total	73		
TSH (mIU/ml)	FG SKOR<8	46	39,21	1803,50
	FG SKOR>8	33	41,11	1356,50
	Total	79		

PCOS hastalarında FG<8 olan ve FG>8 olan gruplar arasında serbest testosteron, androstenedion ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo-11 : PCOS hastalarında serbest testosteron, androstenedion ve TSH serum seviyeleri verileri ve Mann-Whitney U test analizi. (TSH : Tiroid stimulan hormon)

	Serbest testosteron	Androstenedion	TSH
Mann-Whitney U	615,500	490,500	722,500
Wilcoxon W	1561,500	1480,500	1803,500
Z	-,777	-1,663	-,363
Asymp. Sig. (2-tailed)	,437	,096	,717

a Gruplama değişkeni: Ferriman-Gallway (FG)

Tartışma

PCOS yalnız polikistik overlerin varlığı ile sınırlı olmayan, bunun yanında birçok anormalliklerin eşlik ettiği heterojenöz bir hastalıktır.(18) Günümüz literatüründe insülin rezistans sendromu (Metabolik sendrom) ve PCOS o kadar çok bir arada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki sendrom birbirinin yerine kullanılır olmuştur, fakat PCOS'lu kadınların hepsinde metabolik sendrom görülmebilir.(19) PCOS'lu obez hastaların %50'sinde insülin rezistansı görülmeyebilir. İnsülin rezistansının klinik olarak ölçümü için kesin kriterler yoktur. Ayrıca klinik hipertansiyon PCOS olgularında çok sık rastlanan bir bulgu değildir. Dislipidemi her zaman görülmeyebilir ve eğer varsa metabolik sendrom profili ile aynı olmayabilir. Bunlar PCOS ve metabolik sendromunun eşdeğer olmadığını göstermektedir. (19-21)

Çalışmamız sonuçları açısından değerlendirildiğinde literatüre uygun olarak PCOS'lu hastalarda obezite ve beraberinde getirdiği metabolik problemlerden biri de 'insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir' şeklinde yorum yapılabilir. Dolayısıyla kilolu PCOS hastalarında ileriye yönelik yapılacak erken tanı ve koruyucu hekimlik uygulamaları, bu hususta hastaların hayat standartlarında düzelmeden PCOS'un belirgin morbidite durumlarında iyileşmeye kadar geniş bir pozitif etki yelpazesi oluşturacak ve özellikle adelösan çağının en sık görülen endokrin patolojisi olan PCOS için uygun ve ilerici bir görüş teşkil edecektir.

Çalışmamıza dahil olan hastalar VKI'ne göre 2 gruba ayrılmıştır. VKI 25 üzerinde olan hastaların lipid profilleri VKI 25 altında olan hastalarla karşılaştırıldığında VKI 25 üzeri olan grupta trigliserid seviyeleri anlamlı derecede yüksek, HDL seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında birçok çalışmada genel populasyon için ispatlanmış olan VKI artışıyla lipid profilindeki bozulma bizim çalışmamızdaki PCOS grubunda da benzer özellikler göstermiştir.(22)

Ayrıca çalışmamızda PCOS'lu hastalarda insülin rezistansı HOMA-IR ve OGTT kullanılarak değerlendiril-

miştir. VKI 25 üzeri olan hastalarda açlık insülin, HOMA-IR ve 75 gr OGTT testleri VKI 25 altında olan hastalarla karşılaştırıldığında VKI 25 üzeri olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Her iki parametreye de artmış VKI varlığında insülin rezistansının arttığını göstermektedir. Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci, PCOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (23).

Günümüzde yapılmış çalışmalarda zayıf PCOS hastalarında insülin rezistansı metabolik sendroma benzer şekilde birçok faktör ile ilişkili gösterilmiştir. Yaş, santral obezite, akantozis nigrikans varlığı ve dislipidemi bu bulgular arasında en belirgin olanlarıdır.(24, 25) Ayrıca androjen obezitenin, özellikle vücut üst yarım bölgesinde gelişen kilo alımı ile insülin rezistansı arasındaki ilişki anlamlı derecede güçlü saptanmıştır (26, 27).

Hiperandrojenizm hemen hemen her zaman hastalarda klinik hirsutizm olarak belirti vermektedir. Klinik hirsutismus tanımlanması açısından subjektif bir bulgu olduğu için standardize edilmesi zordur. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri uygulamaya girmiştir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan Ferriman-Gallway skorlama sistemi klinik hirsutizmin derecelendirilmesi için uygun olarak kabul görmüştür. Çalışmamıza katılan hastalar Ferriman-Gallway skorlaması 8'den yüksek ve 8'den düşük olarak iki gruba ayrılmıştır. Ferriman-Gallway skorlaması 8'den yüksek hastalarda klinik hirsutizm belirgin olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda PCOS hastalarında FG 8 üzeri olan hastalarda FG 8 altında olan hastalara göre 17-OH progesteron serum seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Total testosteron ve DHEAS seviyelerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

PCOS hastalarında FG 8 altı olan ve FG 8 üzeri olan gruplar arasında serbest testosteron, androstenedion ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her ne kadar gruplar arasında androjen seviyeleri açısından farklılıklar saptanmasa

da hirsutismus için net androjen yüksekliği gerekmemekte, klinik hirsutizm tabiri sıklıkla bu durum için kullanılmaktadır. Bu hastalarda dolaşımdaki androjen düzeyleri normal olsa dahi dokulardaki androjen hipersensitivitesi bu durum için muhtemel neden teşkil etmektedir.

Hiperandrojenizm dışında insülin rezistansı ve glukoz intoleransı PCOS ile sık korelasyon gösteren antitelere dir. Yapılan çalışmalarda insülin rezistansının multisistemik olduğu ve hatta overin foliküler dokusunda da aşikâr olduğu saptanmıştır (28). Klinik olarak saptanabilen ve ayrıca ovarian mikroçevrede de mevcut olan insülin rezistansı PCOS'lu hastalarda sonraki yıllarda artmış metabolik sendrom, Tip II diabetes mellitus gelişme riskini de beraberinde getirmektedir.

Sonuç olarak; literatürün gösterdiği üzere ve çalışmamızda da desteklendiği gibi PCOS'lu hastalarda obezite ve beraberinde getirdiği metabolik problemlerden biri de insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir. Çalışmamızda belirtildiği gibi kilolu PCOS hastalarında ileriye yönelik yapılacak erken tanı ve koruyucu hekimlik uygulamalarına yol gösterici olması açısından daha geniş serilerle ve yeni tanımlanabilecek parametrelerle daha geniş çalışmalar şeklinde yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Farah, L., et al., Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. J Reprod Med, 1999. 44(10): p. 870-4.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 2004. 19(1): p. 41-7.
3. Azziz, R., 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(11): p. 4237-45.
4. Barbieri, R.L. and M.D. Hornstein, Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. Endocrinol Metab Clin North Am, 1988. 17(4): p. 685-703.
5. Arlt, W., R.J. Auchus, and W.L. Miller, Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. J Biol Chem, 2001. 276(20): p. 16767-71.
6. Dunaif, A., et al., Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes, 1989. 38(9): p. 1165-74.
7. Beamer, B.A., et al., Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. Diabetes, 1998. 47(11): p. 1806-8.
8. Crave, J.C., et al., Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80(7): p. 2057-62.
9. De Leo, V., A. la Marca, and F. Petraglia, Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev, 2003. 24(5): p. 633-67.
10. Poretsky, L., et al., Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. J Clin Endocrinol Metab, 1985. 61(4): p. 728-34.
11. Poretsky, L., et al., The insulin-related ovarian regulatory system in

health and disease. Endocr Rev, 1999. 20(4): p. 535-82.

12. Azziz, R., Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2003. 80(2): p. 252-4.
13. Talbot, E., et al., Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol, 1998. 51(5): p. 415-22.
14. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
15. Balen, A.H., et al., Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod, 1995. 10(8): p. 2107-11.
16. Wild, R.A., Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. Am J Med, 1995. 98(1A): p. 27S-32S.
17. Conway, G.S., et al., Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1992. 37(2): p. 119-25.
18. Aherne SA. polycystic ovary syndrome. Nursing Standart 18(26):40-44, 2004
19. Legro, R.S., Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev, 2003. 24(3): p. 302-12.
20. Kauffman, R.P., et al., Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(5): p. 1362-9.
21. Gennarelli, G., et al., Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2000. 15(10): p. 2098-102.
22. Im JA, Kim SH, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. Metabolism. 2006 Nov;55(11):1546-50.
23. Panidis, D., et al., Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of Delta4-androstenedione. Hum Reprod, 2004. 19(8): p. 1728-33.
24. Stefan, N., et al., Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. Diabetes, 2002. 51(6): p. 1884-8.
25. Indhavivadhana, S., et al., Prevalence of metabolic syndrome in reproductive-aged polycystic ovary syndrome Thai women. J Med Assoc Thai, 2010. 93(6): p. 653-60.
26. Cosar, E., et al., Body fat composition and distribution in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol, 2008. 24(8): p. 428-32.
27. Yucel, A., V. Noyan, and N. Sagsoz, The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. 126(1): p. 81-6.
28. Rogez, G., et al., Layered hydroxide hybrid nanostructures: a route to multifunctionality. Chem Soc Rev, 2011. 40(2): p. 1031-58.

Sorumlu Yazar : Dr.Yunus YILDIZ

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji Bölümü, Ankara

Tel: 0 505 320 05 12

E-mail : dryildiz@yahoo.com