

■ Original Article

Polikistik over sendromlu hastalarda artmış ürik asit düzeyleri ve klinik ile ilişkisi

Increased uric acid levels and clinical relationship in polycystic ovary syndrome

Havva KESKİN¹, Özge TİMUR^{2a}, Yasemin KAYA³, Mustafa UTLU², Faruk YILDIZ², Esra ADEMOĞLU⁴, Melek KADI⁵, Mehmet Emin BUDAK², Hakan GÖZCÜ², Hakan SEVİMLİ², Şenay ARIKAN⁶, Ayşe ÇARLIOĞLU⁷, Zeynep KAMALAK⁸

¹Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

³Ordu Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

⁵Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Erzurum

⁶Kırıkkale Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

⁷Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Erzurum

⁸Buhara Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Erzurum, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Polikistikover sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur. Klinik ve biyokimyasal özellikleri metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. Metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci, serum ürik asit düzeyi ile ilişkilidir. Çalışmamızda PKOS hastalarında serum ürik asit düzeylerinin laboratuvar ve klinik ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Endokrin Kliniği'nde takip edilen 172 PKOS hastası, 34 yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu kontrol grubu toplam 206 olgu katılmıştır. Erken folliküler fazda, 12 saat açlık sonrası kan örnekleri alınmıştır. Bazal serum hormon düzeyleri immunoassay ile değerlendirildi.

Bulgular: Ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır (4,25 ± 1,07 PKOS, 3,7 ± 0,79 kontrol, P = 0,048). Ürik asit ile VKİ, total kolesterol, insülin, siklus süresi, Ferriman Gallwey skoru arasında pozitif anlamlı korelasyon, HDL kolesterol ile anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Çok değişkenli logistik regresyon yapıldığında ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda PKOS grubunda ürik asit düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin yaş ve VKİ'den bağımsız olduğu görülmüştür. Ürik asit ile kardiyovasküler risk faktörü olan kolesterol, Trigliserit, VKİ, insülin arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Klinik gösterge olan Ferriman Gallwey, siklus süresi açısından da pozitif korelasyon saptanmıştır. Artmış ürik asit düzeyleri PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olabilir, klinikte olumsuz sonuçları gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler, polikistik over sendromu, ürik asit

Corresponding Author ^a: Dr. Özge TİMUR, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Çat Yolu Palandöken, Erzurum, TURKEY

Phone: 0090 442 2325337 e-mail: ozgetimur@yahoo.com

Received 30.11.2015, accepted 06.01.2016

doi: 10.18663/tjcl.69201



ABSTRACT

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder that affects women of reproductive age. Clinical and biochemical characteristics are similar to metabolic syndrome. Insulin resistance in patients with metabolic syndrome is associated with serum uric acid levels. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum uric acid levels and clinical and laboratory in PCOS patients.

Material and Methods: 172 PCOS patients and, 34 years old, body mass index (BMI) matching control group of a total 206 cases attended to endocrinology outpatient clinic were included in the study. At early follicular phase, blood samples were taken after a 12-hour fasting period. Basal serum hormone levels were measured by immunoassay.

Results: Uric acid levels was significantly higher in PCOS than control group (4.25 ± 1.07 PCOS, 3.7 ± 0.79 control, $P = 0.048$). Uric acid levels were positively correlated with BMI, total cholesterol, insulin, cycle time, Feriman Gallwey score and negatively correlated with HDL cholesterol levels. Uric acid levels were 2 times higher than in PCOS group independent to age and BMI with multivariate logistic regression.

Conclusion: Uric acid levels in study group was significantly higher independent to age and BMI. Cardiovascular risk factors; LDL, insulin, triglycerides, BMI was positively correlated with uric acid in PCOS group. Clinical indicators; Feriman Gallwey score and cycle time was also positively correlated. Elevated uric acid levels in PCOS patients may be an independent risk factor for cardiovascular disease, may show negative results in the clinic.

Key words: cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, uric acid

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur [1]. İlk defa 1953 yılında amenore ve klinik hiperandrojenemisi olan hastalarda tipik polikistikover morfolojisinin görülmesi ile tanımlanmıştır. Fikir ayrılıkları olmasına rağmen genel olarak kabul edilen tanımlama alta yatan adrenal ya da hipofizer bir hastalık olmaksızın hiperandrojenizmle birlikte kronik anovulasyon olmasıdır [2]. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte ultrasonografi (USG) bulguları da tanıda yer almaya başlamıştır [3]. Ancak USG'de görülen over morfolojisi tanı için yeterli değildir ve koşul da değildir [4,5].

PKOS etiopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik, moleküler ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. PKOS hiperandrojenemi ve PKO'nun basit bir kombinasyonu değildir. Uzun dönemde sağlık üzerine pek çok olumsuz etkileri bulunmaktadır. PKOS'da sıkça bulunan hiperinsülinemi, insülin direnci, pankreas beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve tip 2 diyabet riskinde artış, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Bu bozukluklar kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca kronik anovulasyon endometrial kanser riskini arttırmaktadır [6].

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olarak ksantin oksidaz enzimi etkisiyle ksantinden oluşur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi birçok klinik durum, serum ürik asit düzeyi ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmaların birçoğunda, serum ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir [7]. Ürik asit, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik oksit aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkilidir [8].

Pek çok klinik ve biyokimyasal özellikleri metabolik sendrom ile benzerlik gösteren PKOS, metabolik sendromun bir varyantı olarak kabul edilmektedir [9-11]. Metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci, serum ürik asit düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda hiperüriseminin insülin direnci göstergesi olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir [12]. Ancak PKOS'da ürik asit düzeylerinin normal olduğu ve insülin direnci ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [13,14].

Biz de bu çalışmamızda PKOS hastalarında serum ürik asit düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Kliniğinde takip edilen 172 PKOS hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu yaş ve VKİ uyumlu 34 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamız Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki ilkeler deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında biyokimyasal analizör (Beckman Coulter AU 2700 Plus clinical chemistry autoanalyzer) yardımı ile ölçülmüştür. Çalışmaya alınan tüm hastaların ürik asit, insülin, kolesterol, VKİ, follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin (PRL) değerleri analiz edilmiştir. Hasta grubu PKOS tanısı Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ESHRE/ASRM) tanı kriterlerine göre belirlenmiş olan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciencesfor IBM) 17.0 programı kullanıldı. Normal dağılım sürekli değişkenler ortalama

± standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden fark ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı iki sayısal değişken arasındaki korelasyon, Pearson'ın iki değişkenli korelasyon testi ile incelendi, bunun dışındaki durumlarda ise Spearman'ın korelasyon testi uygulandı. Kategorik değişkenlerdeki farkın önemliliği Pearson's ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli seçim yöntemleri ile tahmin edilen modeller olabilirlik oran istatistiği ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 172 PKOS hastası, 34 kontrol grubu dahil edilmiş olup her iki grubun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

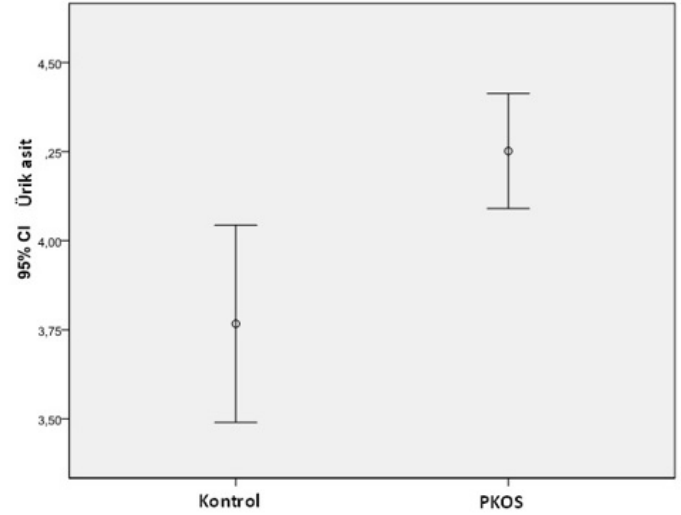
Tablo 1. PKOS ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri.

	PKOS (n=172)	Kontrol (n=34)
Sayı (n)	172	34
Yaş (yıl)	27,73 ± 7,25	27,88 ± 7,44
VKİ (kg/m ²)	25,63 ± 6,17	21,84 ± 3,82
Ürik asit (mg/dL)	4,25 ± 1,07*	3,7 ± 0,79
CRP (mg/dL)	1,01 ± 1,43	0,87 ± 0,62
Total kolesterol (mg/dL)	169,57 ± 37,07	165,61 ± 32,36
Trigliserit (mg/dL)	108,56 ± 65,15	77,69 ± 33,15
LDL (mg/dL)	101,65 ± 34,25	96,31 ± 29,05
HDL (mg/dL)	51,99 ± 12,04	58,62 ± 16,78
Açlık kan şekeri (mg/dL)	89,51 ± 15,30	86,94 ± 11,29
AST (mg/dL)	20,87 ± 7,41	16,94 ± 4,43
ALT (mg/dL)	18,77 ± 13,40	15,29 ± 11,53
GGT (mg/dL)	17,80 ± 23,27	15,96 ± 24,53
Kreatinin (mg/dL)	0,67 ± 0,12	0,61 ± 0,10
HOMA	2,83 ± 2,94**	1,48 ± 0,78
TSH (µU/ml)	1,9 ± 1,2	1,80 ± 1,37
FSH (µU/ml)	5,57 ± 4,11	6,76 ± 1,78
LH (µU/ml)	7,21 ± 7,36	5,72 ± 2,82
Testosteron (µU/ml)	46,26 ± 36,43***	25,01 ± 21,5*
DHEAS (µU/ml)	215,51 ± 112,48	182,46 ± 85,50
Feriman Gallwey skoru	10,33 ± 2,28***	0,07 ± 0,46***
Siklus Süresi	46,85 ± 16,03***	28,05 ± 1,77***

*P = 0,048, **P = 0,003, ***P = 0,001

PKOS ve kontrol grubu metabolik sendrom açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hasta bulunmazken, PKOS grubunda 21 hastada metabolik sendrom saptanmıştır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,045$). Bozulmuş açlık şekeri açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunda 3, PKOS grubunda 53 hastada bozulmuş açlık şekeri saptanmıştır. Bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,024$)

Gruplar incelendiğinde ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,048$) (Şekil 1).



Şekil 1. PKOS ve kontrol grubunda ürik asit düzeyleri.

PKOS grubu ve kontrol grubunun siklus süreleri ve Feriman Gallwey skorları karşılaştırılmıştır. Siklus süreleri ve skor değeri PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır ($P < 0,005$).

Ürik asit ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. HDL hariç diğer değişkenler ile (insülin $r = 0,346$ $P = 0,000$, HOMA $r = 0,147$ $P = 0,048$, VKİ $r = 0,368$ $P = 0,001$, CRP $r = 0,224$ $P = 0,009$, total kolesterol $r = 0,240$ $P = 0,001$, LDL kolesterol $r = 0,273$ $P = 0,000$, ALT $r = 0,27$ $P = 0,000$, AST $r = 0,302$ $P = 0,000$, GGT $r = 0,172$ $P = 0,015$, DHEAS $r = 0,162$ $P = 0,029$, total testesteron $r = 0,160$ $P = 0,03$), Feriman Gallwey skoru $r = 0,55$ $P = 0,001$, siklus süresi $r = 0,77$ $P = 0,000$) pozitif korelasyon, HDL ($r = -0,145$ $P = 0,042$) ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ürik asit ile korelasyon gösteren değişkenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. PKOS hastalarında ürik asit düzeyleri ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon.

Değişkenler	r	P
Açlık Kan Şekeri	0,114	0,104
İnsülin	0,346	0,000*
HOMA	0,147	0,048*
VKİ	0,368	0,001*
CRP	0,224	0,009*
HDL	-0,145	0,042*
Total kolesterol	0,240	0,001*
Trigliserit	0,222	0,001*
LDL	0,273	0,000*
Yaş	-0,013	0,855
Bel çevresi	-0,192	0,094
ALT	0,270	0,000*
AST	0,302	0,000*
GGT	0,172	0,015*
ALP	0,059	0,409
TSH	0,081	0,245
IFG	0,21	0,003*
Metabolik sendrom	0,22	0,001*
DHEAS	0,162	0,029*
Total testosteron	0,160	0,03*
Feriman Gallwey skoru	0,55	0,001*
Siklus Süresi	0,77	0,000*

*P < 0,05

Multivariate regresyon yapıldığında ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Ürik asit düzeyleri diğer değişkenlerden bağımsız olarak PKOS grubunda yüksektir.

	β	P
Ürik asit	0,726	0,048*
Yaş	-0,010	0,841
VKİ	0,185	0,012

*P < 0,05

Tartışma

Polistik over sendromu (PKOS) tanı ve tedavisi halen tartışma konusu olan bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde birçok faktörün birlikte rol aldığı PKOS metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. PKOS hastalarında da kardiyovasküler hastalık riskinde artış bulunmaktadır. Macut ve ark. çalışmasında 30 yaş üzerinde olan PKOS hastalarında serum lipid düzeyleri, sistolik-diyastolik kan basıncı, karotis intima media kalınlığı, kan şekeri, bazal insülin ve HOMA değerleri 30 yaş altındaki PKOS hastaları ile karşılaştırılmış ve tüm parametreler 30 yaş üstü hastalarda daha yüksek saptanmıştır [15]. Çalışma sonucunda 30 yaş üstü PKOS hastalarında VKİ'den bağımsız olarak serum lipid düzeyleri ve kan basıncındaki değişikliklere bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artış saptanmıştır. Gill tarafından yapılan bir çalışmada trombotik olaylar ve metabolik değişikliklere bağlı olarak PKOS hastalarında kardiyovasküler olaylarda artış saptanmıştır [16]. Uludağ ve ark. tarafından yapılan çalışmada PKOS'da yaygın görülen

obezite, hiperinsülinemi ve artan CRP'nin, PKOS'daki artan kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu PKOS'da kötü metabolik parametrelerin kontrolünde, obezite ile mücadelenin önemli bir koruyucu hekimlik olduğu bildirilmiştir [6].

PCOS adölesan döneminde başlayan, hayatın her dekatını etkileyen, diabet, hipertansiyon, dislipidemi, erken kardiyovasküler olay gibi olumsuz sonuçlara yol açan bir klinik durumdur. Adölesan döneminde aşırı fruktoz tüketimine bağlı ortaya çıkan hiperürisemi, buna bağlı artan obezite, artan hipertansiyon, dislipidemi hali hazırda böbrek, kalp, endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır [17]. PCOS hastalarında, aşırı fruktoz tüketiminin engellenmesi, hiperürisemiyi önleyebilmektedir. Aşırı fruktoz tüketiminin engellenmesi adölesan döneminde kardiyovasküler primer korunma için koruyucu hekimlikte göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir.

Kardiyovasküler hastalık riski için birçok faktör mevcuttur. Serum ürik asit seviyesindeki artış bu faktörlerden biridir. Zayıf bir organik asit olan ürik asit pürin metabolizmasının ürünüdür. Hipoksantin ksantine ve ksantinde ürik aside okside olur [18]. Ksatinoksidaz ile katalizlenen ürik asit üretimi sırasında hücre fonksiyon bozukluklarının önemli sebeplerinden biri olan artmış vasküler oksidatif strese rol oynayan oksijen yan ürünleri oluşur. Reaktif oksijen ürünleri ve artmış ürik asit düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile orantılıdır [19]. Ürik asit artışının kardiyovasküler hastalık oluşumuna etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir [20-23]. Bu çalışmalarda artmış ürik asit düzeylerinin endotelial disfonksiyon ve azalmış nitrik asit üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Khosla ve ark. endotelial hücre kültüründe yaptıkları çalışmalarında ürik asidin nitrik oksit ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) oluşumunu azalttığını göstermişlerdir [21]. Yıldız ve ark.'nın çalışmasında artmış ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24].

PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ortak noktası PKOS ve metabolik sendromun benzer özellikleridir. Bu çalışmalarda hastaların VKİ oranları, serum lipidleri, insülin direnci ve HOMA düzeyleri artmış bulunmuştur [25,26]. Bu metabolik durum kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile sonuçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da HOMA düzeyleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hasta sayısı PKOS grubunda fazla saptanmıştır. Orio ve ark.'nın yaptığı çalışmada PKOS hastalarında bulunan metabolik değişikliklerin tip 2 diyabet ile benzer olduğu gösterilmiştir [25]. Ravn ve ark.'nın çalışmasında PKOS hastalarında insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, dislipidemi ve protrombotik durumun diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir [26]. Bizim çalışmamızda da PKOS grubunda bozulmuş açlık glukozu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

PKOS'lu hastalar, yaş ve VKİ olarak eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek oranda subklinik vasküler patolojilere sahiptir. Bu PKOS'da daha hızlı ilerleyen aterosklerotik sürecin göstergesi olarak kabul edilmektedir [27]. Bizim çalışmamızda

yaş ve VKİ gibi faktörlerden bağımsız olarak ürik asit düzeyleri PKOS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. HOMA, VKİ, CRP, total kolesterol, LDL, trigliserit, Feriman Gallwey skoru ve siklus süresi ile pozitif anlamlı korelasyon HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur PKOS'un klinik göstergeleri olan Feriman Gallwey skoru ve siklus süresi artışı ürik asit düzeyleri ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, ürik asit ile PCOS arasında doğrudan bir ilişki olduğu görülmüştür. Aynı şekilde kardiyovasküler risk faktörlerinden olan insülin düzeyleri, HOMA, bozulmuş açlık glikozu, metabolik sendrom, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, CRP, HDL-kolesterol ile ürik asit arasında da bir ilişki olduğunu saptanmış, ürik asit ile PCOS'nun kliniği olan siklus süresi, Feriman Gallwey skoru, DHEAS, testosteron arasında ilişki görülmüştür. Tüm bu bulgular doğrultusunda kendisi kardiyovasküler hastalık için artmış risk taşıyan polikistik over sendromunda artmış ürik asit düzeylerinin bu riski daha da artıracağı kanaatindeyiz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
2. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p.377-84.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
4. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327: 157-62.
5. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries, a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
6. Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ, et al. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 36-40.
7. Cristine E, Berry MH, Joshua MH. Xanthine oxido reductase and cardiovascular disease, molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
8. Manzato E. Uric acid. An old actor for a new role. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 1-2.
9. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-25.
10. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
11. Wild RA. Hyperandrogenism, implications for cardiovascular disease In: Redmond GP, ed. 1995, *Androgenic Disorders*. New York: Raven Press; p.261-78.
12. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 78: 25-9.
13. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, UriolRivera MG, Escobar-Morreale HF. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl estradiol plus cyproteroneacetate versus metformin. *Hum Reprod* 2008; 23: 1594-601.
14. Anttila L, Rouru J, Penttilä T, Irjala K. Normal serum uric acid concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 2405-7.
15. Macut D, Bacevic M, Bozic-Antic I, et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: inter relationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int J Endocrinol* 2015. doi: 10.1155/2015/812610.
16. Gill SK. Cardiovascular risk factors and disease in women. *Med Clin North Am* 2015; 99: 535-52.
17. Johnson RJ, Lanaspas MA, Gaucher EA. Uric acid, a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome and cardiorenal disease: evolutionary considerations. *Semin Nephrol* 2011; 31: 394-9.
18. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34: 665-73.
19. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricemia, pathophysiology, clinical relevance, and the therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 444-52.
20. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
21. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
22. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleos Nucleot Nucl* 2008; 27: 967-78.
23. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: 1183-90.
24. Yildiz BS, Sahin A, Aladag NB, Yildiz M. Association of endogenous melatonin with uric acid and traditional cardiovascular risk factors in healthy young male. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 233-7.
25. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 39-51.
26. Ravn P. New paradigms in PCOS, impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Clinical approach. *Minerva Ginecol* 2015; 67: 217-23.
27. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 255-9.