



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA  
METFORMİN VE ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON  
ASETAT KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN BRAKİAL  
ARTERİN AKIM ARACILI DİLATASYONU ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Ferhat ÇELİK**

**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Murat YILMAZ**

**2010-KIRIKKALE**



**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI A.D.**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA  
METFORMİN VE ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON  
ASETAT KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN BRAKİAL  
ARTERİN AKIM ARACILI DİLATASYONU ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Ferhat ÇELİK**

**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç.Dr. Murat YILMAZ**

**2010-KIRIKKALE**

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Ferhat ÇELİK*

Çalışmanın Başlığı: Polikistik Over Sendromlu Olgularda Metformin ve Etinil Estradiol/Siproteron Asetat Kombinasyonu Tedavisinin Brakial Arterin Akım Aracılı Dilatasyonu Üzerine Etkileri

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/07/ 2010

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Jüri Başkanı

*Doç. Dr. Murat YILMAZ*

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye

*Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ*

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye

*Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar .....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Polikistik over sendromu .....	4
2.2.Metformin .....	24
2.3.Etinil estradiol .....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	38
3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteđi .....	38
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi .....	38
3.3. Antropometrik Ölçümler, Örneklerin Toplanması, Labaratuvar Analiz Yöntemleri ve Vasküler Değerlendirmeler .....	39
3.4. İstatistiksel Analizler.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	67
7. KAYNAKLAR .....	68

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Sefa GÜLİTER'e, Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye,

Tezimin tamamlanmasındaki büyük yardımlarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Murat YILMAZ'a,

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım ve hastane personeli arkadaşlarıma, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Meltem ÇELİK'e, oğlum Mehmet Akif ÇELİK'e,

Her şeyden öte, bütün hastalarımın teşekkür ederim.

*Dr. Ferhat ÇELİK*

**Temmuz 2010**

## KISALTMALAR

17 $\alpha$ -OHP	:	17 $\alpha$ hidroksi progesteron
ADP	:	Adiponektin
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
ASİ	:	Açlık Serum İnsülini
ATS	:	Ateroskleroz
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
CRP	:	C-Reaktif Protein
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	:	Dihidrotestesteron
DM	:	Diabetes Mellitus
EE/SA	:	Etinil estradiol/Siproteron asetat
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay
ESR	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMD	:	Akım aracılı dilatasyon
FSH	:	Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	:	Gonadotropin Releasing (Salgılatıcı) Hormon
HbA1c	:	Hemoglobin A1c (Glikolize)
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	:	İnsülin Direnci Homeostatik Modeli
ID	:	İnsülin Duyarlılığı
IL	:	İnterlökin
IR	:	İnsülin Direnci
K	:	Kolesterol
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	:	Lüteinizan Hormon
NO	:	Nitrik Oksit
NSAİİ	:	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi

OKS	:	Kombine Oral Kontraseptif
Ort	:	Ortalama
PAI-1	:	Plazminojen Aktivitör İnhibitör-1
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
SHBG	:	Seks Hormonu Bağlayan Globülin
SS	:	Standart Sapma
SYA	:	Serbest Yağ Asidi
T	:	Testesteron
TG	:	Plazma trigliserid
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
VCAM	:	Vasküler İnterselüler Adhezyon Molekülü
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** PKOS'a özgü over görünümü (A-Çizim; B-Ultrasonografi).
- Şekil 2.2.** Metforminin karaciğer üzerine etkileri
- Şekil 2.3.** Metforminin over üzerine etkileri.
- Şekil 2.4.** Metforminin endotel üzerine etkileri.
- Şekil 4.1.** PKOS ve kontrol grubunun tedavi öncesi FMD, HOMA-IR, apelin, adiponektin ve CRP düzeylerinin çubuk grafiği.
- Şekil 4.2.** Metformin tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin, CRP düzeylerinin çubuk grafiği.
- Şekil 4.3.** Etinil estradiol tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin, CRP düzeylerinin çubuk grafiği.
- Şekil 4.4.** Metformin+Etinil estradiol tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin ve CRP düzeylerinin çubuk grafiği.



## TABLÖLÖR

- Tablo 2.1.** Rotterdam konsensus toplantısı (2003) ve AES (2006) PKOS tanı kriterleri.
- Tablo 4.1.** PKOS ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırılması.
- Tablo 4.2.** PKOS grubundaki kadınların parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.
- Tablo 4.3.** Üç tedavi grubunun yaş ve diğer parametrelerinin tedavi öncesi düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.4.** Üç tedavi grubunun tedavinin üçüncü ayında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması.
- Tablo 4.5.** Metformin tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması.
- Tablo 4.6.** Etilnil estradiol tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması.
- Tablo 4.7.** Metformin+Etilnil Estradiol tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

## ÖZET

**Çelik F. Polikistik Over Sendromlu Olgularda Metformin ve Etinil Estradiol/Siproteron Asetat Kombinasyonu Tedavisinin Brakial Arterin Akım Aracılı Dilatasyonu Üzerine Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.**

Polikistik over sendromu (PKOS), polikistik overlerle birlikte amenore, oligomenore, hirsütizm, anovülasyon; akne ve erkek tipi saç dökülmesi gibi hiperandrojenemiye bağlı diğer belirti ve bulgulardan oluşan klinik bir durumdur. PKOS'ta altta yatan fizyopatolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu ileri sürülmektedir. PKOS'ta, fizyolojik ve inflamatuvar kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmanın amacı, PKOS olgularında brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) indeksi düzeyini; bu indeks ile insülin direnci, apelin, adiponektin, C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkileri; ve metformin ve etinil estradiol/siproteron asetat (EE/SA) kombinasyon tedavisinin brakial arter FMD indeksi, insülin direnci, apelin, adiponektin ve CRP'ye etkilerini belirlemektir.

Çalışmamıza katılan 18-45 yaş arasındaki 83 PKOS'lu kadında (28'i 3. ay vizitindeki değerlendirmelere gelmedi) ve 43 sağlıklı gönüllü kadında bazal FMD, insülin direnci [Homeostasis Model Assessment\_Insulin Resistance" (HOMA-IR)], apelin, adiponektin ve CRP değerlendirmeleri yapıldı. Bazal değerlendirmeden sonra, hastalar metformin (n=21), EE/SA (n=21) ve metformin+EE/SA (n=13) tedavi gruplarına ayrıldı ve bu tedavi rejimleri üç ay boyunca uygulandı. Bu üç tedavi rejiminin FMD, HOMA-IR, apelin, adiponektin ve CRP üzerine etkileri değerlendirildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS'lu olguların HOMA-IR (p=0.004) ve CRP (p<0.001) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek; adiponektin (p=0.007) ve apelin (p=0.001) düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. İki grubun FMD (p=0.231) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PKOS'lu olgularda adiponektin düzeyiyle, FMD (r=-0.312, p=0.004) ve HOMA-IR (r=-0.334, p=0.002) düzeyleri arasında zayıf negatif ilişki vardı. Apelin düzeyi ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. CRP (r=0.323, p=0.016) ve FMD (r=0.315, p=0.004) ile HOMA-IR arasında zayıf pozitif ilişki saptandı.

Metformin grubunun adiponektin ( $p=0.039$ ), EE/SA grubunun CRP ( $p<0.001$ ) ve metformin+EE/SA grubunun apelin ( $p=0.046$ ) düzeylerinde 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış vardı. Metformin tedavisi HOMA-IR düzeyini anlamlı derecede azalttı ( $p=0.050$ ). Üç tedavi grubunda da FMD değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu.

Bizim çalışmamızın bulgularını göz önüne aldığımızda sonuç olarak, PKOS'ta endotel disfonksiyonunu saptayamadık, bununla beraber özellikle yeni kardiyovasküler risk belirteçlerinde olumsuz yöndeki değişiklikler nedeniyle PKOS'ta kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini söyleyebiliriz. Metformin tedavisinin adiponektin düzeyini arttırması, bel çevresi ve insülin direncini azaltması nedeniyle PKOS'ta kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığını azaltabileceği, bunun yanında metformin+EE/SA tedavisinin PKOS'ta hem metabolik hem de kardiyovasküler hastalık açısından nötr etkiye sahip olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak daha güçlü bir veri elde edebilmek için geniş ölçekli ve uzun izlem süreli prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Polikistik over sendromu, akım aracılı dilatasyon, insülin direnci, apelin, adiponektin, C-reaktif protein.

## ABSTRACT

**Çelik F. Effects of Metformin and Ethynyl Estradiol/Ciproteron Acetate Combination on Flow Mediated Dilation of Brachial Artery in Cases with Polycystic Ovary Syndrome. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2010.**

Polycystic ovary syndrome (PKOS) is a clinical entity consisting of amenorrhea, oligomenorrhea, hirsutism, anovulation with polycystic ovaries; hyperandrogenemia-associated other signs and symptoms such as acne and androgenetic alopecia. Although physiopathological mechanisms underlying PKOS are not fully understood, it has been suggested that cardiovascular disease risk was increased in PKOS. There are few studies which have assessed physiological and inflammatory risk factors for cardiovascular disease in PKOS.

The aims of the study were to determine brachial artery flow mediated dilation (FMD) index level in PKOS; relationship between the index and insulin resistance, apelin, adiponectin and C-reactive protein (CRP); and impacts of metformin and ethynyl estradiol/ciproteron acetate combination on FMD of brachial artery, insulin resistance, apelin, adiponectin and CRP.

In 83 women with PKOS and healthy/volunteer 43 women aged 18-45 years, basal FMD, insulin resistance [Homeostasis Model Assessment\_Insulin Resistance” (HOMA-IR)], apelin, adiponectin and CRP levels were evaluated. After the basal evaluation, patients were divided into metformin (n=21), EE/SA (n=21) and metformin+EE/SA (n=13) treatment groups and these treatment regimens were administered for three months. We evaluated effects of the regimens on FMD, HOMA-IR, apelin, adiponectin and CRP.

Compared with control subjects, HOMA-IR ( $p=0.004$ ) and CRP ( $p<0.001$ ) levels were significantly higher; adiponectin ( $p=0.007$ ) and apelin ( $p=0.001$ ) levels were significantly lower in patients with PKOS. There was no significant difference between FMD values of PKOS and control groups ( $p=0.231$ ). In subjects with PKOS, there were weak negative correlations between adiponectin levels and FMD ( $r=-0.312$ ,  $p=0.004$ ) and HOMA-IR ( $r=-0.334$ ,  $p=0.002$ ). There was no correlation between levels of apelin and other parameters. CRP ( $r=0.323$ ,  $p=0.016$ ) and FMD ( $r=0.315$ ,  $p=0.004$ ) were weakly and positively correlated with HOMA-IR.

At the end of three months, there were statistically significant increases in adiponectin levels of metformin group ( $p=0.039$ ), CRP levels of EE/SA group ( $p<0.001$ ) and apelin levels of metformin+EE/SA group ( $p=0.046$ ). HOMA-IR levels decreased significantly in metformin group ( $p=0.050$ ). There were no significant changes by three treatment regimens in FMD values of three groups.

In conclusion, in deference to findings from our study, we couldn't detect endothelial dysfunction, nonetheless we can interpret cardiovascular disease risk in PKOS may increase due to adverse changes especially in new cardiovascular risk markers. We may suggest that metformin may reduce cardiovascular disease risk, because metformin treatment increase adiponectin levels and decrease waist circumference and insulin resistance; additionally metformin+EE/SA treatment may have neutral effects on both metabolic and cardiovascular disease in patients with PKOS. However, there is a need for large-scale and long-term follow-up, prospective, randomized, controlled studies, to gain powerful data.

**Key Words:** Polycystic ovary syndrome, flow mediated dilation, insulin resistance, apelin, adiponectin, C-reactive protein.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), USG incelemesinde overlerin polikistik görünümü, infertilite, obezite ve hiperandrojenemiye bağlı belirti ve bulgularla kendini gösteren klinik bir tablodur (1-3). Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artıran etkenler kümesi olarak bilinen metabolik sendromun prevalansı PKOS'ta artmıştır (4). Obezite, PKOS'u olan kadınların % 30-50'sinde; hiperinsülinemi, obezitesi olan kadınların % 80'inde; normal kilolu kadınların % 30-40'ında karşılaşılan durumlardır (5). PKOS'lu olgularda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu ileri sürülmektedir (6).

Kan akımındaki artışla birlikte damar duvarı stresine yanıt olarak ortaya çıkan vazodilatasyon, akım aracılı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılmaktadır. FMD endotel işlevinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (7). Endotel disfonksiyonun şiddeti arttıkça, kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (8). PKOS hastalarının endotelial fonksiyonları ile ilgili bulgular çelişkili olmakla birlikte (9,10), PKOS'lu olgulardaki FMD düzeyinin obezitenin kendisinden çok insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11,12). İnsülin direncinin, endotel işlev bozukluğu ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13,14). İnsülin direnci, aterosklerotik plak gelişiminin ilerlemesine neden olmaktadır (15). Apelin, antiaterojenik etkisi olan (16); koroner arter hastalığı yanında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı obezite (17) ve tip 2 DM (18) gibi durumlarda düzeyi azalan bir inflamatuvar belirteçtir. Adiponektin, endotelial işlev ve endotel üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen bir adipositokindir (19). Koroner arter hastalarının (20,21), tip 2 DM hastalarının serum adiponektin düzeyleri kontrollerden daha düşüktür (22-25) ve insülin direnci ile adiponektin düzeyi negatif ilişki göstermektedir (26). C-reaktif protein (CRP), vasküler endotel işlev bozukluğunun ve çevresindeki dokuların aterosklerotik sürece katılımının derecesini dolaylı olarak göstermektedir (27). PKOS'lu olgularda insülin direnci (28) ve CRP düzeyi (29-31) kontrollerden daha yüksek; apelin düzeyi sağlıklı kontrollerden farksız (32); ve adiponektin düzeyi (33) kontrollerden daha düşük olarak bulunmuştur.

Metforminin, tip 2 DM hastalarında FMD'de belirgin düzelme sağladığı (34), PKOS hastalarında hem endotel-bağımlı, hem de endotel-bağımsız vasküler yanıtları düzelttiği ileri sürülmektedir (35,36). Obez PKOS hastalarında uzun süreli olarak uygulanan metformin tedavisinin insülin direncinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığını gösterilmiştir (37). Fakat, üç aylık metformin tedavisinin insülin direncinde azalmaya neden olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (38) Metformin, tip 2 DM hastalarında apelin düzeyini yükseltmektedir (39). PKOS'lu olgularda metforminin apelin üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Metformin, adiponektin protein ekspresyonunu inhibe etmekte ve yağ hücrelerinden salgılanmasını azaltmaktadır (40). Metforminin farklı dozlarda uygulandığı PKOS hastaları ile yapılan çalışmalarda, metformin tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığı (41) veya değiştirmedeği gözlenmiştir (42,43). Metforminin PKOS'u olan olguların CRP düzeyine azaltıcı etkisini gösteren çalışmalar (44) yanında değişiklik yapmadığını bildiren çalışmalar da vardır (45,46).

PKOS'ta 35 µg etinil estradiol (EE)+ 2 mg siproteron asetat (SA) kombinasyonunun endotelial işlevler üzerine olumlu veya en azından nötral etkisi olduğu düşünülmektedir (47). PKOS'u olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada, EE ve SA içeren on iki aylık KOK tedavisinin insülin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (48). PKOS olgularında EE+SA tedavisinin apelin üzerine etkileri ile ilgili çalışma yoktur. Aşırı kilolu PKOS hastalarının adiponektin düzeylerinin PKOS'u olmayan kadınlardan farklı olmadığını saptayan bir çalışmada, KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat), adiponektin düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterilmiştir (43). PKOS'u olan 35 kadının katıldığı diğer bir çalışmada ise, KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat) adiponektin düzeylerini yükselttiği bulunmuştur (42). EE+SA kombinasyonunun PKOS hastalarında CRP düzeylerini arttırdığını (44,47) ve değiştirmedeğini bildiren çalışmalar vardır (49).

Metformin/EE+SA kombinasyonu, PKOS olgularında insülin direncini azaltmaktadır (50). Bu tedavi rejiminin, PKOS olgularında FMD, apelin, adiponektin ve CRP düzeyi üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı: 1) Polikistik Over Sendromlu olgularda brakial arter akım aracılı dilatasyon indexini saptamak.

2) Brakial arter akım aracılı dilatasyon indexi ile apelin, adiponektin, CRP arasında ilişki olup olmadığını saptamak.

3) Metformin ve Etinil Estradiol tedavisi ile brakial arter akım aracılı dilatasyon indexi, apelin, adiponektin ve CRP'ye etkilerini belirlemek.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Polikistik over sendromu**

#### **2.1.1. Tanım ve Tarihçe**

Polikistik over sendromu (PKOS); asemptomatik olgularda USG incelemesinde overlerin polikistik görünümü, semptomatik olgularda infertilite, obezite ve hiperandrojenemiye bağlı belirti ve bulgularla kendini gösteren bir klinik tablodur. Tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, disfonksiyonel uterin kanama ve endometrial karsinoma gibi endokrin, metabolik ve jinekolojik etkileri vardır.

PKOS olguları 1721 yılına ait bir İtalyan kaynağında şöyle tanımlanmaktadır: “Genç yaşta evlenmiş köy kökenli, oldukça kilolu ve infertil, her iki overi normalden büyük kadınlar.” (51). On dokuzuncu yüzyıla ait bir Fransız kaynağı, overlerde sklerokistik değişiklikler olan kadınlardan söz etmektedir (52). PKOS, modern tıp alanına ilk kez Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında yapılan bir çalışmayla girmiştir. Bu klinik tablo, Stein ve Leventhal tarafından, hirsütizm, obezite, polikistik over (PKO) ve amenore birlikteliği olan yedi olgudan oluşan bir seride gösterilmiştir. Bu olgularda kama biçimli (wedge) over rezeksiyonuyla ovulatuvar siklusun yeniden sağlandığı gösterilmiştir (53). Bu nedenle, bu sendrom tarihi değeri olan “Stein-Leventhal sendromu” adıyla da anılmaktadır. Stein (1948), 75 kadının her iki overine kama rezeksiyonu uyguladığı çalışmasında, bu kadınların yaklaşık % 90’ının menstrual döngülerinin başladığı ya da düzene girdiğini bildirmiştir (54).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (55). Toplumdaki prevalansı değerlendirilirken sık olarak kullanılan tanımlamalar açısından dikkatli olunmalıdır. Ultrasonografik PKO bulgusunun PKOS ile karıştırılmaması önemlidir. Herhangi bir klinik sendrom tanısı konulmasa bile PKO saptanabilir. Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO saptanma sıklığı % 8-25 arasında değişmektedir (56). Bu kadınların % 10’unda PKOS tanısı koyduracak diğer belirtiler vardır (57). PKOS’ta, PKO’ya amenore, oligomenore, hirsütizm,

anovülasyon; akne ve erkek tipi saç dökülmesi gibi hiperandrojenemiye bağlı diğer belirtiler eşlik etmektedir (58). PKOS'un, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tahmin edilen prevalansı % 6.6'dır (59).

### 2.1.3. Tanı

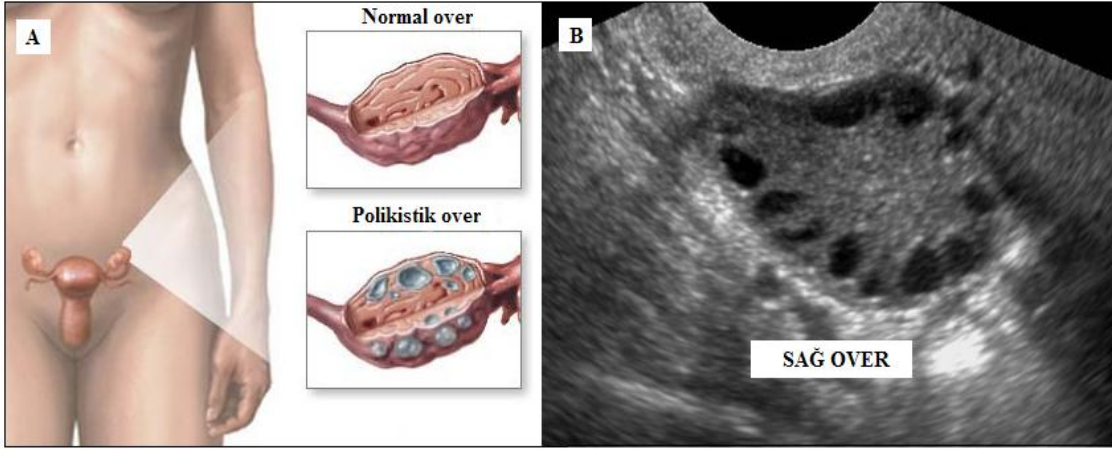
Stein ve Leventhal (1935), abdominal insizyonla peritona hava verildikten sonra uygulanan pnömoröntgenografi ve lipiodol enjeksiyonu ile PKOS tanısı koymaya çalışmışlardır (60). Ancak, bu yöntemler popülerite kazanmamıştır. Laparotomi ve kama rezeksiyon, uzun süre boyunca tanı ve tedavide kullanılan temel yöntemlerdir (61). 1958'de bilateral PKO'leri olan kadınların idrarında Luteinizan hormon düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (62). 1970 ve 1980'lerde, LH ve testosteronun serum konsantrasyonlarının yüksek saptanmasının tanı için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (63). Örneğin, Yen (1980), "gerçek PKOS"ta gonadotropin ve androjen salgılanmasında tipik anormallikler olduğunu ileri sürmüştür. Tanı kriterlerinin geliştirilmesi sırasında çok sayıda ölçüt değişimi olmuştur.

Yaklaşık 30 yıl kadar önce PKOS, yüksek serum androjen düzeyine işaret olabilecek klinik ve/ veya biyokimyasal kanıtların varlığı ve kronik anovülasyon (altta yatan hipofizer veya adrenal bozuklukların dışlanması gerekir) ile karakterize klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (64). Son yıllarda, yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin (USG) overlerin görüntülenmesini kolaylaştırmasıyla, bu sendromun bir spektrum içinde değerlendirilmesi gereken klinik ve biyokimyasal özelliklere sahip, heterojen bir durum olduğu ortaya koyulmuştur (65). Ultrasonografik PKO görüntüsü sağlıklı kadınlarda da saptanabildiği için tanı açısından karakteristik değildir (66). Anovuluar siklusları olan, fakat hirsütizm ya da aknesi olmayan olgular yanında; hirsütizmle birlikte siklusları ovuluar seyreden kadınlar da vardır (65). Bu bağlamda, PKOS, polikistik overler ile anovülasyon belirtileri (östrojen yüksekliğine bağlı amenore, düzensiz menstrual sikluslar) ve/ veya hiperandrojenizm belirtileri (hirsütizm, akne, androjenik alopesi) gözlenen; klinik özellikleri açısından bir spektrum içinde değerlendirilmesi gereken klinik bir tablodur (65). PKOS tanımını gözden geçirmek amacıyla Rotterdam'da 2003 yılında yapılan konsensus toplantısında, Tablo 2.1'de sıralanan üç kriterden en az ikisinin saptanmasının PKOS tanısı için yeterli olduğu kabul edilmiştir (67). 2006

yılında “Androgen Excess Society” (AES) tarafından kanıta dayalı üç tanı kriteri belirlenmiştir. PKOS tanısı koymak için bu üç tanı kriterinin de karşılanması gerekmektedir (68) (**Tablo 2.1**).

**Tablo 2.1.** Rotterdam konsensus toplantısı (2003) ve AES (2006) PKOS tanı kriterleri.

Rotterdam Kriterleri (2003)	AES Kriterleri (2006)
1-Oligo- veya anovülasyon*	1-Hirşutizm ve/ veya hiperandrojenemi
2-Androjen fazlalığını gösteren klinik veya biyokimyasal kanıtlar*	2-Oligo-, anovülasyon ve/ veya polikistik overler
3-Polikistik overler *Diğer nedenler ekarte edilmelidir	3-Diğer hiperandrojenemi yapan durumların dışlanması



**Şekil 2.1.** PKOS'a özgü over görünümü (A-Çizim; B-Ultrasonografi).

#### 2.1.4. Klinik Bulgular ve Laboratuvar

PKOS, çok çeşitli görünümler sergileyen heterojen klinik bir durumdur. Klinik bulguların, daha ağır biyokimyasal bozuklukları olan kadınlarda gözlenmesi olasıdır (69). Kadınların çoğunda, bir veya iki klinik bulgu saptanabilmektedir. Bazı kadınlarda anovülasyona hiperandrojenemi bulguları eşlik etmezken, bazılarında ağır androjenik belirtiler olsa bile ovülasyon gözlenebilmektedir (3).

### **Menstrual döngü bozuklukları**

PKOS'ta ortaya çıkan menstrual bozukluklar, oligomenore, amenore ve süresi değişkenlik gösteren menstrual kanama şeklindedir. Oligoovülasyon ve anovülasyon, menstrual döngülerin sıklığına dayanarak- oligomenore ve amenore varlığına göre klinik olarak değerlendirilir. Oligomenore, yılda sekiz ya da daha az sayıda menstrual döngünün olması biçiminde tanımlanır. Amenorede ise menstrual döngü yoktur. Oligo-anovülasyonun PKOS tanısı koyulan kadınlardaki tahmin edilen prevalansı % 60-85 arasındayken, genel popülasyonda yaklaşık % 4'tür (2,70). Oligomenore bulgusu olan kadınların yaklaşık % 90'ında ve amenore bulgusu olanların % 30'unda ultrasonografik değerlendirme sırasında PKO saptanmaktadır (57,71).

### **Hirsutizm, akne ve alopesi**

PKOS'da hirsutizm % 70 oranında görülür. Yüz ve bedende kıllanma artışı en sık gözlenen belirtidir ve bu kadınların % 92'sinin USG'sinde PKO saptanır (57). Hiperandrojenemiyle birlikte, kıl foliküllerinde genetik olarak artmış androjen duyarlılığı vardır. Obez kadınlarda bu bulgular daha sık görülür. PKOS'lu hastaların % 30'unda kistik akne, % 10'unda alopesi görülmektedir. Virilizasyon PKOS'da nadir görülmektedir. Virilizasyon varlığında ovaryan veya adrenal neoplazmlar, hipertekozis, konjenital adrenal hiperlazi (KAH) veya eksojen androjen alımı düşünülmelidir (72,73).

### **Overlerin ultrasonografik görünümü**

PKO'ler USG'de, stroma dokusunun artması nedeniyle over hacminde artış ve her iki overde de inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12 yada daha fazla sayıda folikül varlığı ile karakterizedir (57,1) (**Şekil 2.1**). Oral kontraseptif tedavisi alan kadınların overlerinden sadece birinin bu ölçütleri karşılaması yeterlidir. PKOS tanısı konulan kadınların % 70-100'ü bu ölçütleri karşılamaktadır (70).

#### **2.1.5. Etyopatogenez**

PKOS'un etyolojisi oldukça karmaşıktır. Klinik ve biyokimyasal özelliklerin heterojenliği, bu sendromun çok sayıda etyolojik faktörün ortak bir manifestasyonu olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. PKOS, genetik olarak belirlenmiş ve aşırı

androjen üretimi ile karakterize bir over işlev bozukluğu olabilir. Heterojenite, bu bozukluğun diğer genler ve çevre ile etkileşimine dayanarak açıklanabilir (65).

### **Polikistik over sendromunun gelişimsel orijini**

Polikistik overlerin pubertenin başlangıcından önce de gözlenmesi, bu sendromun over morfolojisinin programlanması ve gelişiminin oldukça erken dönemlerdeki işlev bozukluğuna bağlı olduğunu- hatta over gelişimi ve oogenezinin gerçekleştiği in utero dönemde geliştiğini düşündürmektedir (74). Rhesus maymunları ile yapılan çalışmalarda, eksojen androjenlerin maternal dolaşımdaki yüksek düzeylerinin, adolesan dönemde PKOS'un birçok özelliğini taşıyan bir tabloya neden olduğu gösterilmiştir (75). Bu gözlemler, fetal hipotalamus-hipofiz-over aksının yüksek düzeylerde androjenle karşı karşıya kalmasının, PKOS'ta gözlenen fertilizasyon ve metabolizma ile ilgili sorunları başlattığını düşündürmektedir (65). Fetüsün karşı karşıya kaldığı yüksek androjen düzeylerinin kaynağının anne olması pek olası görünmemektedir. Çünkü, fetüs plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan bağlayıcı proteinler ve plasentanın yüksek aromataz aktivitesi ile maternal kaynaklı androjenden korunmaktadır. Gebelik sırasında androjen salgılayan tümör varlığında bile virilizasyon çok nadir gözlenen bir durumdur (76). Bu bağlamda, aşırı androjen fetal over kaynaklı gibi görünmektedir. İlginç bir şekilde, LH hipersekresyonu ve polikistik overler, 21 hidroksilaz eksikliği öyküsü olan kadınlarda sık olarak gözlenmektedir (77). Bu bulgu, prenatal veya postnatal androjen aşırı salınımı (adrenal kaynaklı) ile karşı karşıya kalmanın hipotalamus, hipofiz, over akslarındaki karakteristik değişiklikleri ortaya çıkardığı varsayımını desteklemektedir. Çoğu PKOS olgusunda adrenal androjenlerin katkısı görece küçüktür (en azından erişkinlerde). Bu açıdan bakıldığında, sürecin overlerde başladığını düşünmek gerekmektedir. Fetal overlerin steroid üretimi açısından aktif olmadığı düşünülmektedir. Ancak overler polikistik over gelişimini ve belirgin miktarda androjen salgısını sağlayacak şekilde genetik olarak programlanmış olabilirler. Polikistik overlerin morfojik özelliklerinin prepubertal çocuklarda da gözlenmesi PKOS'un doğal öyküsünün gerçekten de çocuklukta veya in utero dönemde başladığını düşündürmektedir (78).

PKOS belirtileri adolesan dönemde başlamaktadır. Menstrual bozuklukları veya hirsütizmi olan ergenlerde polikistik overlerin sık olarak gözlenmesi şaşırtıcı değildir. PKOS'un klinik ve endokrin özelliklerinin tam olarak ortaya çıkışı gonadotropinlerin overyan steroidogenez üzerine etkilerinin belirginleştiği normal ergenlik sırasında hipotalamus, hipofiz over aksındaki maturasyonel değişikliklere bağlıdır. LH salgısındaki normal gelişimsel değişikliklerin polikistik overleri olan adolesan kızlardaki androjen aşırı salgılanmasını neden olması beklenebilir. Serum LH düzeylerindeki yükseklik soruna eşlik edebilir ve LH salgısındaki anormal paternler gerçekten de PKOS belirtileri olan ergen kızlarda gözlenmektedir (79).

PKOS'un adolesan dönemde ortaya çıkışı, beden yağ dağılımındaki değişikliklerle yakından ilişkili metabolik süreçlerden de etkileniyor olabilir. Normal puberte ve adolesan dönem boyunca açlık serum insülin konsantrasyonlarında belli bir düzeyde artış olduğu gözlenmiştir (80). Bu artışa SHBG'deki resiprokal düşme eşlik etmektedir. Seks hormon bağlayıcı globulin seks steroidlerinin etkisini artıran bir proteindir. Ek olarak, insülinin overdeki stereodiogenez üzerine doğrudan gonadotropik etkisi vardır (81). Bu fenomen, beslenme durumunun üreme sistemi üzerine olan etkileriyle ilişkili bir mekanizma olarak kabul edilebilir. Polikistik overleri olan kızlarda puberte esnasında gözlenen fizyolojik hiperinsülinemi, overyan hiperandrojenemi ve anovülasyonun oluşumunu etkileyebilir. Genetik yatkınlığa, aşırı kilo alımına veya bunların her ikisine birden bağlı olabilecek yüksek insülin düzeylerinin potansiyel istenmeyen etkilerin belirgin bir şekilde ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'un klinik özelliklerine sahip obez adolesan kızlarla yapılan bir çalışmada ağırlık açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre insülin salgılarında artış, insülin duyarlılıklarında azalma olduğu gösterilmiştir (82).

### **Polikistik overin genetik temeli**

PKOS'un etiyolojisinde genetik bileşenin önemiyle ilişkili güçlü kanıtlar vardır. PKOS olgularında ailesel kümelenme gözlenmektedir. Ek olarak etkilenen kardeşlerde hem hiperandrojenemi, hem de hiperinsülineminin kalıtıldığına dair kanıtlar vardır. PKOS'un kalıtım biçimi tam olarak aydınlatılamamıştır. Otozomal dominant bir mekanizmayla kalıtılıyor olabilir. Ancak oligogenik veya poligenik bir geçiş olması

mümkündür. Yine de tek bir genin majör etkisinin herhangi bir ailede fenotipi etkileyebileceği akla uygun görünmektedir. Androjen biyosentezinde rol alan insülinin salgılanması ve etkisine aracılık eden ve gonadotropinden bağımsız olarak overyan folikül gelişiminin aşamalarında etkili olan genler aday genler olarak düşünülmektedir (65).

### **Hiperandrojenizm**

Over kaynaklı hiperandrojenizm PKOS'un en önemli özelliğidir. PKOS ile ilgili invitro çalışmalar teka hücrelerinde androjen biyosentezinin ve birkaç steroidogenik enzimin ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bu enzimler sitokrom p450 kolesterol yan zincir kesme enzimi 17 Alfa hidroksilaz/17 20 Liaz (p450 c17) ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenazdır (83).

PKOS'ta adrenal hiperandrojenizmin prevalansı % 25 ile 60 arasındadır (84). Erken prenatal dönemde testosteron uygulanan dişi maymunlarda gözlenen adrenal hiperandrojenizm büyük olasılıkla erişkinlikte zona retikularisteki artmış 17- $\alpha$  hidroksilaz/17,20 Liaz aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bazal ve ACTH ile stimüle edilen kortizol düzeyleri prenatal olarak testosteron uygulanmış maymun ve koyunlarda normal sınırlardadır. Ek olarak prenatal dönemde testosteron uygulanan koyunlarda fetal adrenal ağırlıkta oransal bir artış gösterilmiştir (83).

## **2.1.6. PKOS'ta Uzun Süreli Sağlık Riskleri**

### **Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıkların gelişimini artıran metabolik kaynaklı risk faktörleri kümesidir. Tipik olarak, insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon dan oluşmaktadır(4).

PKOS'u olan kadınlarda metabolik sendrom prevalansı artmıştır. Abdominal obezite varlığı ile insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 DM, kronik inflamasyon ve hiperandrojenemiye genetik yatkınlığın etkileşimi metabolik sendromun ortaya çıkmasına neden olur (83).

Obezite ve insülin direnci, PKOS'un en sık karşılaşılan iki metabolik sonucudur. Obezite, PKOS'u olan kadınların % 30-50'sinde vardır. Hiperinsülinemi ise, obezitesi olan kadınların % 80'inde; normal kilolu kadınların % 30-40'ında bulunur (5). PKOS'lu

kadınlarda beden yağ dağılımı bel/kalça oranında artış ile kendini gösterir (85). Dislipidemi, PKOS'ta en sık gözlenen metabolik anormalliktir. Prevalansı % 70'lere ulaşmaktadır (86). Hipertansiyon ile PKOS arasında ilişki olup olmadığına dair bulgular çelişkilidir. Hipertansiyon PKOS'u olan genç kadınlarda sık değildir. Ama prevalansı perimenopozal dönemde artmaktadır (6). Bazı çalışmalarda, PKOS'u olan kadınlarda hipertansiyon prevalansının kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87,88). PKOS'u olan aşırı kilolu kadınların yaş ve ağırlık açısından eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hipertansiyon açısından fark gözlenmemiştir (12). Ayrıca, PKOS'u olan olgularda belirgin mikroalbuminüri olduğu da gösterilmiştir (89).

### **İnflamasyon**

Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğunun anlaşılması ile birlikte (90) yüksek duyarlılıklı CRP gibi birçok inflamatuvar plazma belirteci kardiyovasküler hastalık riskinin yordanması için potansiyel araçlar olarak tanımlanmıştır (91). CRP, interlökin-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilmektedir. Bununla beraber CRP koroner arterlerde düz kas hücrelerinde de üretilmektedir. Hastalıklı damarlarda daha yüksek düzeylerde üretilmektedir (92,93). Normal sınırlar arasında olsa da CRP düzeyindeki orta şiddetteki artış kardiyovasküler olay riskinin belirlenmesi açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (94). CRP düzeylerinin 1 mg/L düşük olması, 1-3 mg/L arasında olması ve 3 mg/L yüksek olması, sırasıyla düşük, orta ve yüksek risk gruplarını tanımlamaktadır (95). Ayrıca, düşük dereceli inflamasyon ile insülin direnci sendromları (96,29) ve Tip 2 DM yüksek riski arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (97,98). Hem obezite, hem de santral yağlanma, düşük dereceli kronik inflamasyon ile yakından ilişkilidir (99,100).

Yüksek CRP düzeyi aterosklerotik hastalık oluşumunun bir belirteci olup olmadığı veya bu proteinin kendisinin inflamasyon ve aterosklerozisin başlaması ve ilerleyişini katılıp katılmadığı soruları tam olarak aydınlatılamamıştır (90,101). CRP, hücre adezyon molekülü üretimini uyarmaktadır (90,102). İnsan CRP ekspresyonu yapabilen CRP-transgenik farelerde arter hasarının intravasküler trombozu doğrudan artırdığı gösterilmiştir (103).

Normal kilolu ve obez PKOS hastalarında CRP konsantrasyonlarının, BKİ açısından eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (29-31). Diğer bir çalışmada, BKİ>25 kg/m<sup>2</sup> olan PKOS'lu kadınlarda gözlenen CRP düzeyinin,



karşılaştırıldıkları uygun BKİ'ye sahip kontrollerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, normal kilolu PKOS hastaları ile normal kilolu sağlıklı kadınların CRP düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (104).

### **2.1.7. PKOS'un Metabolik Özellikleri**

#### **İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus**

PKOS'u olan kadınların bazal ve glikozla stimülasyon sonrasındaki insülin düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum, insülin direnci varlığını düşündürmektedir (105). İnsülin aracılı glikoz tüketimi ile ilgili çalışmalar PKOS'u olan kadınlarda tip 2 DM'si olan hastalardakine benzer oranlarda (yaklaşık % 35-40) periferik insülin direnci olduğunu göstermiştir (5).

PKOS'u olan kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin direncinin ortaya çıkışı obeziteden bağımsızdır (106,107). Obezite ve artmış viseral yağ kitlesi (artmış bel kalça oranı) insülin direnci için bağımsız risk faktörleridir. Bu parametrelerin varlığı, PKOS'ta insülin direncini olumsuz yönde etkilemektedir (85,108,109). PKOS'taki insülin direnci, artmış viseral yağ ve serbest yağ asidi yüksek düzeylerinin bir sonucu olabilir. PKOS'u olan kadınların yaklaşık %50'si obezdir (71) ve bu kadınların çoğunda viseral yağ miktarı artmıştır (110). Viseral yağ, yüksek lipolitik aktiviteye sahiptir (111) ve viseral yağdan serbest yağ asidi serbestleşmesindeki artışın karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır (112).

Kronik düşük dereceli inflamasyonun, insülin direnci ve tip 2 DM'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (113). Günümüzde, adipoz dokunun, çeşitli hormon ve sitokinler salgılayan endokrin bir organ olduğu kabul edilmektedir. Bu sitokinlerin bazıları, metabolik, hemodinamik ve hemostatik anormalliklerden kısmen sorumludur. Obezite ile dolaşımdaki CRP, TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sitokinlerin bazıları kardiovasküler hastalıklar için de yordayıcı özelliklere sahiptir (96). Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları, PKOS'u olan kadınlarda serum CRP konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (29). Diğer çalışmaların sonuçları da söz edilen çalışmaların bulgularıyla uyumludur (114,96). Ek olarak, PKOS'u olan hastaların birinci derece akrabalarının "Homeostasis Model Assessment-

Insulin Resistance” (HOMA-IR) düzeylerinin, kontrol grubunun birinci derece akrabalarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (115).

Polikistik over sendromu hastaları erken yaşta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM açısından artmış risk taşımaktadırlar (116,117). Normal kilolu ve obez olan PKOS’lu kadın hastaların % 31–35’inde bozulmuş glikoz toleransı saptanmaktadır. % 7.5-10’unda ise dördüncü dekattan önce DM gelişmektedir (118,119). Bu prevalans oranları farklı popülasyonlarda ve etnik gruplarda benzerdir. Bu açıdan bakıldığında, PKOS’un etnik köken veya ırka göre glukoz toleransı için daha önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (118,119).

Birleşik Devletler’de yürütülen prospektif klinik çalışmalar, PKOS’u olan kadınlarda bozulmuş glikoz toleransı prevalansının % 31-35 ve Tip 2 DM prevalansının % 7.5-10 olduğunu göstermiştir (118,119). Genç ve üreme çağındaki kadınlarda beklenen Tip 2 DM prevalansının % 0.7 olduğu düşünüldüğünde yukarıda söz edilen prevalans değerlerinin ne kadar yüksek olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Birleşik Devletler ve Avustralya’da yapılan çalışmalarda, PKOS’u olan kadınlarda bozulmuş glikoz toleransından DM’ye ilerleyiş hızının 5-10 kat artmış olduğu gösterilmiştir (118,120). Birleşik Devletler’de yapılan kontrollü bir çalışmada PKOS’u olan kadınlarda, normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına yıllık dönüşüm hızının % 16 olduğu bildirilmiştir (121).

PKOS’ta bozulmuş glukoz toleransının yüksek prevalansı sadece insülin direnci ile açıklanamamaktadır. İnsülin salgılanması ve etkisindeki defektler bozulmuş glikoz toleransının olası nedenleridir (122). PKOS’tan insülin salgılanmasındaki değişiklikler (116,123) genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir. Çünkü, birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan PKOS’lu kadınlarda bozulmuş glikoz toleransının daha belirgin olduğu gözlenmektedir (118,119).

### **İnsülin ve İnsülin Reseptörü**

İnsülin, pankreastaki langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan polipeptid bir hormondur. İnsan insülin geni kromozom 11’de lokalize olmuştur ve preproinsülin olarak kodlanmıştır. Preproinsülin, insülinin prekürsörüdür. Preproinsülin, proteolitik olarak proinsüline dönüşür. Proinsülin A, B zincirleri ve C peptitten oluşmaktadır. C peptit bileşeni, endopeptidaz aktivitesiyle proinsülininden ayrıldıktan

sonra insülin oluşur. İnsülin, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının regülasyonunda önemli bir rol oynar. İnsülin etkisi için klasik hedef organlar, kas, yağ dokusu ve karaciğerdir. Glukoz homeostazisinde insülinin etkisi glukozun kaslarda ve yağ dokusundaki geri alımının depolanmasının ve kullanılmasının uyarılmasıdır. Karaciğerde ise glikojen depolanmasını artırır. Glikonegezis ve glikojenolizisi inhibe eder (124,125).

İnsülin reseptörleri, tüm over bileşenlerinde (granüloza, tekal ve stromal dokular) yaygın bir şekilde bulunmaktadır (126).

### **Androjenler ve İnsülin Direnci**

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin overlerde steroidegenezisi etkileyerek doğrudan SHBG'nin hepatik üretimini azalttığı ve dolaylı yoldan hiperandrojenizme neden olduğu gösterilmiştir (127,117,125).

Androjenler, hafif şiddette insülin direncine neden olabilir (128). PKOS'taki ılımlı hiperandrojenizimin insülin direnci ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. PKOS'ta insülin direncinin oluşması için ek faktörlere gereklidir. Çünkü, androjen düzeylerinin baskılanması insülin duyarlılığının normalleşmesini sağlamamaktadır (129,130). Ayrıca, eksojen androjen uygulaması, PKOS'ta görülen şiddette insülin direncine neden olmaz (131).

### **PKOS'ta Obezite**

Obezite, PKOS'u olan kadınların % 30-50'sinde gözlenmektedir (5). PKOS'ta gözlenen obezite genellikle artan bel kalça oranıyla ortaya çıkan erkek tipi obezitedir (110). Bel kalça oranındaki artış, beden kitle indeksinden bağımsız olarak diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (132). Ek olarak, PKOS'u olan kadınlardaki hiperinsülinemi abdominal yağlanmada artışla ilişkilidir. Abdominal yağ dokusu, yüksek lipolitik aktiviteye sahiptir. Yüksek lipolitik aktivite serbest yağ asitlerinin serbestleşerek dolaşıma geçişini hızlandırır (133). İskelet kasındaki insülin aracılı glikoz tüketimi azalmakta ve hepatik metabolizma değişime uğramaktadır (134,135).

## **2.1.8. PKOS ve Kardiyovasküler Risk Belirteçleri**

PKOS'unda kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından çelişkili bulgular vardır. Postmenopozal kadınlardaki histopatolojik kanıtlar, PKOS hastalarının iskemik kalp

hastalığı gelişimi açısından 7 kat yüksek risk taşıdığını göstermiştir (6). Ayrıca, hiperandrojenik kadınlarda kardiyak kateterizasyon prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PKOS'u olan kadınlarda yapılan karotid ultrasonografi incelemesinde; intimamedia kalınlığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (136). Diğer yandan iki retrospektif kohort çalışmanın sonuçları, PKOS ve birkaç kardiyovasküler risk faktörü öyküsü olan kadınların yaş açısından eşleştirilmiş kontrollere göre koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite açısından fark olmadığını göstermiştir (137,88). Ek olarak, PKOS'u olan kadınların birinci derece akrabalarında da PKOS hastalarında olduğu gibi KVH risk artışı olduğu saptanmıştır (115).

### **PKOS ve adipositokinler**

Yağ dokusu çeşitli biyoaktif peptitler ve adipokinler salgılayarak vücut metabolizmasında lokal ve sistemik düzeyde etkiler oluşturan aktif endokrin bir organdır (138). Bu endokrin organ tarafından salgılanan bazı adipokin/sitokinler kardiyovasküler hastalık risklerinin belirlenmesinde kullanılmaya adaydır.

### **Apelin**

Apelin O'Dowd ve arkadaşları tarafından tanımlanan orphan reseptörü APJ nin endojen bir ligandı olarak bilinmektedir. Apelini, apelin-13, apelin-17, apelin-36 olarak bilinen ve 77-aminoasitli preproapelin prekürsöründen oluşturulan çeşitli moleküler formları vardır. APJ resptörü ve apelini kodlayan mRNA'nın hem insanların hem de ratların merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunması, apelinin santral düzenleyici yollarda bir rolü olduğunu düşündürmektedir (139-143). Yağ dokusu, akciğerler, kalp ve meme bezlerinde APJ ve apelin ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (139,144-146,140,142,143). Apelin aynı zamanda çeşitli organlardaki küçük arterlerin endotel hücrelerinde de vardır (147). Apelin sıvı dengesi (144,145,140,147,148,143), besin alımının regülasyonu (148,149) ve anjiogenezis (150) gibi birçok fizyolojik işlevde rol almaktadır. Ayrıca, apelinin hem sistolik hemde diastolik kan basıncını azaltan hipotansif özellikleri (140,147,151) ve kalp hızını (141,152) artırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Apelinin potent pozitif inotropik etkisi rat kalbinde hem invitro (153) hem de invivo olarak gösterilmiştir (154). Ek olarak apelin ve APJ insandaki kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir (151,155). Apelinin plazma konsantrasyonu kardiyak işlevleri korunmuş parankimal akciğer hastalığı olan

bireylerde düşüktür (156). İnsülin adipozitlerdeki apelin üretimini arttırmaktadır. Adipozitlerdeki apelin ekspresyonu açlıkla ihibe olmakta ve beslenme sonrasında düzenlenmektedir (157). İlginç bir şekilde Sörhede Winzell ve arkadaşları (158) apelin-36'nın glikozla stimüle insülin sekresyonunu azatlığını göstermişlerdir (farelerde invivo ve invitro). Ayrıca izole fare adacık hücrelerinde APJ reseptör nRNA ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (158). İnsanlarda ve farelerde plazma insülini ve apelin arasında pozitif korelasyon vardır (157,159). Apelinin bazal ve glikoz sonrası 2. saatteki plazma düzeyleri Tip-2 DM'si olan bireylerde ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda artmaktadır (18). Obez ve hiperinsülinemik farelerde plazma apelinini yükselmektedir (157). Diğer yandan Erdem ve arkadaşları (160), Zang ve arkadaşları (161) Tip-2 DM hastalarında dolaşımdaki apelin düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Şaşırtıcı bir şekilde Dray ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda (162) apelinin yağ ve kas hücrelerinde glikoz tüketimini arttırarak plazma glikozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Hep birlikte düşünüldüğünde apelinin, insülin ve glikoz düzeylerinin düzenlenmesinde bir rolü olabilir.

Zang ve arkadaşları (161) ve Erdem ve arkadaşları (160) tarafından yapılan iki çalışmada yeni tanı almış ve tedavi altında olmayan Tip-2 DM hastalarının apelin düzeylerinin sağlıklı kontrollerin apelin düzeylerinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Li ve arkadaşlarının tedavi altında olan Tip-2 DM olgularının katılımı ile yaptığı çalışmada ise karışık sonuçlar elde edilmiştir (18). Boucher ve arkadaşları (157), yağ dokusundan apelin sentez ve salgılanmasının insülin tarafından arttırılabildiğini bildirmişlerdir. Dray ve arkadaşları ise (162) apelinin AMP kinazın endokrin bir düzenleyicisi olduğunu ve yağ dokusu ile iskelet kası arasındaki iletişimi güçlendirdiğini ileri sürmüşlerdir. Sonuçta, apelin insülin tarafından yağ dokusunda üretimi arttırılarak glikoz metabolizması üzerine bağımsız bir etki gösteriyor olabilir.

## **Adiponektin**

Adiponektin, “N-terminal sinyal sekansı” (16 aa), “variable domain” (24aa), “kollajen domain” (70aa) ve “globular domain”den (138aa) oluşan 30 kDa ağırlığında 244 aa’lik protein yapıda bir hormondur. AdipoQ, Acrp30, GP28 olarak da adlandırılan adiponektin, adipositler tarafından üretilir (163). Adiponektin reseptörleri, 7 proteinli transmembran yerleşimli AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleridir. AdipoR1 iskelet kasında, AdipoR2 ise karaciğerde baskındır (163,164). Adiponektinin metabolik, immünolojik, vasküler sistemlerde; antiinflamatuvar, antioksidatif, antiproliferatif, antitümöral etkileri vardır.

### Adiponektinin etkileri (24,164):

- 
- İskelet kası ve karaciğerde glukoz-lipid metabolizmasını düzenleme
  - Serbest yağ asidi (SYA) oksidasyonunu artırma, plazma trigliserit (TG) düzeyini azaltma
  - İnsülin duyarlılığını artırma
  - Hepatik glukoneogenezi baskılama, plazma glukoz düzeyini azaltma
  - Endotelial nitrik oksit (NO) salınımını artırma
  - Makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını baskılama
  - Kan damarlarını aterosklerozdan koruma (bu etkisini düz kas hücresine monosit adhezyonu, makrofaj transformasyonu, proliferasyonu ve migrasyonunu azaltarak gösterir.)
- 

İnsanlarda ve rodentlerde düşük adiponektin düzeyleri ile dislipidemi, ateroskleroz, glukoz intoleransı, insülin direnci ve obezite arasında ilişki olduğu bulunmuştur (165,166). Ek olarak, düşük adiponektin düzeyleri ile endometrium, kolon, prostat ve meme kanserlei arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (167).

Adiponektin, ateroskerozu geriletan antiinflamatuvar bir sitokindir. Antiinflamatuvar etkisini hücre içi adenil siklaz ve protein kinaz enzimlerini aktive ederek nükleer transkriptör faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B)’nin TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmasını engelleyerek gösterir. Böylece E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 sentezini azaltır. Damar

duvarını koruyarak koroner arter hastalığı riskinde azalma sağlar (25). Adiponektin, erkeklerde kadınlardan, obezite, Tip 2 DM ve koroner arter hastalığında da sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir (22-25).

PKOS'lu olgularda adiponektin düzeyi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda serum adiponektin düzeyi düşük olarak bulunmuştur (156, 163-165), bir kısım çalışmada ise adiponektin düzeyinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır (166-168). Doksan altı PKOS'lu kadının katılımıyla yapılan bir çalışmada, PKOS'u olan kadınların adiponektin düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (168). Yılmaz ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, PKOS'u olan kadınlarda (obez ve obez olmayan), adiponektin düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur.

Toulis ve arkadaşları tarafından (2009) yayınlanan bir sistematik gözden geçiri ve meta-analizde PKOS'u olan kadınlarda saptanan serum adiponektin düzeylerinin benzer BMI'ye sahip ve PKOS'u olmayan kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu meta-analizin sonuçlarına göre düşük adiponektin düzeyleri PKOS'u olan kadınlarda insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki kontrol grubunda gözlenmemiştir. Ek olarak, bu çalışmada, total testosteron düzeylerinin gözlenen gruplar arasındaki adiponektin düzeyleri açısından herhangi bir farka neden olmadığı bildirilmiştir (169). Kadınlardan oluşturulan kohortla yapılan bir çalışmada, PKOS'u olan kadınlarda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeylerinin beden kitle indeksi ve insülin direnci açısından eşleştirilmiş kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Beden kitle indeksi (BKI) ve insülin direnci, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin ana yordayıcılarıdır. Bel kalça oranı ve plazma testosteronu ise, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin varyansına katkıda bulunmaktadır (170).

Obez PKOS hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada, metformin tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (41). İnvitro çalışmalarda, metforminin, adiponektin protein ekspresyonunu inhibe ettiği ve AMPK aktivasyonu yoluyla olgun yağ hücrelerinden salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (40). Ancak Tip 2 DM'si olan bireylerle yapılan çalışmalar, hayvan çalışmaları ve invitro çalışmalar, bu bulguları destekleyen sonuçlara ulaşamamıştır (171-174). Bu bağlamda, metforminin adiponektin

üzerine etkisinin, insüline duyarlılaştırıcı etkisinden bağımsız olduğu düşünülebilir (173).

Aşırı kilolu PKOS hastalarının adiponektin düzeylerinin PKOS'u olmayan kadınlardan farklı olmadığını saptayan bir çalışmada, hem KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat), hem de metformin tedavisinin (1000 mg/gün) adiponektin düzeyleri üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (43). PKOS'u olan 35 kadının katıldığı diğer bir çalışmada ise, KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat) adiponektin düzeylerini yükselttiği, metformin tedavisinin (850 mg/gün) adiponektin düzeyleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (42).

### **C-Reaktif Protein**

CRP, inflamasyonun özgül olmayan bir belirteci olarak değerlendirilen akut faz proteinlerinden biridir. Çalışmalar, CRP'nin koroner arter hastalığı için bağımsız ve güçlü bir yordayıcı olduğunu göstermektedir. CRP, ateroskleroz gelişimi ve ilerleyişinde önemli bir patofizyolojik role sahiptir (175).

Tosi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada artmış serum yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyinin, yüksek beden yağ oranı ve düşük insülin duyarlılığı ile bağımsız bir şekilde yordalanabileceğini bulmuşlardır (176). PKOS'u olan kadınlarda Tip 2 DM risk artışının hangi mekanizmalara bağlı olduğu açık değildir. Ancak, düşük dereceli kronik inflamasyon, tip 2 DM gelişiminde anahtar bir rol oynuyor olabilir. Tip 2 Diabetes Mellitus (177) ve PKOS (29) gibi insülin direnci sendromlarında, normal sınırlarda olmakla birlikte, C-reaktif proteinde hafif bir yükselme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (178,94). Bazı araştırmacılar, normal kilolu ve obez PKOS hastalarında CRP konsantrasyonlarının, BKİ açısından eşleştirilmiş kontrollerden yüksek olduğunu bulmuşlardır (29-31). Diğer bir çalışmada, BKİ>25 kg/m<sup>2</sup> olan PKOS'lu kadınlarda gözlenen CRP düzeyinin, karşılaştırıldıkları uygun BKİ'ye sahip kontrollerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, normal kilolu PKOS hastaları ile normal kilolu sağlıklı kadınların CRP düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (104). PKOS'u olan kadınlarda, CRP düzeyi, beden yağ kitlesi (179), özellikle viseral yağ kitlesi miktarında artış (180) ve insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (179). Möhlig ve arkadaşları (2004), normal kilolu ve obez PKOS



hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildirmişlerdir (45). İki ayrı araştırmada, CRP konsantrasyonlarının, insülin direncinden daha çok BKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (181,45). Katılımcıların beden kitle indekslerine göre ayrıldığı ve ayrı kontrollerle eşleştirildiği diğer bir çalışmada, obez ve normal kilolu PKOS hastalarının serum CRP düzeylerinin, benzer beden kitle indeksine sahip kontrol grubundaki deneklerden farklı olmadığı gösterilmiştir (182).

Diyabet hastaları ile yapılan çalışmalar, insülin duyarlılaştırıcıların CRP'nin serum konsantrasyonunu azalttığı sonucuna ulaşmıştır (183). Bu düzelmeyi, olasılıkla santral obeziteyi azaltarak yapmaktadır (184,109,185). Metformin gibi insülin salgısını azaltan ve dokuların insülin duyarlılığını artıran ajanların, obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınlarda menstrual döngüyü ve ovülatur işlevleri iyileştirdiği, düzelttiği gösterilmiştir (186-188). Metforminin PKOS'u olan hastalarda da özellikle obez olanlarda CRP serum düzeyini azalttığı bildirilmiştir (44). İki ayrı çalışmada, altı aylık ve sekiz aylık metformin tedavisinin PKOS hastalarındaki CRP düzeylerini değiştirmedeği saptanmıştır (45,46). Obez PKOS hastaları ile yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (41).

Morin-Papuen ve arkadaşları, etinil estradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile 6 ay boyunca tedavi edilen obez ve obez olmayan PKOS hastalarında hsCRP düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır (44). Etinil estradiol/siproteron asetat (yüksek doz ve düşük doz) kombinasyonunun hsCRP düzeylerini değiştirmedeğini bildiren bir çalışmada vardır (49).

### **Endotel Disfonksiyonu**

Endotel, insan bedenindeki tüm damarların iç yüzeyini kaplayan tek katlı bir hücre topluluğudur (189). Sağlıklı bir endotel, pıhtılaşma ve proinflamatuvar faktörlerin aktivasyonun sınırlayan düzgün bir damar iç yüzey sağlar; Apo-B100 içeren lipid partiküllerinin arter duvarını geçişini bloke eder; kemokin/sitokin/büyüme faktörlerinin salgılanmasını inhibe eder, platelet ve monositlerin vasküler endotele adhezyonunu önler (27).

Endotelial fonksiyon, konduit (kendinden büyük arterleri birleştiren) ve rezistans arterlerin fizyolojik uyarılara yanıtlarının ölçülmesi yoluyla in vivo olarak değerlendirilebilir (190). Endotel fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla sık olarak

kullanılan bir yöntem, geçici iskemi döneminin ardından akım aracılı vazodilatasyonun ölçümüdür. Bu vazodilatasyon yanıtı, nitrik oksit salgılanmasını da kapsayan bir dizi nörolojik, miyojenik ve kimyasal araçlarla gerçekleştirilir (189). Sistemik veya rejyonel (intra-arteriyel veya subkutan) olarak uygulanan kolinerjik ajanlar, vazodilatasyon yanıtının endotelial bileşeninin ölçülebilmesinde kullanılmaktadır (191). Nitrat veya sodyum nitroprussid gibi vazodilatörler, vasküler düz kas hücre gevşemesini NO yokluğunda doğrudan, endotelden bağımsız ve daha özgül olarak uyarılmaktadır. Bu ajanlar kullanılarak, endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vazodilatasyon yanıtları birbirinden ayrılabilir (27).

Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu (Flow-mediated dilatation-FMD), konduit arterlerde endotelial fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan ultrasonografik bir yöntemdir (192). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, obezite ve insülin direnci varlığında FMD azalmaktadır (193). Ayrıca, sigara kullanımı, yaş ve kardiyovasküler hastalık aile öyküsü endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Hiperhomosistinemi ve CRP yüksekliği de endotel disfonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonun şiddeti arttıkça, kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (8).

Azalmış arteriyel kompliyans ve artan arteriyel stiffness, KVH için bağımsız risk faktörleridir. Hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofisi, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir (194).

Mather ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan çalışmada, PKOS hastalarında belirgin insülin direnci ve hiperandrojenizme karşın, endotelial işlevler normal sınırlarda bulunmuştur (195). Bickerton ve arkadaşları tarafından (2005) önkol mikrosirkülasyonunda reaktif hipereminin değerlendirildiği çalışmada, PKOS hastalarının endotelial fonksiyonlarının, yaş ve ağırlık açısından eşleştirilmiş sağlıklı kadınlardan farklı olmadığı belirlenmiştir (9). Paradisi ve arkadaşları (2001), PKOS'u olan obez kadınlarda, endotel-bağımlı vazodilatasyonun androjen düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (196). Diğere bir çalışmada da, PKOS'u olan asemptomatik kadınlarda FMD'nin insülin direnci, total testosteron ve total kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (197). Ayrıca, beden ağırlıkları normal sınırlarda olan genç kadınlarla yapılan çalışmalar, endotelial yapı ve işlevlerdeki

bozulmaların insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (179,12). Hudecova ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, PKOS hastalarında endotelial disfonksiyon olduğunu göstermiştir (10). PKOS hastalarında, endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız damar yanıtı, BKİ'nden bağımsız olarak bozulduğu ileri sürülmektedir (198).

Ayrıca, CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin ölçümü ile vasküler endotel işlev bozukluğunun ve çevresindeki dokuların aterosklerotik sürece katılımının derecesi dolaylı olarak değerlendirilebilir (27).

Adiponektinin anjiyogenezis ve endotelial işlev üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, adiponektinin endotel hücreleri üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (19). Bir çalışmada, AMPK'nın adiponektin aracılı aktivasyonunun endotel işlevi için önemli olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, AMPK'nın endotel hücresi eNOS aktivasyonunu regüle ettiği belirlenmiştir (199,200).

### **2.1.9. PKOS Tedavisi**

#### **Anovülasyon, Düzensiz Menstrual Döngü Ve Hirsütizm Tedavisi**

Cerrahi over kama rezeksiyonu PKOS'u olan anovuluar kadınlarda kullanılan ilk tedavi yöntemidir (61). Ancak, bu yöntem cerrahi sonrası adezyonlara neden olduğu için sık olarak kullanılmamıştır. Günümüzde, daha az travmatik bir cerrahi tedavi yöntemi olarak "laparoskopik ovaryan drilling yöntemi" kullanılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen spontan ovülasyon ve konsepsiyon oranları oldukça yüksektir (201).

Bir antiöstrojen olan klomifen sitratın ovülasyon indüksiyonu üzerine etkili olduğu bilinmektedir. PKOS'u olan kadınlardaki başarı oranı % 75-80'dir (202,203). Klomifen sitrat ile görülen çoklu gebelik oranı yaklaşık % 10'dur. (203) Klomifen sitrat tedavisine dirençli kadınların tedavisinde bir sonraki aşama gonadotropin stimülasyonudur (204). Gonadotropin stimülasyonu ile elde edilen gebelik oranı % 50'dir (205).

PKOS'u olan adolesanlardaki menstrual düzensizliklerin tedavisinde düşük doz oral kontraseptiflerin veya oral progestinlerin siklik uygulanmasının başarılı olduğu gösterilmiştir. Progestin tedavisi düzensiz menstrual kanamayı iyileştirir ve endometrial kanser riskini azaltır. Ancak, over kaynaklı androjen üretimini baskılamamaktadır (87).

Oral kontraseptifler, menstrual döngüleri normalleştirir ve endometrial hiperplaziyi önler. Oral kontraseptifler hirsütizmi orta şiddette baskırlar (androjen düzeylerini % 50 oranında azaltırlar) (206). Hirsütizm kozmetik bir sorun olmasına karşın, kadınları psikolojik olarak da etkilemektedir. Kılların mekanik olarak ortadan kaldırılması, kozmetik görünümü iyileştirmekle birlikte altta yatan sorunlara engel olmamaktadır. Etinil estradiol +siproteron asetat içeren oral kontraseptif haplar ılımlı hirsütizm olgularında düzelme sağlayabilir. (siproteron asetat antiandrojenik bir progestindir). Hirsütizmde düzelme, genellikle tedavinin 6. ayından sonra olur (207). Diğer yandan, oral kontraseptif ilaçlar, insülin duyarlılığı ve glikoz toleransını kötüleştirirler (184). Spinoralokton (25/100 mg x 2/gün) (208), non-steroidal antiandrojen flutamid (125-250 mg x 2/gün) (209), 5 $\alpha$ - redüktaz inhibitörü finasterid (5 mg x 1/gün) (210) ve antifungal ajan ketakonazol (400 mg x 1/gün) (211) hirsütizm tedavisinde etkilidir. Söz edilen tüm tedavi yöntemlerinin teratojenik etkileri olabilir. Bu nedenle, uygun doğum kontrol yöntemi ile birlikte kullanılmalıdır.

### **Kilo Verme**

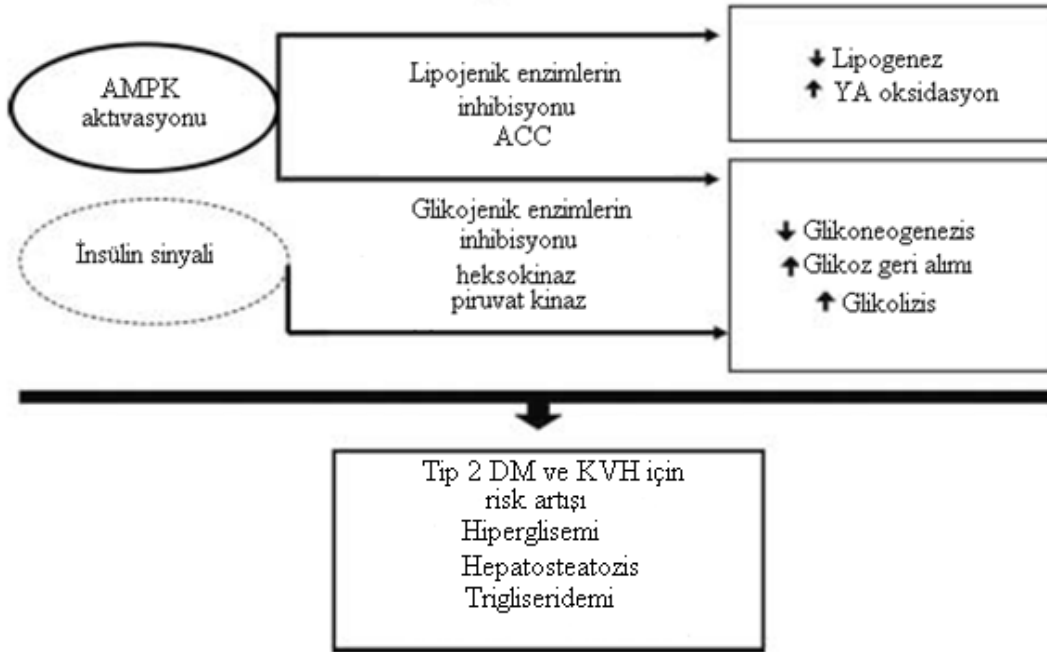
Diyette kısıtlama yaparak toplam beden ağırlığının % 5'i oranında kilo vermek bile menstrual işlevleri, androjen ve lipid düzeylerini düzeltmektedir (212). Ek olarak, kilo kaybıyla insülin direnci ve hiperinsülinemi de gerilemektedir. SHBG serum konsantrasyonlarında iki kat artışa, serbest testosteron düzeyinde, serum insülin ve IGF 1 konsantrasyonlarında düşüşe neden olmaktadır. PKOS'u olan obez kadınlarda kilo kaybı hiperandrojenizmin belirgin şekilde gerilemesine ve kadınların % 30'unda ovulatuvar döngünün geri dönmesini sağlamaktadır (213,212). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; PKOS'u olan kadınlarda obezite tedavisinin koruyucu sağlık hizmetleri açısından önemli bir odak olduğu anlaşılabilir. Egzersiz, serum IGF1 düzeylerini yükseltmekte ve IGF-1 serum konsantrasyonlarında düşüşe neden olmaktadır (214).

## 2.2. Metformin

Metformin, tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan insülin duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. Metforminin ana metabolik etkileri ve özellikle glukoregülatuar etkisi karaciğer üzerinden olur. Metforminin terapötik kullanımına ilginin artmasının nedeni, insülin direnci ve/veya hiperinsülinemiden etkilenen dokular üzerine pleotropik etkilerinin olduğunun fark edilmesidir (215).

### 2.2.1. Metformin ve karaciğer

5'-AMP aktive protein kinaz (AMPK) stimülasyonu, metforminin hepatik glikoneogenezis ve lipogenezis üzerine etkilerine aracılık ediyor olabilir (216,217). Metformin, “orphan nükleer reseptör küçük heterodimer bileşeni”nin AMPK bağımlı regülasyonunu modüle ederek hepatik glikoneogenezisi inhibe etmektedir (218). Serin-treonin protein kinaz 1 (SKI1 diğer adı LKB1) metforminle indüklenen hepatik yollarda AMPK'nın aktivatörüdür. SKI1/AMPK sinyalleri, glukoneogeneziste ve lipogeneziste rol alan karaciğer enzimlerini kodlayan genlerin supresyonuna katılmaktadır (219) (Şekil 2.2).



Şekil. 2.2. Metforminin karaciğer üzerine etkileri (220).

### 2.2.2. Metformin ve over

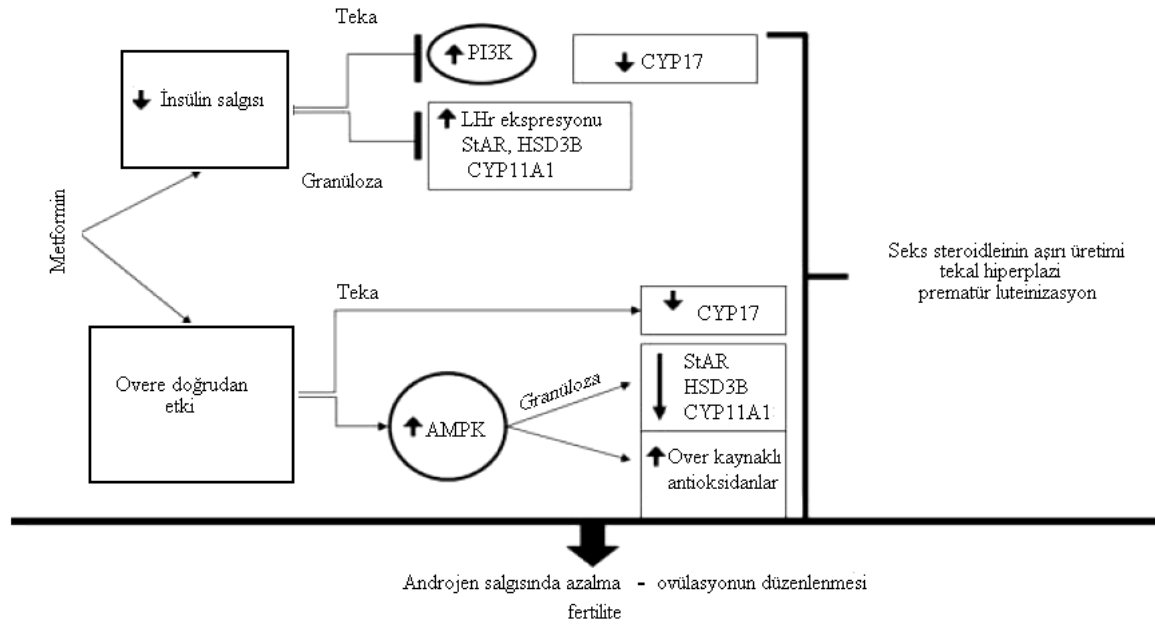
Uzun süreli metformin tedavisinin ovülasyonu, menstrual döngüleri düzenlediği ve serum androjen düzeylerini azalttığı bilinmektedir (221,222).

Metforminin over işlevi üzerine etkileri, iki ayrı yoldan gerçekleşmektedir. Bunlar, fazla miktarda salgılanan insülinin over üzerine etkilerini yatıştırmak ve overe doğrudan etkileridir.

Metforminin teka hücreleri üzerine etkisi ile ilgili klinik veriler, bu ajanla tedavi edilen PKOS'lu kadınlarda CYP-17 aktivasyonunda azalma olduğunu düşündürmektedir (223). Bu etki, insülin düzeylerinin metformin tedavisiyle düşmesine bağlanmaktadır. Ayrıca, insülinin overdeki birçok steroidojenik enzimi doğrudan stimüle ettiği gösterilmiştir (224) (**Şekil 2.3**).

Metformin, terapötik konsanstrasyonlarda, insan over teka benzeri tümör hücrelerinde androstenedion (A4) üretimini baskılamaktadır. Bu gözlem, metforminin teka hücrelerindeki steroidogenez ile ilgili etkilerinin insülininden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (225) (**Şekil 2.3**).

Metformin, insan (PKOS tanısı koyulan ve koyulmayan) ve rat granüloza hücrelerinde bazal ve FSH ile uyarılan progesteron ve estradiol (E2) üretimini azaltmakta (226,227); rat granüloza hücrelerinde, AMPK aktivasyonu ve steroid üretiminde azalmaya neden olmakta (226); ve AMPK'yı aktive ederek antioksidan savunmada hiperandronejizme nedeniyle oluşan zayıflamayı önlemektedir (228) (**Şekil 2.3**).



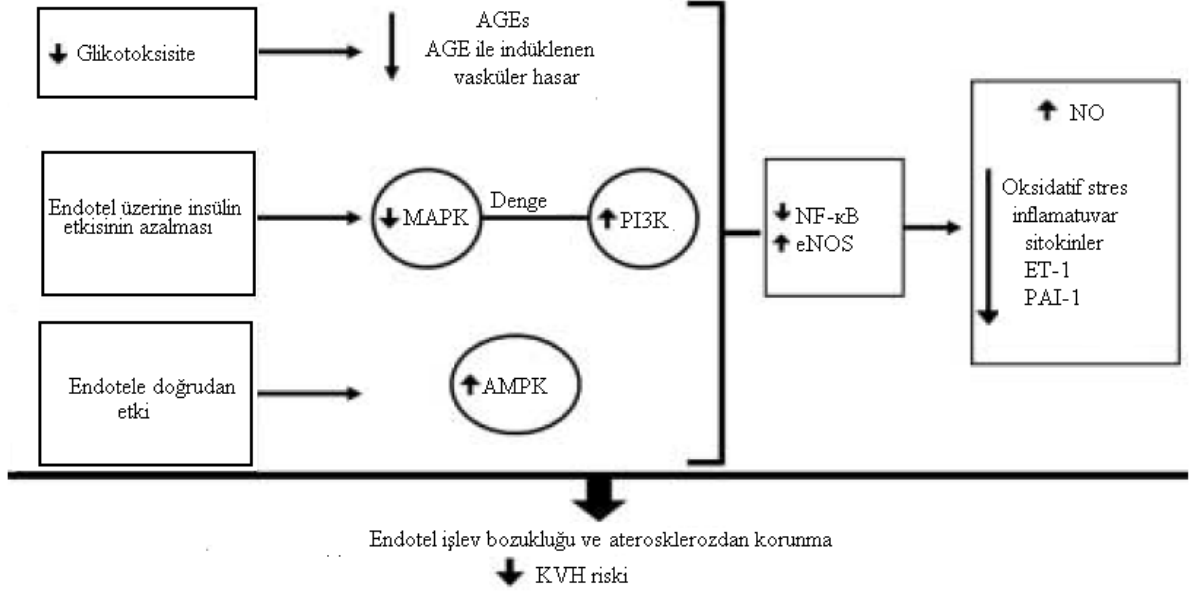
Şekil 2.3. Metforminin over üzerine etkileri (220).

### 2.2.3. Metformin ve endotel

Endotel, insülinin majör hedef dokularından biridir. Endotelial işlev, vasküler dokudaki insülin duyarlılığının bir yansıması olarak kabul edilmektedir (229). İnsülinin ana kardiyovasküler etkisi, PI3K aracılı mekanizmalarla nitrik oksidin (NO) endotelial üretimini artırmaktır. İnsülin, MAPK bağımlı yolları kullanarak endotelial vazokonstrüktörleri (Endotelin-1 (ET-1)), adezyon moleküllerini (vasküler hücre adezyon molekül-1, E-selektin ve intrasellüler adezyon molekül-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) stimüle etmektedir. İnsülin direnci, vazodilatasyonun, PI3K bağımlı sinyal iletimindeki seçici bozulmaya bağlı inhibisyonuyla karakterizedir (229) (Şekil 2.4).

İnsülin direncinin, insülin duyarlaştırıcılar ile düzelmesinin, endotelial işlev bozukluğunu da kendiliğinden yatıştırdığı düşünülmektedir. İnsülin direnci olan hastalarda metformin, endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelterek aterogenezi önlemektedir (229). Ancak, metforminin insülin duyarlılığını artıran ve glikoz düzeyini azaltan etkilerinin yanında endotel üzerine doğrudan yararlı etkileri de olabilir.

Metformin, endotelial NO sentaz'ın (eNOS) aktivasyonunu artırmaktadır. Metformin, insan endotel hücrelerinde yüksek glikozla indüklenen hücre ölümünü önlemektedir. Bu etki, mitokondrial solunumun inhibisyonu ve oksidatif stres duyarlı kanalların inaktivasyonuna bağlanmaktadır. Sonuçta, mitokondriyal membranın proapoptotik proteinlere geçirgenliğinin azaldığı ileri sürülmektedir (230) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Metforminin endotel üzerine etkileri (220).

#### 2.2.4. Metforminin yan etkileri

Metforminin en sık gözlenen yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bu yan etkiler sulu diyare, bulantı, karın ağrısı, karında şişkinlik, "flatulance", dispepsi, ağızda metalik tat ve iştahsızlıktır. Hastaların % 10-50'sinde bu yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ancak, tedaviye başladıktan birkaç hafta içinde tolerans gelişir. Yan etkilerin şiddeti; aşamalı titrasyon çizelgesi, ilacın yiyeceklerle alımı veya geçici doz düşürme uygulamaları ile azaltılabilir. Metformin, 500 mg günde tek doz şeklinde yemeklerle birlikte uygulanmalıdır. Gerekğinde haftada 500 mg doz artışı uygundur (maksimum 2500-2550 mg/gün, yemeklerle birlikte bölünmüş 3 dozda). Uygulanan dozda bulantı veya diyare gibi yan etkiler ortaya çıktığında, belirtiler kaybolana kadar bu dozlara devam edilmeli veya 2-4 hafta boyunca doz 500 mg/gün kadar



düşürülmelidir. Diare, safra tuzlarının emiliminde değişikliklere neden olabileceğinden tedavinin kesilmesi gerekebilir. Hastaların % 5'inden azında uzun süredir var olan yan etkilere bağlı olarak metforminin kesilmesi gerekir (222).

Metformin tedavisi, hastaların % 10-30'unda distal ileumda vitamin B 12 emilimini güçleştirmektedir. Vitamin B 12 eksikliği ile ilgili artmış risk, hastanın yaşının ileri olması, uygulanan doz ve metformin kullanım süresi ile ilişkilendirilmiştir (231). Litaretürde, metformin ile ilişkili olarak ortaya çıkan az sayıda da megaloblastik anemi olguları bildirilmiştir (232). Vitamin B 12 eksikliği, kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilen hiperhomosistinemiye şiddetlendirebilir. Bu nedenle, metformin tedavisi sırasında vitamin B 12 plazma düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Hastalar, vitamin B 12 eksikliğinin klinik belirti ve bulguları açısından yakından gözlenmelidir (222). Metforminin de dahil olduğu biguanid sınıfının nadir görülen, fakat potansiyel olarak fatal metabolik sonuçlarından biri laktik asidozdur. Laktik asidoz belirgin doku hipoperfzyonu veya hipoksi varlığında ortaya çıkabilir. Metformin kullanımı sırasında laktik asidoz nadir olarak ortaya çıkar. Laktik asidoz oluşan olguların çoğunda ilaç aşırı doz uygulamasına bağlı intoksikasyon saptanmıştır. Renal disfonksiyon (serum kreatinin düzeyinin 1,4 mg/dl'den yüksek olması ), hepatik disfonksiyon, şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya alkol kötüye kullanımı öyküsü, metformin kullanımının kontrendike olduğu ve laktik asidoz gelişimi açısından riskli durumlardır (233).

### **2.2.5. PKOS'ta Metformin**

Metforminin metabolik anormallikler ve reproduktivite üzerine yararlı etkileri ile ilgili ilk yayın 1994 yılında Amerika'da yapılmıştır (234). Bu çalışmada iki aylık metformin tedavisi alan 26 obez PKOS hastasında hiperinsülineminin yatıştığı, androjen düzeylerinin azaldığı ve menstrual döngülerin düzene girdiği gözlenmiştir (234). Ek olarak, metformin tedavisi uygulanan PKOS'lu kadınlarda metforminin over kaynaklı 17, 20-liaz aktivitesini ve over kaynaklı androjen salgılanmasını azalttığı, insülin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (223).

PKOS'u olan kadınlarda metforminin hiperandrojenizm üzerine etkisi ile ilgili bulgular çelişkilidir (235). Ancak, metforminin insülin direnci ve androjen aşırı salgılanmasını azaltma kapasitesi en azından bazı hastalarda gözleniyor olabilir.

Metformin monoterapisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar, PKOS'u olan kadınlarda metforminin ovülasyon oranlarını artırdığını göstermektedir (236).

### **2.2.6. PKOS'ta Metformin ve glukoz intoleransı**

PKOS'u olan kadınlarda, metforminin periferik insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır. Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları tarafından hiperinsülinemik-öglisemik klamp tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada, metforminin PKOS'u olan normoglisemik kadınlarda insülin aracılı glikoz tüketimini artırdığı gösterilmiştir (237). Bu bağlamda, metformin, PKOS'u olan kadınlarda, hem kan glukoz düzeyini azaltarak, hem de periferik insülin duyarlılığını artırarak tip 2 DM'ye karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır. Aynı zamanda, bu ikili etkinin pankreatik  $\beta$ -hücre rezervlerinin korunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarla yapılmış çalışmalarda, metformin tedavisinin Tip 2 DM'a ilerleyiş riskini belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir (238,239). PKOS'u (bütün hepsi PKOS olacak) olan kadınlarda Tip 2 DM ye ilerleyiş riskini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Ancak, ortalama 43 ay boyunca metformin tedavisi uygulanan PKOS'lu kadınların dahil edildiği retrospektif bir çalışmanın sonuçları metformin tedavisinin PKOS'u olan kadınlarda da Tip 2 DM ye ilerleyişi yavaşlattığı yada engellediği izlenimini vermektedir (240).

### **2.2.7. PKOS'ta Metformin, beden ağırlığı ve yağ dağılımı**

Obezite, PKOS'u olan kadınlarda sık karşılaşılan bir fenotiptir ve metabolik ve reproduktif anormallikleri şiddetlendirmektedir. PKOS'ta obezitenin zararlı etkileri göz önüne alındığında, kilo kaybı ve ideal beden ağırlığının sürdürülmesi, major terapötik bir hedef olmaktadır. Adolesan ve erişkinlerin katılımıyla yapılan küçük ölçekli çalışmaların sonuçları metformin açısından umut vericidir (241). Ancak, PKOS hastalarında metforminin kilo azaltıcı etkisiyle ilgili veriler sınırlıdır. Randomize-kontrollü çalışmaları değerlendiren bir gözden geçiri de metforminin kilo kaybettirici herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (236,241). PKOS'u olan kadınların dahil edildiği iki prospektif kohort çalışmasının sonuçları, 2500-2550 mg/gün metformin uygulamasının kilo kaybı açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir

(46,242). Çok yakın zamanda yapılan randomize- kontrollü-çift kör bir çalışmada, metforminin PKOS'u olan obez kadınlarda kilo kaybettirici etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (243).

Santral yağ depolanması, kardiyometabolik sorunlarla çok yakından ilişkilidir. Bel kalça oranı (BKO), santral yağ depolanmasının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, metforminin BKO üzerine etkili olduğunu desteklemektedir. Bilgisayarlı tomografi ile santral yağ kitlesinin değerlendirildiği bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (236,244). Bir italyan araştırma gurubunun yaptığı üç ayrı çalışmada, metformin tedavisi ile birlikte kalori kısıtlaması uygulanan hastaların viseral yağ kitlesi kaybının sadece kalori kısıtlaması uygulanan bireylerden belirgin düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (185,245,246). PKOS'u olan obez kadınlarla yapılan randomize-kontrollü bir çalışmanın sonuçları da benzerdir (247). Diğer bir çalışmada metforminin santral yağlanma üzerine etkisinin 2500 mg/gün metformin uygulaması sırasında maksimum düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (242).

### **2.2.8. PKOS'ta Metformin ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve belirteçleri**

Metformin, PKOS'u olan kadınlardaki metabolik sendromun birçok klasik bileşeninde düzelme sağlamaktadır. Randomize kontrollü çalışmaları kapsayan bir meta-analizde, metformin tedavisinin sistolik kan basıncı ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)- kolesterol düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü belirlenmiştir (236). Aşırı kilolu ve obez bireylerde metformin tedavisinin herhangi bir özgül yaşam stili değişikliği yapılmaksızın, sistolik kan basıncını (248) ve aterosjenik lipid düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (249,46,250). Ek olarak, 3-6 ay boyunca sürdürülen metformin tedavisi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini yükseltmektedir (250). Metforminin yaşam stili modifikasyonu ile sağlanan metabolik değişimlere katkısının olup olmadığı tartışmalıdır (185,245). İnsülin direncide saptanan PKOS'lu hastalarda metforminin metabolik etkisi, insülin duyarlılığının düzelmesine bağlanmaktadır (215). Bazı çalışmalar, lipid düzeyindeki değişikliklerin, insülin direncindeki değişikliklerle paralellik göstermediğini bildirmesine karşın (244), bu sonuçlar insülin direncinin ölçüm tekniklerine bağlı olabilir. Normal beden ağırlığına, sahip normoinsülinemik PKOS'lu

kadınlarda yapılan prospektif küçük ölçekli bir çalışmada, 6 aylık metformin tedavisinden sonra, lipid ve homosistin düzeylerinde, karotid arter intima-media kalınlığında ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı saptanmıştır (248). Metformin tedavisinin metabolik yararlılığını değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları da söz edilen çalışmanın sonuçları ile benzerdir (243).

Metformin, PKOS'lu genç kadınlarda gözlenen kronik inflamasyonu (44,251) ve disfibronolizisi yatıştırmaktadır (252). Metformin, aynı zamanda endotelial reaktivitenin fonksiyonel ve biyokimyasal belirteçlerini ve koroner aterosklerozis indekslerini de düzeltmektedir. Hem obez hemde normal kilolu PKOS hastalarının katıldığı bir çalışmada, altı aylık metformin tedavisinin, brakial arter akım aracılı dilatasyonunu artırdığı bulunmuştur (253-255). Ek olarak, aynı süre boyunca uygulanan tedavinin PKOS'lu kadınlarda transtorasik dopler ekokardiyografi ile değerlendirilen koroner mikrovasküler fonksiyonda ve koroner akım rezervinde belirgin düzelme sağladığı saptanmıştır (256). Söz edilen iki parametrenin kardiyovasküler bozukluklar için duyarlı yordayıcılar olduğu düşünülmektedir (256,257). PKOS'lu kadınlarda metforminin vasküler etkilerinin insülin direnci ve/veya hiperinsülinemisinin azaltılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (253,254). Bazı araştırmacılar, insülin direncinin endotel hasarında anahtar bir rol üstlendiğini kabul etmektedirler (258,259). Ancak, altı aylık metformin tedavisi, PKOS'u olan, normal beden ağırlığına sahip, normo-insülinemik kadınlarda da endotel işlevinde düzelme sağlamaktadır (258). Bu bulgu, metforminin endotel üzerine etkilerinin, insülin direncinden bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, KVH riskini artırdığı düşünülen oksidatif stresle ilişkili parametrelerin PKOS'lu kadınlardaki düzeyinin, metformin tedavisi ile azalmadığı gösterilmiştir (260).

PKOS'lu kadınlarda, serum androjen düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bulunmuştur (196,11,197). Metformin tedavisini izleyen dönemde testosteron düzeylerinin düşmesi ile vasküler işlevlerinin düzelmesi arasında bir bağlantı olabilir. PKOS'u olan kadınlara uygulanan metformin tedavisi, NOS'nin endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin'in (ADMA) serum düzeylerini düşürmektedir (261).

Randomize kontrollü ve bazı kontrolsüz çalışmaların sonuçları, metforminin menstrual döngüleri düzenlediğini göstermiştir. Kontrolsüz çalışmaların sonuçları, oligomenoresi olan PKOS'lu kadınların % 62'sinin menstrual döngülerinin düzene girdiğini göstermiştir. Randomize kontrollü bazı çalışmalarda metformin tedavisinin menstrual döngülerin düzene girmesini sağladığı bildirilmekle birlikte, metformin tedavisinin menstrual döngü düzenlenmesine etkisi olmadığını göstermiştir (262,185,215).

Metformin (2250 mg/gün) tedavisinin hirsütizm skorlarında yaklaşık % 30 azalma yaptığı bildirilmiştir (263). Açık etiketli bir çalışmada, 1500 mg/gün dozunda uygulanan metformin tedavisinin 12 hafta sonunda hirsütizm skorlarını azalttığı gösterilmiştir (264). Lord ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde, metforminin hirsütizm üzerine belirgin olumlu etkileri olduğunu saptanmıştır (265).

PKOS'u olan infertil kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için birinci seçenek tedavi yaklaşımı klomifen sitrat uygulamasıdır. Klomifen sitratın dozu 50-150 mg/gün biçiminde aşamalı olarak titre edilir. Yanıt alınamayan hastalar, "klomifene dirençli" olarak kategorize edilmektedir. PKOS'u olan kadınlardaki belirgin hiperinsülineminin klomifen sitrata yanıtı olumsuz etkilediği düşünülmektedir (266). Klomifen sitrat etkisiz olduğunda metformin tedavisi uygulanabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçları, metformin ve metformin+klomifen sitrat kombinasyonunun PKOS'u olan anovülatuar kadınların tedavisinde yararlı olabileceğini göstermiştir (267). On üç merkezden PKOS'u olan infertil 626 kadın hastanın katıldığı bir çalışmada klomifenin (6 döngü veya 30 hafta boyunca 50 mg/gün) canlı doğum oranları açısından metforminden (6 döngü veya 30 hafta boyunca 1000 mg/gün) üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, ovülasyon oranlarının kombinasyon grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (268). Moll ve arkadaşları tarafından yapılan büyük ölçekli diğer bir çalışmada ise, PKOS olgularında klomifen ile klomifen+metformin kombinasyonu arasında ovulatar döngü ve gebelik oranları açısından fark olmadığı gösterilmiştir (269).

Obez PKOS hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada, metformin tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (41). İn vitro çalışmalarda, metforminin, adiponektin protein ekspresyonunu inhibe ettiği ve AMPK aktivasyonu yoluyla olgun

yağ hücrelerinden salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (40). Ancak Tip 2 DM' si olan bireylerle yapılan çalışmalar, hayvan çalışmaları ve invitro çalışmalar, bu bulguları destekleyen sonuçlara ulaşamamıştır (171-174). Bu bağlamda, metforminin adiponektin üzerine etkisinin, insüline duyarlılaştırıcı etkisinden bağımsız olduğu düşünülebilir (173).

### **2.3. Etinil estradiol**

Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) PKOS'taki kullanımı, hirsutizm, akne ve menstrüal düzensizlik gibi belirtilere yöneliktir (270). KOK'lar, östrojen ve progesteron bileşenlerine ve diğer steroid hormonların reseptörlerine bağlanma profillerine göre sınıflanırlar (271). PKOS'taki metabolik etkileri ile ilgili bulgular çelişkili olmakla birlikte, oral kontraseptifler yaygın olarak kullanılmaktadır (272).

Etinil estradiol, diğer steroid yapılı hormonlar gibi, gen ekspresyonunun regülasyonu yoluyla etki gösterir. Lipofilik bir hormon olarak, hücre çekirdeğindeki östrojen reseptörlerine bağlanır. Östrojen reseptörleri, kadın üreme sistemi, meme, hipofiz, hipotalamus, kemik, karaciğer ve diğer dokularda bulunur. Bu reseptörler, özgül nükleotid sekansları ile etkileşime girer ve hormon regülasyonuna katılan genlerin transkripsiyonunda değişiklikler olur. EE, kadın üreme sisteminde, fallop tüplerinde proliferasyon ve farklılaşmaya neden olurken, tubal kas aktivitesini de artırır. Ayrıca, EE, servikal mukus su içeriğini ve miyometriyum kasılmalarını artırır. EE'nin kemik rezorbsiyonunu bloke ettiği de bilinmektedir.

#### **2.3.1. PKOS, Etinil estradiol, karbonhidrat metabolizması ve insülin duyarlılığı**

KOK'ların glukoz metabolizması üzerine etkilerini sağlıklı kadınlarda değerlendiren ilk çalışmalar, bu ilaç grubunun glikoz toleransı üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak, bu çalışmalar, KOK tedavisinin yüksek doz rejimleri ile uygulandığı 1960'lı yıllarda yürütülmüştür (örneğin, 50 µg veya daha yüksek dozlarda etinil-estradiol içeren KOK'lar) (273,274).

KOK tedavisi uygulanan PKOS'lu kadınlarda Tip 2 DM gelişme riskini değerlendiren özgül kohort çalışması ya da randomize klinik çalışma yoktur. "Nurse's Health Study (NHS)" tarafından yapılan iki kohort çalışmasında, KOK kullanan sağlıklı

kadınlarda tip 2 DM gelişme riski değerlendirilmiştir. On iki yıllık izlem yapılan ilk çalışmada, KOK kullanım öyküsü varlığında tip 2 DM riskinin arttığı saptanmıştır (275). Ancak, bu çalışmanın yapıldığı yıllarda da KOKlar yüksek dozlarda kullanılmaktadır. İkinci kohort çalışmasının sonuçları ise, daha önce düşük doz KOK kullanan sağlıklı kadınlarda tip 2 DM gelişme riskinin kullanmayanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (276). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde Tip 2 DM'si olmayan kadınlarda hormonal kontraseptif kullanımının, karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (277).

PKOS'u olan kadınlarda KOK'ların karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Altı ay boyunca 35 µg EE ve 250 µg "norgestimate" içeren KOK kullanan PKOS'lu 25 hasta ile yapılan bir çalışmada, KOK kullanımının insülin duyarlılığını değiştirmeksizin, açlık serum insülininde artışa neden olduğu bulunmuştur (278). PKOS'u olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada, 35 µg EE ve 2 mg siproteron asetat içeren on iki aylık KOK tedavisinin insülin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (48). PKOS'ta KOK ve metformin kullanımını değerlendiren bir meta-analizde, metforminin açlık serum insülin düzeyini KOK'lardan daha iyi bir şekilde düşürdüğü, ancak açlık kan şekeri veya Tip 2 DM gelişimi açısından iki ilaç arasında fark olmadığı saptanmıştır (279). bu bağlamda, PKOS'u olan kadınlarda düşük EE içeren (< 50 µg) KOK'ların kullanılması akla uygun gibi görünmektedir.

### **2.3.2. PKOS, Etinil estradiol ve lipid metabolizması**

Dislipidemi, PKOS'u olan kadınların beden ağırlığından bağımsız olarak gözlenen bir durumdur (280). PKOS'ta, trigliserit, LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyi azalmaktadır (281).

İdeal bir KOK'un, arteriyel hastalıklar için risk oluşturabilecek metabolik parametrelerle etkileşmemesi gerekir. PKOS'u olan 15 kadının katıldığı bir çalışmada, 35 µg EE/ 2 mg siproteron içeren KOK tedavisinin lipid profillerinde herhangi bir olumsuz değişime neden olmadığı bulunmuştur. HDL düzeylerinde ise yükselme gözlenmiştir (282). Bir yıllık izlem boyunca 35 mg EE/2mg siproteron asetat kullanan adolesanlarda, total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinde

yükselme gözlenmiştir (280). Ek olarak, KOK kullanımının genç veya adolesan PKOS olgularında adiponektin düzeylerini yükselttiği bulunmuştur (283).

### **2.3.3. PKOS, Etinil estradiol ve hiperandrojenizm**

KOK'ların, androjen sentezi ve metabolizması üzerine farklı düzeylerde etkisi olduğunu dair kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar, KOK kullanımı sırasında over kaynaklı androjen üretiminde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. KOK'ların östrojen bileşeni, LH salgısının baskılanmasına ve over kaynaklı androjen üretiminin azaltılmasına yardımcı olur. Ek olarak, östrojen, SHBG'nin hepatik üretimini artırarak androjen reseptörlerine bağlanan serbest testosteron fraksiyonunu azaltmaktadır (55). PKOS'u olan 14 adolesanın katıldığı bir çalışmada, on iki ay boyunca uygulanan 35 µg EE/2 mg siproteron asetat kombinasyonunun hirsütizm skorlarında düşüş, serum androjen düzeylerinde azalma ve SHBG düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (280).

### **2.3.4. PKOS, Etinil estradiol ve hemostaz**

PKOS'u olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbilite ve mortaliteyi değerlendiren geniş ölçekli prospektif klinik çalışmalar olmamasına karşın, bazı çalışmalar bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerinde değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (284,11,285,104,179). Ek olarak, PKOS'a kardiyovasküler risk artışına neden olan obezite (286), arteriyel hipertansiyon (284), glikoz intoleransı veya Tip 2 DM (119), hiperinsülinemi (287), dislipidemi ve pıhtılaşma bozuklukları (288) gibi durumlar eşlik etmektedir. Miyokard enfarktüsü ve inme gibi durumlarda arteriyel trombozisin önemli bir rolü vardır. Metabolik sendrom, arteriyel trombozis ve aterosklerozis gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca, metabolik sendromun, venöz tromboembolizm riskini 2 kat artırdığı da bilinmektedir (289,290). Metabolik sendrom, PKOS hastalarında sık karşılaşılan protrombotik bir durumdur. Bu nedenle, PKOS hastalarının tedavisinde ilaç seçimi açısından dikkatli olunmalıdır. Koagülasyon ve fibrinolizis mekanizmalarındaki anormalliklerin PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimine katkısının olabileceği düşünülmektedir. PKOS'u olan kadınlardaki hemostatik parametre değişiklikleriyle ilgili bulgular çelişkilidir (291-293). KOK içeriğindeki EE miktarı ile venöz tromboembolizm riski arasında pozitif ilişki olduğu



saptanmıştır (294,295). EE, trombin oluşumunda artışla sonuçlanan koagülasyon sistemi değişikliklerine neden olur. EE, koagülasyon faktörlerinin miktarında (fibrinojen ve faktör VII, VIII, IX, X, XII ve XIII) artışa neden olurken, koagülasyonun doğal inhibitörlerinin miktarında (protein S ve antitrombin) azalmasına neden olur (296,297). PKOS'u olan hastaların tedavisinde, 35 µg EE/2 mg siproteron asetat içeren KOK kullanıldığında, venöz tromboemboli riskinin arttığı saptanmıştır (298).

### **2.3.5. PKOS, Etinil estradiol ve arteriyel tansiyon**

EE, estradiolden daha potent bir moleküldür ve hepatic anjiyotensiyojen üretimini artırır. Anjiotensinojen üretiminin artışı ile birlikte, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi yoluyla arteriyel basınçta yükselme olur (299). Az sayıda çalışmada, yüksek EE içeren KOK kullanımı ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu saptanmıştır (300,301). PKOS tanısı almış ve arteriyel tansiyonu normal sınırlarda seyreden kadınlarda KOK kullanımının, arteriyel tansiyon üzerine etkilerini değerlendiren çalışma yoktur.

### **2.3.6. PKOS, Etinil estradiol ve beden ağırlığı**

KOK kullanan hastalarda ağırlık artışını açıklamak amacıyla çok çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları, renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu, artan sıvı retansiyonu, karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler veya sıvı alımının artmasına neden olan beyin metabolizması değişiklikleridir. Ek olarak, tokluk hissini uyaran bir hormon olan kolesitokinin KOK kullananlarda baskılandığı bildirilmiştir. Böylece, iştah artışı ve sonrasında kilo alımı ortaya çıkıyor olabilir (302). PKOS'u olan 19 kadınla yapılan bir çalışmada yedi ay boyunca sürdürülen 35 µg EE/ 2 mg siproteron asetat içeren KOK tedavisinin kilo alımına neden olduğu saptanmıştır (303). PKOS'u olan on dört olgunun, yukarıda söz edilen tedavi rejimi ile değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, on iki aylık tedavi sonunda beden kitle indeksi (BKI) ve bel-kalça oranı (BKO) değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (280).

### **2.3.7. Etinil Estradiol'ün yan etkileri**

Terapötik dozlardaki EE'nin ana yan etkileri, östrojenik ve metabolik etkilerine bağlıdır. Bu yan etkiler, ödem, kilo alımı ve memelerde duyarlılık artışıdır. Libido değişiklikleri ve vajinal çekilme kanaması olabileceği bildirilmiştir. Baş ağrısı, depresyon, baş dönmesi, glikoz intoleransı ve kontakt lenslere duyarlılık gözlenebilir. Metastatik karsinomların tedavisinde kullanıldığında, yüksek dozlarda hiperkalsemi oluşturabilir. Bulantı, kusma ve diare az rastlanan durumlar değildir. Dermatolojik etkileri, kloazma, melazma, raş ve ürtiker olarak gözlenebilir. Ek olarak, eritema nodozum ve eritema multiforme görülebilir. (304). Hipertansiyona ve tromboembolik hastalıklara neden olabilir. Östrojen aşırı dozu, nazal konjesyon, görme bozuklukları, baş ağrısı ve hipertansiyona neden olabilir (304). Gingival kanamalar ve hiperplazi östrojen preparatları ile gözlenen yan etkilerdendir (305).

Kronik kullanımda, endometrial, meme ve karaciğer karsinomları, inme miyokarda enfarktüsü ve tromboembolik hastalık gelişim riski genel popülasyondan daha yüksektir. Meme kanseri ve bazı metastatik tümörlerde, nedeni belli olmayan uterus kanaması, akut tromboflebit veya tromboembolik durumlarda kullanımı kontraendikedir (304).

Tek başına östrojen veya östrojen/progesteron kombinasyonu kullanan kadınlarda akut pankreatit açısından dikkatli olunmalıdır (304).

Teratojenite açısından değerlendirildiğinde; östrojen preparatlarının kullanımı sırasında, kardiyovasküler defektler, göz ve kulak anomalileri ve Down sendromunun oluşabileceği bildirilmiştir (306).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 03.06.2009 tarihinde 2009/109 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

#### **3.2 Çalışma Grubunun Seçimi**

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2009– Mayıs 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji B.D. polikliniğinde yürütüldü. Çalışmanın hasta grubuna (18-45 yaş), polikliniğe başvuru sırasına göre randomize edilen, klinik ve laboratuvar yöntemlere dayanarak PKOS tanısı alan 83 hasta; kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 43 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü olan bireyler, ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edildi.

#### **Dışlama Kriterleri**

- 18 yaş altı hastalar
- 45 yaş üstü hastalar
- Koroner arter hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği
- Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi
- Androjen salgılayan tümörü olanlar
- Cushing sendromu,
- Tiroid disfonksiyonu,
- Hiperprolaktinemi
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- İnsülin direncini etkileyen ilaç kullanımı

### 3.3 Antropometrik Ölçümler, Örneklerin Toplanması, Laboratuvar Analiz Yöntemleri ve Vasküler Değerlendirmeler

Tedaviye başlanmadan önce, bütün olgulara tam bir fizik bakı yapıldı. Olguların BKİ değerleri kilo(kg)/boy(metre)<sup>2</sup> olarak saptandı. Katılımcılar ayakta dururken, bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki bölgeden en uzun horizontal çevre ölçüldü. Ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli mezru kullanıldı. Hirsutismus derecesi, Ferriman-Gallwey (FG) skor yöntemi kullanılarak iki farklı hekimin değerlendirme sonuçlarının ortalaması alınarak hesaplandı (307).

Bütün olgulara, 10-12 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 08:30 ile 10:30 arasında standart 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. OGTT, Amerikan Diyabet Birliği ölçütleri (2010) kullanılarak değerlendirildi (308). Menstrual döngüler, çalışma öncesindeki 6 aylık süre için değerlendirildi. Menstrual paternler 22-45 gün arası düzenli, 46-180 gün arası düzensiz, 21 gün veya daha kısa polimenore, 46-180 gün arası oligomenore ve 180 günden daha uzun olanlar amenore biçiminde tanımlandı. Menstruel döngünün 3-5 günlerinde ve diğer olgularda ise olağan bir günde, pelvik USG yapıldı. Aynı gün, Pregesteron, FSH, E<sub>2</sub>, prolaktin, DHEASO<sub>4</sub> (Roche Hitachi Cobas 6000 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Serbest testosteron (Kit: *ImmunoSpec*), SHGB, androstenedion, 17 $\alpha$ OHP (Kit: *Diamera*) manuel ELISA yöntemi ile çalışılmıştır [*M-Quant (BIOTEK Ins. Inc.) Otomatik Spektrofotometre; ELx50 (BIOTEK Inst. Inc) Plate yıkayıcı*]. Bütün olguların en az 10 saat açlık sonrası açlık kan şekeri, açlık serum insülini, total-K, HDL-K, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Olympus AU 600 otoanalizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. Homeostasis model (HOMA) insülin direnci indeksi (HOMA-IR), şu formüle göre hesaplandı: açlık kan şekeri (mmol/l) X açlık insülini ( $\mu$ U/L) / 22.5 (309). LDL-K, bu değerlerden Friedewald formülü [LDL= T. kolesterol- (VLDL+HDL); VLDL= TG/5] ile hesaplandı (310).

CRP türbidometrik yöntemle çalışıldı. Serum adiponektin (Kit: *Human Adiponectin Assay-Pro ELISA; Biotech Inst Spect*) ve apelin (Kit: *Human Apelin Biotech-in ELx Autostrip Washer*) düzeyleri toplu olarak ölçüldü. Temel fizik bakı ve laboratuvar ölçümleri yapıldıktan sonra hastalar 3 gruba ayrıldı. Hastalar geliş sırasına

göre randomize edildi. 28 olguya 2x1 gr metformin, 28 olguya etinilestradiol/siproteron asetat ve 27 olguya 2x1 gr Metformin+ etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi verildi. Tedavinin 12. haftasında temel incelemeler tekrarlandı. Kontrol grubunda bu işlemler yalnızca 1 kere yapıldı.

### **Akım-aracılı brakial arter dilatasyonunun ölçümü**

AADY General Electric Vivid 5 Ekokardiyografi aleti ve 12L prob kullanılarak, brakial arterin (sağ ve sol) ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem, bireyler oda sıcaklığında 15 dk dinlendikten sonra yapıldı. AADY ölçümü öncesi, hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüldü. Bireyler, sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Brakial arter, longitudinal düzlemde, antekubital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ ve sol brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı görüntünün en iyi olduğu bölgeden uzunlamasına olarak öncelikle doppler kayıtları alındı. Sonrasında lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2-D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG moniterizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyararı oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dk bu basınçta ve pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden longitudinal planda 60 sn sonrasına kadar doppler ölçümleri alındı, cihazın otomatik ölçüm sistemi ile ölçülerek kaydedildi. Doppler ölçümünden sonra tekrar 2-D görüntüleri alındı. 2-D görüntülerinden 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Akım-aracılı dilatasyon yanıtı=AADY) olarak kaydedildi. AADY, bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi.  $AADY, AAD \% = [(AADY - BÇ) / BÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

NADY ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için manşon indirildikten sonra 10-15dk beklendi. Dilatı nitrogliserin puf sonrası doppler ve çap

ölçümleri tekrarlandı. Lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı ve NBG yüzdesi hesaplandı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı  $NADY = \text{Nitrat-araçılı dilatasyon yanıtı}$  olarak kaydedildi.  $NAD \% = [(NAD - BÇ) / BÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

### **3.4. İstatistiksel Analizler**

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi.

Tüm veriler ortalama (ort)  $\pm$  standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama  $\pm$  standart sapma), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Tek Örneklem Testi ile değerlendirildi. PKOS grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleri, parametrik varsayımları karşılayan değişkenler için Student t testi ve karşılamayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların tedavi öncesi biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleri Kruskal Wallis testi (3 grup arasında) ve Mann-Whitney U testi (2’li karşılaştırmalar) ile karşılaştırıldı. Grupların tedavi öncesi ile sonrası biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleri Wilcoxon Signed Rank test ile analiz edildi.

$p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 kişi katıldı. Kontrol grubunda 43 hasta (% 34.1) vardı. PKOS grubunda metformin tedavisi alan 28 hasta (% 22.2), etinil estradiol tedavisi alan 28 hasta (% 22.2), metformin+etinil estradiol kombinasyon tedavisi alan 27 hasta (% 21.4) vardı. Metformin grubundan 7 hasta, etinil estradiol grubundan 7 hasta, metformin+etinil estradiol kombinasyonu grubundan da 14 hasta üçüncü ay kontrollerine gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar.

### 4.1.PKOS ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS'lu olguların BKİ ( $p<0.001$ ), bel çevresi ( $p<0.001$ ) ölçümleri, FG skoru ( $p<0.001$ ) sistolik ( $p=0.005$ ) ve diastolik kan basıncı ( $p=0.048$ ), CRP ( $p<0.001$ ), HOMA-IR ( $p=0.004$ ), serbest testosteron ( $p<0.001$ ), total testosteron ( $p<0.001$ ), androstenedion ( $p=0.001$ ), LH ( $p=0.037$ ), LDL-K ( $p<0.001$ ) ve TG ( $p<0.001$ ) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. PKOS'lu olguların adiponektin ( $p=0.007$ ), apelin ( $p=0.001$ ), estradiol ( $p=0.015$ ) HDL-K ( $p<0.001$ ) ve SHBG ( $p=0.001$ ) düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş ( $p=0.338$ ), FMD ( $p=0.231$ ), FSH ( $p=0.276$ ), DHEASO4 ( $p=0.350$ ),  $17\alpha$ -OHP ( $p=0.240$ ) ve total kolesterol ( $p=0.184$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.1**).

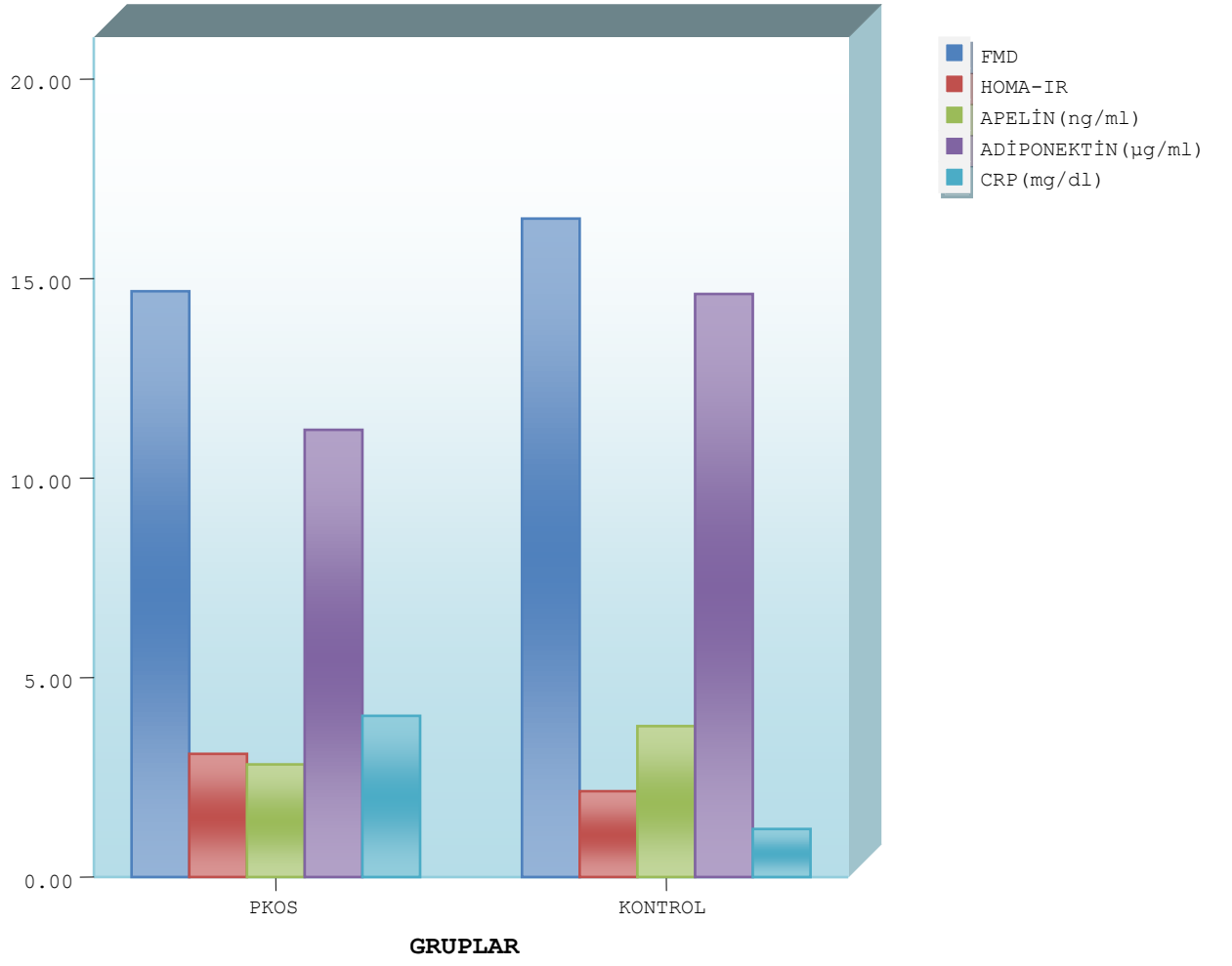
**Tablo 4.1.** PKOS ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırılması.

	GRUPLAR		p
	PKOS	KONTROL	
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>YAŞ (yıl)</b>	23.12±5.33	24.28±4.92	0.238*
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.88±6.31	22.06±2.29	<0.001*
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	86.28±17.66	64.19±3.79	<0.001*
<b>Sistolik K. B. (mm-Hg)</b>	112.53±12.50	106.28±9.26	0.005*
<b>Diastolik K. B. (mm-Hg)</b>	73.43±8.33	70.35±6.93	0.048**
<b>F-G Skoru</b>	9.53±3.66	0±0	<0.001*
<b>FMD (% değişim)</b>	14.68±7.93	16.51±8.33	0.231*
<b>HOMA-IR</b>	3.09±1.97	2.15±0.90	0.004*
<b>Apelin (ng/ml)</b>	2.8±2.8	3.8±2.2	0.001**
<b>Adiponektin (µg/ml)</b>	11.21±6.97	14.61±5.80	0.007*
<b>CRP (mg/dl)</b>	4.04±5.79	1.20±1.88	<0.001**
<b>FSH (U/L)</b>	6.69±9.08	6.29±2.81	0.276**
<b>LH (U/L)</b>	12.09±11.46	9.49±11.15	0.037**
<b>SHBG (nmol/L)</b>	40.26±56.89	50.54±33.16	0.001**
<b>T. Testosteron (ng/dl)</b>	0.61±0.32	0.41±0.20	<0.001*
<b>S. Testosteron (pg/ml)</b>	2.56±2.77	1.36±0.81	<0.001**
<b>Estradiol (pg/ml)</b>	71.87±73.63	98.88±85.47	0.015**
<b>DHEASO4 (µg/ml)</b>	257.95±120.22	238.60±85.92	0.350*
<b>Androstenedion (ng/dl)</b>	3.13±1.29	2.40±1.02	0.001*
<b>17 α-OHP (ng/dl)</b>	1.13±0.57	1.02±0.44	0.240*
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	167.52±33.07	159.16±33.81	0.184*
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	51.96±12.43	61.33±12.79	<0.001*
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	93.72±29.29	81.79±28.27	0.030*
<b>TG (mg/dl)</b>	107.82±57.67	74.60±35.84	<0.001**

\*Student t testi

\*\*Mann Whitney U testi





**Şekil 4.1.** PKOS ve kontrol grubunun tedavi öncesi FMD, HOMA-IR, apelin, adiponektin ve CRP düzeylerinin çubuk grafiği.

**Tablo 4.2.** PKOS grubundaki kadınların parametrelerinin birbirleri ile ilişkileri.

		Apelin	Adiponektin	CRP	FMD	BKİ	HOMA-IR	SHBG	T. Tes.	S. Tes	17 $\alpha$ -OHP	Androstenedion	DHEASO4	T. Kolesterol	HDL-K	LDL-K	TG	Sistolik K. B.	
Adiponektin	r	-0.049																	
	p	0.862																	
CRP	r	-0.032	-0.169																
	p	0.815	0.218																
FMD	r	-0.006	-0.312	-0.033															
	p	0.960	0.004	0.810															
BKİ	r	-0.137	-0.047	0.520	-0.025														
	p	0.216	0.671	<0.001	0.823														
HOMA-IR	r	0.052	-0.334	0.323	0.315	0.026													
	p	0.642	0.002	0.016	0.004	0.819													
SHBG	r	-0.030	0.002	-0.048	-0.196	0.092	-0.048												
	p	0.785	0.987	0.726	0.076	0.410	0.668												
T. Testosteron	r	-0.036	-0.053	0.176	-0.033	-0.030	-0.047	-0.179											
	p	0.754	0.631	0.200	0.768	0.785	0.673	0.106											
S. Testosteron	r	0.014	0.011	0.135	-0.014	0.010	0.064	-0.198	0.790										
	p	0.898	0.920	0.325	0.997	0.928	0.566	0.073	<0.001										
17 $\alpha$ -OHP	r	-0.047	0.031	-0.171	-0.141	-0.069	-0.139	-0.092	0.243	0.183									
	p	0.674	0.777	0.213	0.205	0.533	0.211	0.407	0.027	0.097									
Androstenedion	r	0.175	-0.036	-0.096	-0.048	-0.137	-0.144	-0.109	0.474	0.260	0.144								
	p	0.114	0.752	0.496	0.666	0.216	0.195	0.327	<0.001	0.018	0.193								
DHEASO4	r	-0.003	-0.103	0.100	-0.044	-0.127	-0.067	-0.136	0.686	0.464	0.173	0.436							
	p	0.979	0.356	0.470	0.691	0.254	0.547	0.220	<0.001	<0.001	0.118	<0.001							
T. Kolesterol	r	0.110	0.099	0.213	0.127	-0.070	0.003	-0.130	0.058	0.090	-0.025	0.144	-0.026						
	p	0.322	0.374	0.118	0.253	0.530	0.981	0.241	0.804	0.420	0.825	0.193	0.812						
HDL-K	r	-0.108	0.338	-0.075	-0.289	-0.221	-0.363	0.000	0.092	-0.027	0.067	0.186	0.203	0.152					
	p	0.331	0.002	0.585	0.008	0.045	0.001	0.999	0.410	0.808	0.548	0.092	0.066	0.169					
LDL-K	r	0.142	0.067	0.196	0.147	-0.067	-0.002	-0.172	0.067	0.097	0.050	0.083	-0.053	0.933	-0.059				
	p	0.202	0.550	0.151	0.185	0.437	0.989	0.119	0.550	0.384	0.652	0.458	0.637	<0.001	0.596				
TG	r	0.071	-0.267	0.293	0.318	0.271	0.396	0.059	-0.106	0.033	-0.269	-0.011	-0.187	0.346	-0.502	0.215			
	p	0.523	0.015	0.030	0.003	0.013	<0.001	0.594	0.340	0.785	0.014	0.921	0.091	0.001	<0.001	0.051			
Sistolik K. B.	r	-0.060	-0.096	0.262	0.352	-0.178	0.006	-0.004	-0.106	-0.049	-0.153	-0.053	-0.163	0.100	-0.060	0.096	0.119		
	p	0.591	0.367	0.054	0.001	0.108	0.954	0.973	0.339	0.661	0.168	0.636	0.140	0.366	0.591	0.366	0.285		
Diastolik K. B.	r	-0.012	-0.188	0.125	0.366	-0.013	-0.015	-0.079	-0.002	-0.045	-0.096	0.048	-0.068	0.025	-0.096	0.041	0.085	0.460	
	p	0.915	0.088	0.363	0.001	0.906	0.893	0.479	0.967	0.689	0.369	0.678	0.544	0.820	0.388	0.716	0.443	<0.001	

r (Pearson korelasyon katsayısı)

PKOS'lu olgularda adiponektin düzeyiyle FMD ( $r=-0.312$ ,  $p=0.004$ ), HOMA-IR ( $r=-0.334$ ,  $p=0.002$ ) ve TG ( $r=-0.267$ ,  $p=0.015$ ) düzeyleri arasında zayıf negatif ilişki; HDL-K ( $r=0.338$ ,  $p=0.002$ ) düzeyleri ile arasında zayıf pozitif ilişki olduğu bulundu. Buna karşılık CRP, BKİ, SHBG, total testosteron, serbest testosteron, 17  $\alpha$ -OHP, androstenedion, DHEASO<sub>4</sub>, total kolesterol, LDL, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri ile arasında ilişki saptanmadı. Apelin düzeyi ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. CRP ile BKİ ( $r=0.520$ ,  $p<0.001$ ) arasında orta düzey pozitif ilişki, HOMA-IR ( $r=0.323$ ,  $p=0.016$ ) ve TG ( $r=0.293$ ,  $p=0.030$ ) ile arasında zayıf pozitif ilişki saptandı. CRP ile bu üçü dışındaki diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi yoktu. FMD değeri ile HOMA-IR ( $r=0.315$ ,  $p=0.004$ ), TG ( $r=0.318$ ,  $p=0.003$ ), sistolik kan basıncı ( $r=0.352$ ,  $p=0.001$ ) ve diastolik kan basıncı ( $r=0.366$ ,  $p=0.001$ ) düzeyleri arasında zayıf pozitif ilişki saptanırken, BKİ, SHBG, total testosteron, serbest testosteron, 17  $\alpha$ -OHP, androstenedion, DHEASO<sub>4</sub>, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (**Tablo 4.2**).

#### **4.2.Üç tedavi grubunun çalışma başlangıcında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması**

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi yaş ( $p=0.004$ ), BKİ ( $p<0.001$ ) bel çevresi ( $p=0.003$ ), diastolik kan basıncı ( $p=0.017$ ), adiponektin ( $p=0.013$ ), CRP ( $p=0.004$ ), FSH ( $p=0.048$ ) ve LDL-K ( $p=0.030$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yaş ve BKİ düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p<0.001$ ) ve metformin+etinil estradiol gruplarının ortalamalarından (sırasıyla  $p=0.004$ ,  $p=0.003$ ) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Bel çevresi ölçümleri arasındaki anlamlı fark, etinil estradiol grubunun ortalamasının metformin grubunun ( $p=0.001$ ) ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Diastolik kan basıncı düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.003$ ) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Adiponektin düzeyleri ile ilgili anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.003$ ) düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. CRP

düzeyleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol ( $p=0.002$ ) ve metformin+etinil estradiol gruplarının ortalamalarından ( $p=0.021$ ) yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. FSH düzeyleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının metformin+etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.016$ ) düşük olmasından kaynaklandığı bulundu. LDL-K ortalamaları arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol ( $p=0.024$ ) ve metformin+etinil estradiol gruplarının ortalamalarından ( $p=0.024$ ) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Üç grubun F-G skoru ( $p=0.092$ ), FMD ( $p=0.974$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0.106$ ), HOMA-IR ( $p=0.961$ ), apelin ( $p=0.090$ ), TG ( $p=0.461$ ), LH ( $p=0.159$ ), SHBG ( $p=0.269$ ), total testosteron ( $p=0.519$ ), serbest testosteron ( $p=0.469$ ), estradiol ( $p=0.954$ ), DHEASO<sub>4</sub> ( $p=0.541$ ), androstenedion ( $p=0.243$ ), 17  $\alpha$ -OHP ( $p=0.380$ ), total kolesterol ( $p=0.99$ ) ve HDL-K ( $p=0.235$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.3.** Üç tedavi grubunun yaş ve diğer parametrelerinin tedavi öncesi düzeylerinin karşılaştırılması

	GRUPLAR			p*	p**	p†	p††
	Metformin Ort±SS	Etinil Estradiol Ort±SS	Metformin+Etinil Estradiol Ort±SS				
YAŞ (yıl)	26.62±6.25	21.52±4.66	20.46±3.86	<b>0.004</b>	<b>0.005</b>	<b>0.004</b>	0.624
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.56±7.35	24.52±5.46	26±5.31	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	0.400
Bel Çevresi (cm)	94.33±16.39	76.48±13.57	82.77±16.31	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>	0.070	0.261
Sistolik K. B. (mm-Hg)	114.76±9.81	106.90±12.70	114.62±14.06	0.106	-	-	-
Diastolik K. B. (mm-Hg)	78.33±6.19	70.71±7.95	74.23±10.17	<b>0.017</b>	<b>0.003</b>	0.276	0.400
F-G Skoru	9.38±3.35	10.14±4.51	12±4.43	0.092	-	-	-
FMD (% değişim)	14.68±9.31	13.40±6.73	12.92±6.88	0.974	-	-	-
HOMA-IR	3.46±1.94	2.73±1.97	2.84±1.43	0.961	-	-	-
Apelin (ng/ml)	2.61±3.45	3.03±2.77	2.52±2.74	0.090	-	-	-
Adiponektin (µg/ml)	7.69±3.63	14.26±8.60	9.65±5.68	<b>0.013</b>	<b>0.003</b>	0.358	0.151
CRP (mg/dl)	7.36±8.27	2.04±2.95	1.83±1.28	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.021</b>	0.288
FSH (U/L)	5.42±1.42	5.55±2	12.93±22.35	<b>0.048</b>	0.458	<b>0.016</b>	0.070
LH (U/L)	9.09±5.60	11.97±9.47	21.33±21.62	0.159	-	-	-
SHBG (nmol/L)	25.47±18.02	35.36±26.37	31.83±15.51	0.269	-	-	-
T. Testosteron (ng/dl)	0.68±0.25	0.65±0.29	0.57±0.31	0.519	-	-	-
S. Testosteron (pg/ml)	2.66±1.75	2.44±1.72	2.13±1.62	0.469	-	-	-
Estradiol (pg/ml)	68.91±68.97	65.52±57.18	101.24±125.18	0.954	-	-	-
DHEASO4 (µg/ml)	289.55±115.54	262.09±115.20	263.84±182.61	0.541	-	-	-
Androstenedion (ng/dl)	3.22±1.13	3.58±1.34	2.74±1.31	0.243	-	-	-
17 α-OHP (ng/dl)	1.16±0.66	1.24±0.69	1.27±0.32	0.380	-	-	-
T.Kolesterol (mg/dl)	175.67±28.11	159.33±40.16	155.38±25.98	0.099	-	-	-
HDL-K (mg/dl)	48.38±9.46	53.52±13.60	53.92±13.16	0.235	-	-	-
LDL-K (mg/dl)	104±20.59	84.93±32.66	84.51±24.53	<b>0.030</b>	<b>0.024</b>	<b>0.024</b>	0.807
TG (mg/dl)	116.33±62.57	101.29±57.33	82.69±30.97	0.461	-	-	-

\*Kruskal-Wallis Testi

\*\* Metformin ve Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

† Metformin ve Metformin+Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

†† Etinil Estradiol ve Metformin+Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

### 4.3. Üç tedavi grubunun tedavinin 3. ayında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması

Üç tedavi grubunun tedavinin 3. ayında BKİ ( $p<0.001$ ) ve bel çevresi ( $p=0.003$ ) ölçümleri, diastolik kan basıncı ( $p=0.011$ ), SHBG ( $p=0.009$ ), serbest testosteron ( $p=0.016$ ) ve HDL-K ( $p=0.028$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. BKİ ve bel çevresi ölçümleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ) ve metformin+etinil estradiol gruplarının ortalamalarından (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.046$ ) yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. Diastolik kan basıncı düzeyleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p<0.001$ ) yüksek ve etinil estradiol grubunun ortalamasının metformin+etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.032$ ) düşük olmasından kaynaklandığı saptandı. SHBG düzeyleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.003$ ) düşük olmasından kaynaklandığı bulundu. Serbest testosteron düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubu serbest testosteron ortalamasının etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.005$ ) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. HDL-K düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının metformin+etinil estradiol grubunun ortalamasından ( $p=0.007$ ) düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Üç tedavi grubunun F-G skoru ( $p=0.327$ ), FMD ( $p=0.935$ ), HOMA-IR ( $p=0.909$ ), apelin ( $p=0.173$ ), adiponektin ( $p=0.055$ ), CRP ( $p=0.419$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0.097$ ), FSH ( $p=0.124$ ), LH ( $p=0.877$ ) total testosteron ( $p=0.609$ ), estradiol ( $p=0.056$ ), DHEASO4 ( $p=0.109$ ), androstenedion ( $p=0.674$ ), 17  $\alpha$ -OHP ( $p=0.599$ ), total kolesterol ( $p=0.978$ ), LDL-K ( $p=0.606$ ) ve TG ( $p=0.642$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4.** Üç tedavi grubunun tedavinin üçüncü ayında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması.

GRUPLAR				p*	p**	p†	p††
	Metformin Ort±SS	Etinil Estradiol Ort±SS	Metformin+Etinil Estradiol Ort±SS				
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32.60±6.81	24.67±4.97	25.22±5	<0.001	<0.001	<0.001	0.600
Bel Çevresi (cm)	92.86±16.66	76.14±12.89	81±14.75	0.003	0.001	0.046	0.309
Sistolik K. B. (mm-Hg)	114.76±8.29	105.24±24	116.54±11.79	0.097	-	-	-
Diastolik K. B. (mm-Hg)	77.62±5.62	68.81±7.05	74.62±7.21	0.001	<0.001	0.246	0.032
F-G Skoru	8.86±3.10	8.29±3.73	9.85±3.11	0.327	-	-	-
FMD (% değişim)	16.09±8.81	15.91±7.48	16.53±8.85	0.935	-	-	-
HOMA-IR	2.75±1.85	2.71±1.41	2.85±1.89	0.909	-	-	-
Apelin (ng/ml)	2.98±2.08	3.92±2	3.71±2.33	0.173	-	-	-
Adiponektin (µg/ml)	10.89±7.96	14.95±8.23	12.36±4.97	0.055	-	-	-
CRP (mg/dl)	6.70±8.13	3.67±4	3.80±5.51	0.419	-	-	-
FSH (U/L)	6.35±1.82	4.89±2.18	5.75±1.24	0.124	-	-	-
LH (U/L)	7.90±3.64	10.63±11.92	9.87±7.37	0.877	-	-	-
SHBG (nmol/L)	29.44±26.28	119.07±119.29	71.13±83.02	0.009	0.003	0.082	0.264
T. Testosteron (ng/dl)	0.50±0.25	0.43±0.17	0.45±0.24	0.609	-	-	-
S. Testosteron (pg/ml)	2.76±2.18	1.22±0.85	1.84±1.98	0.016	0.005	0.082	0.523
Estradiol (pg/ml)	58.27±41.08	53.18±60.19	30.98±15.47	0.056	-	-	-
DHEASO4 (µg/ml)	306.91±145.73	237.25±123.58	245.71±204.90	0.109	-	-	-
Androstenedion (ng/dl)	2.79±1.04	2.89±1.12	3.18±1.40	0.674	-	-	-
17 α-OHP (ng/dl)	1.03±0.45	1.28±0.90	1.08±0.70	0.599	-	-	-
T.Kolesterol (mg/dl)	182.57±25.94	189.33±52.99	180.77±30.63	0.978	-	-	-
HDL-K (mg/dl)	51.10±9.45	62±21.29	62.77±12.75	0.028	0.051	0.007	0.917
LDL-K (mg/dl)	107.11±21.88	103.30±45.28	97.25±25.94	0.606	-	-	-
TG (mg/dl)	119.71±60.20	119.38±46.79	102±37.79	0.642	-	-	-

\*Kruskal-Wallis Testi

\*\* Metformin ve Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

† Metformin ve Metformin+Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

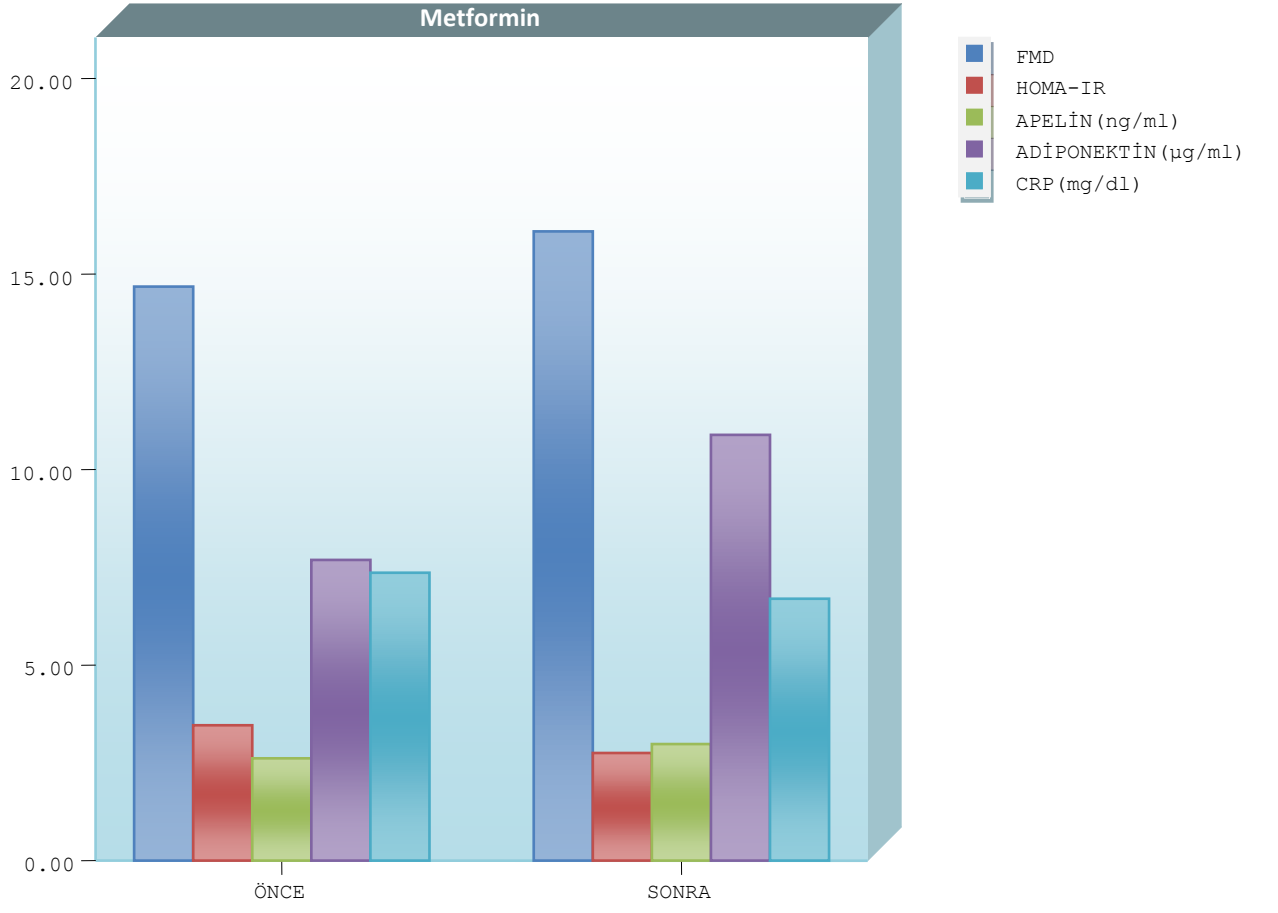
†† Etinil Estradiol ve Metformin+Etinil Estradiol gruplarının karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

#### **4.4. Tedavi gruplarında parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması**

##### **Metformin tedavi grubu**

Bu olguların tedavi öncesi ve sonrası sistolik basıncı (p=0.864), diastolik kan basıncı (p=0.585), F-G skoru (p=0.131), FMD (p=0.394), CRP (p=0.086), LH (p=0.794), SHGB (p=0.848), serbest testosteron (p=0.881), estradiol (p=0.498), DHEASO<sub>4</sub> (p=0.411), androstenedion (p=0.097), 17  $\alpha$ -OHP (p=0.370), total kolesterol (p=0.073), LDL-K (p=0.279), TG (p=0.601) ve apelin (p=0.357) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı. Metformin tedavisi alan olguların adiponektin (p=0.039), HDL-K (p=0.046) ve FSH (p=0.040) düzeylerinde 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Buna karşılık HOMA-IR (p=0.050), total testosteron (p<0.001) düzeylerinde, BKİ (p=0.013) ve bel çevresi (p=0.017) ölçümleri arasında tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (**Tablo 4.5**).





**Şekil 4.2.** Metformin tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin, CRP düzeylerinin çubuk grafiği.

**Tablo 4.5.** Metformin tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması.

	METFORMİN		P
	0. AY	3. AY	
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.56±7.35	32.60±6.81	<b>0.013</b>
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	94.33±16.39	92.86±16.66	<b>0.017</b>
<b>Sistolik K. B. (mm-Hg)</b>	114.76±9.81	114.76±8.29	0.864
<b>Diastolik K. B. (mm-Hg)</b>	78.33±6.19	77.62±5.62	0.585
<b>F-G Skoru</b>	9.38±3.35	8.86±3.10	0.131
<b>FMD (% değişim)</b>	14.68±9.31	16.09±8.81	0.394
<b>HOMA-IR</b>	3.46±1.94	2.75±1.85	<b>0.050</b>
<b>Apelin (ng/ml)</b>	2.61±3.45	2.98±2.08	0.357
<b>Adiponektin (µg/ml)</b>	7.69±3.63	10.89±7.96	<b>0.039</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>	7.36±8.27	6.70±8.13	0.086
<b>FSH (U/L)</b>	5.42±1.42	6.35±1.82	<b>0.040</b>
<b>LH (U/L)</b>	9.09±5.60	7.90±3.64	0.794
<b>SHBG (nmol/L)</b>	25.47±18.02	29.44±26.28	0.848
<b>T. Testosteron (ng/dl)</b>	0.68±0.25	0.50±0.25	<b>&lt;0.001</b>
<b>S. Testosteron (pg/ml)</b>	2.66±1.75	2.76±2.18	0.881
<b>Estradiol (pg/ml)</b>	68.91±68.97	58.27±41.08	0.498
<b>DHEASO4 (µg/ml)</b>	289.55±115.54	306.91±145.73	0.411
<b>Androstenedion (ng/dl)</b>	3.22±1.13	2.79±1.04	0.097
<b>17 α-OHP (ng/dl)</b>	1.16±0.66	1.03±0.45	0.370
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	175.67±28.11	182.57±25.94	0.073
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	48.38±9.46	51.10±9.45	<b>0.046</b>
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	104±20.59	107.11±21.88	0.279
<b>TG (mg/dl)</b>	116.33±62.57	119.71±60.20	0.601

\* Wilcoxon Signed Rank Test

**Tablo 4.6.** Etinil estradiol tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması.

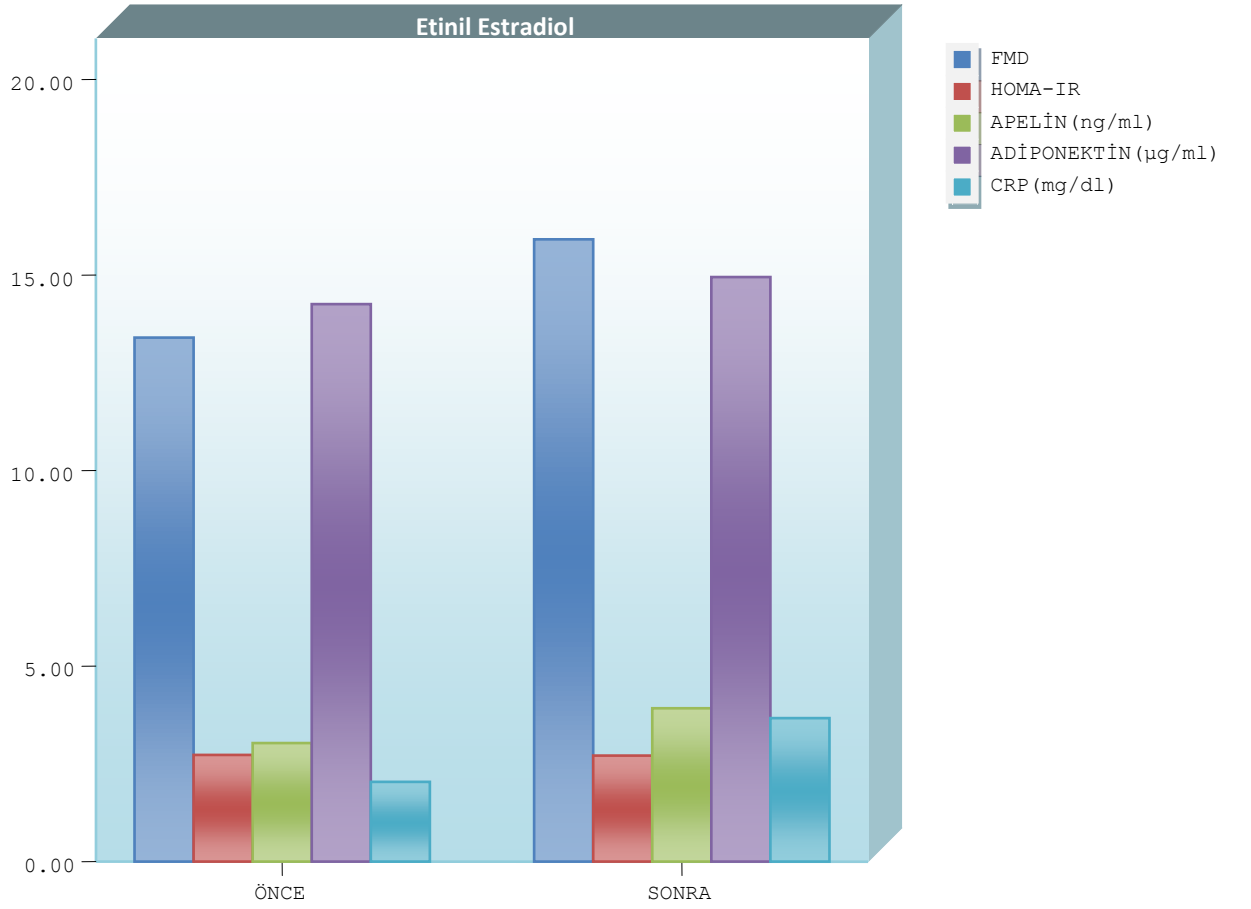
	ETİNİL ESTRADIOL		P
	0. AY	3. AY	
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.52±5.46	24.67±4.97	0.446
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	76.48±13.57	76.14±12.89	0.448
<b>Sistolik K. B. (mm-Hg)</b>	106.90±12.70	105.24±24	0.518
<b>Diastolik K. B. (mm-Hg)</b>	70.71±7.95	68.81±7.05	0.311
<b>F-G Skoru</b>	10.14±4.51	8.29±3.73	<b>&lt;0.001</b>
<b>FMD (% değişim)</b>	13.40±6.73	15.91±7.48	0.205
<b>HOMA-IR</b>	2.73±1.97	2.71±1.41	0.502
<b>Apelin (ng/ml)</b>	3.03±2.77	3.92±2	0.073
<b>Adiponektin (µg/ml)</b>	14.26±8.60	14.95±8.23	0.217
<b>CRP (mg/dl)</b>	2.04±2.95	3.67±4	<b>&lt;0.001</b>
<b>FSH (U/L)</b>	5.55±2	4.89±2.18	0.161
<b>LH (U/L)</b>	11.97±9.47	10.63±11.92	0.108
<b>SHBG (nmol/L)</b>	35.36±26.37	119.07±119.29	<b>0.005</b>
<b>T. Testosteron (ng/dl)</b>	0.65±0.29	0.43±0.17	<b>&lt;0.001</b>
<b>S. Testosteron (pg/ml)</b>	2.44±1.72	1.22±0.85	<b>0.001</b>
<b>Estradiol (pg/ml)</b>	65.52±57.18	53.18±60.19	0.145
<b>DHEASO4 (µg/ml)</b>	262.09±115.20	237.25±123.58	0.108
<b>Androstenedion (ng/dl)</b>	3.58±1.34	2.89±1.12	<b>0.049</b>
<b>17 α-OHP (ng/dl)</b>	1.24±0.69	1.28±0.90	0.985
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	159.33±40.16	189.33±52.99	<b>0.007</b>
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	53.52±13.60	62±21.29	<b>0.020</b>
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	84.93±32.66	103.30±45.28	<b>0.019</b>
<b>TG (mg/dl)</b>	101.29±57.33	119.38±46.79	<b>0.050</b>

\*Wilcoxon Signed Rank Test

#### **Etinil estradiol tedavi grubu**

Bu olguların tedavi öncesi ve sonrası BKİ (p=0.446) ve bel çevresi (p=0.448) ölçümleri, sistolik kan basıncı (p=0.518), diastolik kan basıncı (p=0.311), FMD (p=0.205), HOMA-IR (p=0.502), 17 α-OHP p=0.985), apelin (p=0.073), adiponektin (p=0.217), FSH (p=0.161), LH (p=0.108), estradiol (p=0.145) ve DHEASO4 (p=0.108) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşılık CRP (p<0.001), SHBG (p=0.005), Total-K

( $p=0.007$ ), LDL-K ( $p=0.019$ ), HDL-K ( $p=0.020$ ), ve TG ( $p=0.050$ ) düzeylerinin tedavi sonrası düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı. Ayrıca, etinil estradiol tedavisi alan olguların androstenedion ( $p=0.049$ ), F-G skoru ( $p<0.001$ ), total testosteron ( $p<0.001$ ), serbest testosteron ( $p=0.001$ ) düzeylerinde 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (**Tablo 4.6**).



**Şekil 4.3.** Etinil estradiol tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin, CRP düzeylerinin çubuk grafiği.

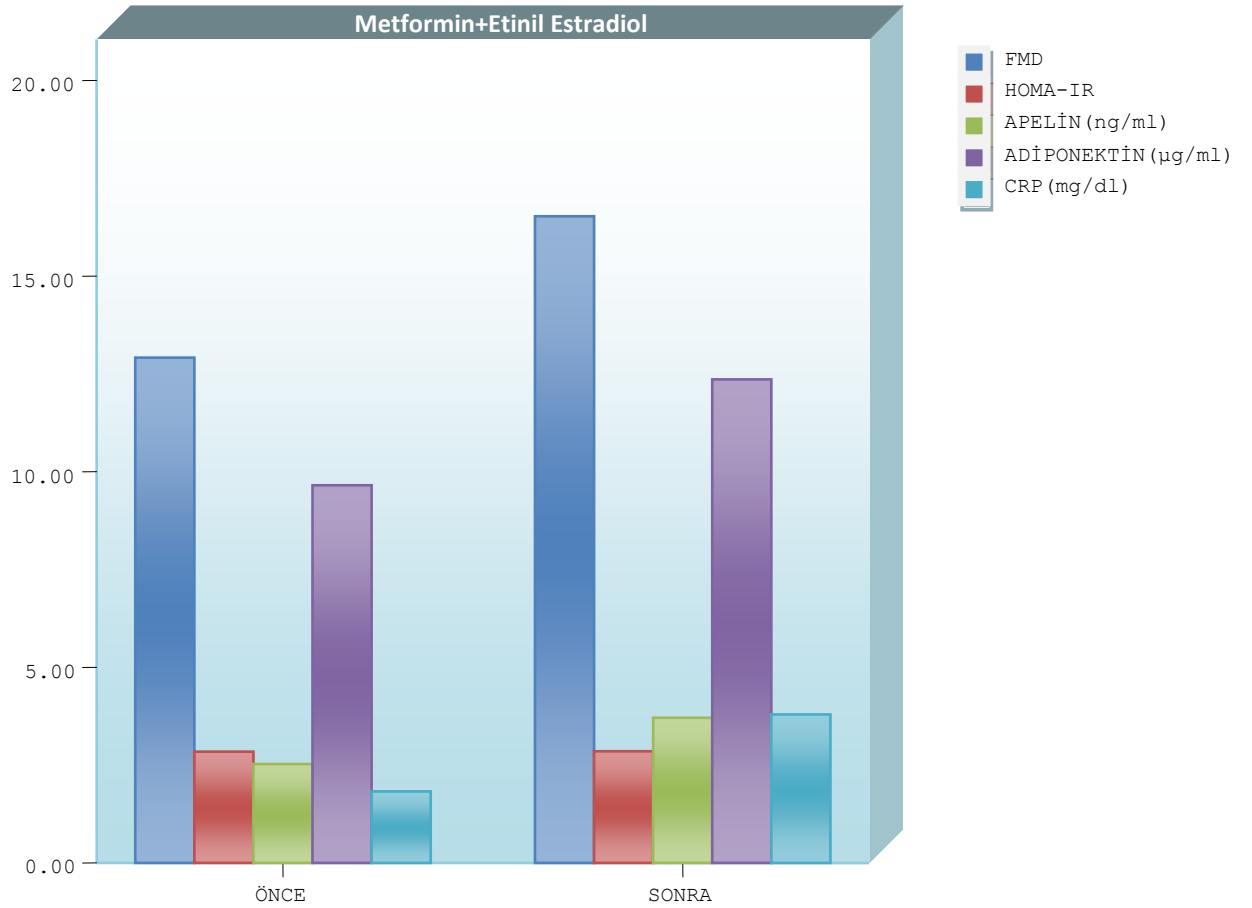
**Tablo 4.7.** Metformin+Etinil Estradiol tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	<b>METFORMİN+ETİNİL ESTRADIÖL</b>		<b>P</b>
	<b>0. AY</b>	<b>3. AY</b>	
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26±5.31	25.22±5	0.092
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	82.77±16.31	81±14.75	0.152
<b>Sistolik K. B. (mm-Hg)</b>	114.62±14.06	116.54±11.79	0.299
<b>Diastolik K. B. (mm-Hg)</b>	74.23±10.17	74.62±7.21	0.794
<b>F-G Skoru</b>	12±4.43	9.85±3.11	<b>0.004</b>
<b>FMD (% değişim)</b>	12.92±6.88	16.53±8.85	0.382
<b>HOMA-IR</b>	2.84±1.43	2.85±1.89	0.972
<b>Apelin (ng/ml)</b>	2.52±2.74	3.71±2.33	<b>0.046</b>
<b>Adiponektin (µg/ml)</b>	9.65±5.68	12.36±4.97	0.099
<b>CRP (mg/dl)</b>	1.83±1.28	3.80±5.51	0.221
<b>FSH (U/L)</b>	12.93±22.35	5.75±1.24	0.064
<b>LH (U/L)</b>	21.33±21.62	9.87±7.37	<b>0.033</b>
<b>SHBG (nmol/L)</b>	31.83±15.51	71.13±83.02	0.221
<b>T. Testosteron (ng/dl)</b>	0.57±0.31	0.45±0.24	0.100
<b>S. Testosteron (pg/ml)</b>	2.13±1.62	1.84±1.98	0.382
<b>Estradiol (pg/ml)</b>	101.24±125.18	30.98±15.47	<b>0.019</b>
<b>DHEASO4 (µg/ml)</b>	263.84±182.61	245.71±204.90	0.422
<b>Androstenedion (ng/dl)</b>	2.74±1.31	3.18±1.40	0.294
<b>17 α-OHP (ng/dl)</b>	1.27±0.32	1.08±0.70	0.249
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	155.38±25.98	180.77±30.63	<b>0.012</b>
<b>HDL-K (mg/dl)</b>	53.92±13.16	62.77±12.75	<b>0.003</b>
<b>LDL-K (mg/dl)</b>	84.51±24.53	97.25±25.94	0.064
<b>TG (mg/dl)</b>	82.69±30.97	102±37.79	<b>0.050</b>

\*Wilcoxon Signed Rank Test

### Metformin+Etinil estradiol tedavi grubu

Metformin+Etinil estradiol tedavisi alan olguların BKİ (p=0.092) ve bel çevresi (p=0.152) ölçümleri, sistolik kan basıncı (p=0.299), diastolik kan basıncı (p=0.794), FMD (p=0.382), HOMA-IR (p=0.972), adiponektin (p=0.099), CRP (p=0.221), FSH (p=0.064), SHBG (p=0.221), total testosteron (p=0.100), serbest testosteron (p=0.382), DHEASO4 (p=0.422), androstenedion (p=0.294), 17  $\alpha$ -OHP (p=0.249) ve LDL-K (p=0.064) düzeylerinde 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı. Metformin+Etinil estradiol tedavisi alan olguların apelin (p=0.046), total kolesterol (p=0.012), HDL-K (p=0.003) ve TG (p=0.050) düzeylerinde 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme, LH (p=0.033), estradiol (p=0.019) ve F-G skorları (p=0.004) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı.(**Tablo 4.7**).



**Şekil 4.4.** Metformin+Etinil estradiol tedavisi alan kadınların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin ve CRP düzeylerinin çubuk grafiği.

Çalışmamızda, metformin tedavisi uygulanan hastaların (n=21), 4'ünde karında şişkinlik, 2'sinde bulantı, 3'ünde dispepsi ve iştahsızlık yakınması oldu. Bu tedavi grubundaki hastaların hiçbirinde diare, karın ağrısı, "flatulance", ağızda metalik tat ve vit B12 eksikliği gözlenmedi. EE/SA grubundaki hastaların 4'ünde bulantı ve memelerde duyarlılık, 2'sinde kilo artışı gözlendi. Hastaların hiçbirinde, söz edilen diğer yan etkiler gözlenmedi. Metformin+EE/SA tedavisi alan gruptaki hastaların (n=13) 2'sinde dispeptik yakınmalar ve 1'inde memelerde duyarlılık gözlendi.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, PKOS'lu olguların FMD, HOMA-IR, apelin, adiponektin ve CRP düzeylerinin kontrol grubundan farklı olup olmadığını ve bu parametrelerin PKOS'lu olgularda uygulanan üç farklı tedavi yaklaşımına (metformin, etinil estradiol ve metformin+etinil estradiol) yanıtlarını araştırmayı amaçladık.

Biz, bu çalışmada PKOS'lu olgularda FMD değerinin kontrol grubundan farklı olmadığını; adiponektin ve apelin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük; HOMA-IR, ve CRP düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulduk. Metformin tedavisi, PKOS'lu olguların adiponektin düzeyini artırırken, FMD, apelin ve CRP düzeylerinde anlamlı değişmeye neden olmadı, bununla beraber HOMA-IR düzeyini ise düşürdüğünü belirledik. Etinil estradiol tedavisi PKOS'lu olguların CRP düzeylerinde anlamlı artışa neden oldu. Buna karşılık, bu tedavi yaklaşımı ile FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadı. Metformin+Etinil estradiol tedavisi verilen PKOS'lu olguların FMD, HOMA-IR, adiponektin, CRP düzeylerinde değişim gözlenmezken, bu kombinasyon tedavisiyle apelin düzeyinin arttığını bulduk.

FMD, kardiyovasküler hastalık için bir risk belirteçidir. PKOS'ta kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin daha yaygın olduğu bilinmektedir. PKOS'lu olguların katılımıyla yapılan az sayıda çalışmada, FMD değerlendirilmiştir. PKOS hastalarının endotelial fonksiyonlarının, yaş ve ağırlık açısından eşleştirilmiş sağlıklı kadınlardan farklı olmadığı belirlenmiştir (9). Hudecova ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, PKOS hastalarında endotelial işlev bozukluğu olduğunu göstermiştir (10). Söz edilen çalışmada, PKOS'lu olgular sadece yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Normal kilolu ve aşırı kilolu PKOS olgularında FMD'nin BKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kadınlardan daha bozuk olduğu bildiren iki çalışmanın (11,12) birincisinde, PKOS'lu olguların insülin direnci düzeyleri; ikincisinde serum insülin düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. İlginç bir bulgu da, normoinsülinemik PKOS olguları ile BKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasında FMD düzeyleri açısından fark gösterilememiş olmasıdır (193). Dikkate alınması gereken diğer bir nokta,



arteriyel düz kas işlevlerinin obez (PKOS'u olmayan) bireylerde belirgin biçimde bozuk olduğudur (311). Ancak, obez olmayan ( $BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) PKOS olgularında gözlenen FMD düzeylerinin kontrolden farklı olmadığı gösterilmiştir (312). Mather ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarında insülin direncinin varlığına karşın, endotelial işlevler normal sınırlarda bulunmuştur (195). Bizim çalışmamızın sonuçları, PKOS'lu olgular ile kontrol grubunun FMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösterdi. PKOS'ta obezite ve insülin direncinin FMD ile etkileşimi üzerine yapılan çalışmaların bulguları çelişkilidir. Çalışmaların çoğunun sonuçları ise, insülin direnci ve hiperinsülineminin FMD'yi BKİ'den daha belirgin şekilde etkilediği yönündedir. Biz bu çalışmada, PKOS hastalarında FMD'nin artmadığını saptadık. Ayrıca, kardiyovasküler hastalıkların ilerleyici doğası ve çalışmamıza katılan kadınların yaş ortalaması dikkate alındığında, FMD düzeylerinin ilerleyen yaşlarda daha önemli farklılıklar sergileyeceği düşünülebilir. Paradisi ve arkadaşları (2001), PKOS'u olan obez kadınlarda, endotel-bağımlı vazodilatasyonun insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (196). Bu bağlamda, çalışmamıza katılan PKOS'lu olguların FMD düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki zayıf fakat pozitif ilişkinin literatürle uyumlu olmasının yanında, insülin direncinin, endotel işlevleri üzerine birikici ve olumsuz etkisinin zamanla ortaya çıkacağına bir göstergesi olabilir. Diğer yandan, FMD'nin insülin direncinin niceliği ve süresi dışında doğrudan inflamatuvar belirteçlerden de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (313).

PKOS'un ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalar halen tam olarak anlaşılmasına karşın, insülin direnci ve hiper insülineminin PKOS'un patofizyolojisinde pivotal rolleri olabileceği açıktır (28). Ayrıca, insülin direnci, PKOS'un en sık karşılaşılan metabolik sonuçlarından biridir (5) ve PKOS'ta prevalansı artan metabolik sendromun bileşenlerinden biri olarak karşımıza çıkma olasılığı yüksektir (314,315). Ayrıca, normal kilolu ve obez PKOS'lu olgularda insülin direnci ve tip 2 DM oranlarının BKİ açısından eşlenmiş sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu da bilinmektedir (106,107). Bu bağlamda, PKOS'u olan kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin direncinin ortaya çıkışının obeziteden kısmen bağımsız olduğu ileri sürülebilir. Ancak, obezite insülin direnci için bağımsız bir risk faktörü olarak, PKOS'ta insülin direncini olumsuz

yönde etkileyen önemli bir durum olduğu akılda tutulmalıdır (85,108,109). Tip 2 DM prevelansı, metabolik sendromun diğer göstergelerinden biri olarak, PKOS'u olan kadınlarda yaşla birlikte artan bir durumdur. 35-40 yaşları arasındaki PKOS'lu olgularda tip 2 DM prevelansı % 21 olarak bildirilmiştir (316). PKOS'ta da gözlenen insülin direncinin, gelecekte ortaya çıkacak tip 2 DM'nin yordayıcısı olduğu gösterilmiştir (317). İnsülin direncinin tek başına endotel işlev bozukluğu ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bildiren çalışmalar da vardır (13,14). Çalışmalar, insülin direncinin, HDL-K'nın düşük düzeyleri ve LDL-K'nın yüksek düzeyleri gibi klasik koroner arter hastalığı risk faktörlerinden bağımsız olarak, aterosklerotik plak gelişiminin ilerlemesine (15) ve endotel işlev bozukluğuna (309) neden olduğunu göstermektedir. Ek olarak, DM'nin koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (318). Çalışmamızda, PKOS grubunun HOMA-IR değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda, PKOS'lu olguların BKİ ile HOMA-IR düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Bu bulgu PKOS'unda insülin direncinin obeziteden bağımsız olabileceği bilgisini desteklemektedir.

Apelin, beyaz yağ dokusundan salgılanan yakın zamanda tanımlanmış biyoaktif peptidlerden biridir (319). Bu peptidin, ratlarda ve koyunlarda arteriyel basıncı azalttığı bildirilmiştir (152,320). Arteriyel basınçtaki bu azalmanın nitrik oksit aracılı mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (147). Ayrıca, apelinin güçlü bir antiaterojenik etkisinin olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir (16). Bu bulgu ile uyumlu bir şekilde koroner arter hastalığı olan bireylerde apelin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (321). Apelinin plazma konsantrasyonu, obez (17) veya tip 2 DM'si olan olgularda (18) ve hiperinsülinemik obez farelerde (157) kontrollerden yüksek bulunmuştur. Adipositlerdeki apelin sentezi insülin tarafından stimüle edilmekte ve insülin direnci ile birlikte artış göstermektedir (322). Bu adipositokinin insülin direnci üzerine baskılayıcı etkisi olduğu ileri sürülmekle birlikte (323), bazı çalışmalar karşıt bulgular bildirmiştir (18,324). Chan ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan çalışmada, PKOS'lu olguların apelin düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı bulunmuş; apelin düzeyi ve insülin direnci arasında ilişkisi saptanmaması nedeniyle, apelinin insülin direnci için bir belirteç olamayacağı ileri sürülmüştür (32). Bu çalışmanın sonucundan farklı olarak, çalışmamıza

katılan PKOS'lu olguların apelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptadık, bununla beraber apelin ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Alkolik olmayan hepatosteatozis olguları ile yapılan bir çalışmada apelin düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasında doğru orantılı bir ilişki saptanırken (325), tip 2 DM'lu olgularda ise ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (160). Buna karşılık bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızın verileri ışığında PKOS'lu olgularda apelin düzeyinin BKİ ve insülin direncinden bağımsız olarak düşük olduğunu ileri sürebiliriz.

Adiponektin, yeni bir kardiyovasküler risk belirteçidir. PKOS'lu olgularda adiponektin düzeyini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Adiponektin aterosklerozu geriletan antiinflamatuvar bir sitokindir. Antiinflamatuvar etkisini hücre içi adenil siklaz ve protein kinaz enzimlerini aktive ederek gösterir. Damar duvarını korucu etkisiyle koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır (25). Koroner arter hastalarında adiponektin düzeyleri kontrollerden daha düşüktür (20,21). Tip 2 DM hastalarında serum adiponektin düzeyleri kontrollerden düşüktür (22-25) ve HOMA-IR ile negatif korelasyon göstermektedir (26). PKOS'lu olgularda serum adiponektin düzeyi düşük olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (156, 163-165), adiponektin düzeyinde kontrol grubuna göre farklılık olmadığı bildiren çalışmalarda vardır (166-168). Yılmaz ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, PKOS'u olan kadınlarda (obez ve obez olmayan) adiponektin düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur (33). PKOS'lu olgularda yapılan çalışmaların büyük kısmında serum adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise serum adiponektin düzeyiyle HOMA-IR değeri arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken BKİ ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

CRP de bir kardiyovasküler risk belirteçidir. Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmaların bir meta-analizinde, yüksek CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalık riskinde % 58 artışla ilişkili olduğu ve CRP'nin kardiyovasküler hastalık gelişiminin yordanmasında oldukça değerli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (326). Yaklaşık 10 yıldır bir inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP'nin sağlıklı bireylerde miyokard enfarktüsü ve inme riskinin belirlenmesinde güçlü ve bağımsız bir gösterge olarak değerlendirilmektedir

(327,328). Tip 2 DM olgularının CRP serum konsantrasyonları DM olmayanlardan daha yüksektir ve bu inflamasyon tip 2 DM hastalarında ateroskleroza hızlandırmaktadır (329). Ek olarak CRP düzeyleri, insülin direnci ile pozitif korelasyon göstermektedir (330). Metabolik sendrom olgularında CRP ile FMD düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir (331). PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (332,333). Ancak literatürde bunu doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur (137,88). Bickerton ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; endotelial fonksiyonları, lipid ve lipoprotein profili ile biyo belirteçler (sialic asit, fibrinojen, homosistein ve CRP) değerlendirilmiş ve PKOS'lu kadınlar ve yaş ve kiloları bu grupla eşleştirilmiş olan sağlıklı kadınlar arasında tüm bu değişkenler arasında fark bulunmamıştır (9). Bazı çalışmalarda, normal kilolu ve obez PKOS hastalarında CRP konsantrasyonlarının, BKİ açısından eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29-31). Ancak, normal kilolu PKOS hastaları ile normal kilolu sağlıklı kadınların CRP düzeyleri arasında fark olmadığını bildiren bir çalışma da vardır (104). Bizim çalışmamızın sonuçları, PKOS'lu olguların CRP düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, PKOS'lu olgularla kontrol grubundaki bireyleri BKİ açısından eşlenemediğimiz için sonuçlarımız dikkatle yorumlanmalıdır. Ek olarak, PKOS'lu olgularda CRP konsantrasyonu ile insülin direnci arasında pozitif ilişki olduğu bulgumuz da, literatürle uyumludur (114,96,29).

Metformin gibi insüline duyarlılaştırıcı ajanlar, diyabeti tedavi etmek ve kardiyovasküler hastalıkları önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (334). Bu ilaçlar, glisemik kontrolü sağlayarak (335,336), insülin direnci durumunda oluşan adipositokin profilini yeniden düzenlemekte ve düzeltmektedir (337). Uzun süreli metformin tedavisi ovülasyonu indüklemekte ve menstrual döngüleri düzenlemektedir (28,221,222). Metforminin over işlevine etkileri, iki ayrı yoldan gerçekleşmektedir. Bunlar, fazla miktarda salgılanan insülinin over üzerine etkilerini yatıştırmak ve overe doğrudan etkileridir (225,224).

Metforminin, tip 2 DM hastalarında 16 haftalık tedavi ile FMD'de belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (34). PKOS hastalarında hem endotel-bağımlı, hem de endotel-bağımsız vasküler yanıtları düzelttiği ileri sürülmektedir (35). Metformin ve folik asit kombinasyonu ile 6 ay boyunca tedavi edilen PKOS

hastalarında, bu tedavinin akım aracılı dilatasyon üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (36). Aynı metformin dozunun 6 ay boyunca kullanıldığı bir çalışmada, FMD düzeylerinde düzelme olduğu belirlenmiştir (47). Bizim çalışmamızda, PKOS'lu olgulara uygulanan 3 aylık metformin tedavisi (2000 mg/gün) FMD değerlerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu sonuç, uyguladığımız tedavi süresinin 3 ay olmasından kaynaklanabileceği gibi, çalışmamıza katılan PKOS olgularının FMD değerlerinin sağlıklı kontrollerin değerlerinden farklı olmamasına da bağlı olabilir. Metformin tip 2 DM hastalarında HOMA-IR düzeyini azaltmaktadır (39). PKOS olgularında metformin tedavisinin HOMA-IR üzerine etkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Obez PKOS hastalarında 2 yıl boyunca uygulanan metformin tedavisi insülin direncinde (HOMA-IR) herhangi bir değişiklik oluşturmadığını (37) ve 3 aylık tedavinin (1700 mg/gün) HOMA-IR değerlerinde azalmaya neden olduğunu (38) bildiren iki ayrı çalışma vardır. Bizim çalışmamızın sonuçları, 3 aylık metformin tedavisinin (2000 mg/gün) PKOS olgularının HOMA-IR düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Metformin, tip 2 DM hastalarında apelin düzeyini yükseltmektedir (39). PKOS'lu olgularda metforminin apelin üzerine etkisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda, metformin tedavisi alan olgularda serum apelin düzeyi tedavi öncesi değerine göre bir düşme saptadık ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnvitro çalışmalarda, metforminin adiponektin protein ekspresyonunu inhibe ettiği ve AMPK aktivasyonu yoluyla olgun yağ hücrelerinden salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (40). Ancak Tip 2 DM'si olan bireylerle yapılan çalışmalar, hayvan çalışmaları ve invitro çalışmalar, bu bulguları destekleyen sonuçlara ulaşamamıştır (171-174). Bu bağlamda, metforminin adiponektin üzerine etkisinin, insüline duyarlılaştırıcı etkisinden bağımsız olduğu düşünülebilir (173). Obez PKOS hastaları ile yapılan bir çalışmada, metformin tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (41). PKOS olgularında metformin tedavisinin 1000 mg/gün ve 850 mg/gün olarak uygulandığı iki ayrı çalışmada adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (42,43). Çalışmamızda, metformin 2000 mg/gün uygulanmış olup adiponektin düzeylerinde anlamlı artışa neden oldu. Çalışmalarda kullanılan metformin dozları dikkate alındığında, metforminin

adiponektin üzerine olumlu etkilerinin doz uygulamasından etkilendiği söylenebilir. Metforminin tip 2 DM hastalarında CRP düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (338). Metforminin PKOS'u olan hastalarda da özellikle obez olanlarda CRP serum düzeyini azalttığı gösterilmiştir (44). İki ayrı çalışmada, altı aylık ve sekiz aylık metformin tedavisinin PKOS hastalarındaki CRP düzeylerini değiştirmedeği saptanmıştır (45,46). Obez PKOS hastaları ile yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (41). Çalışmamızda, metforminin CRP düzeyleri üzerine etkisi olmadığını bulduk.

PKOS'ta EE/SA kombinasyonunun endotelial işlevler üzerine olumlu veya en azından nötral etkisi olduğu gözlenmiştir (47). Biz, bu tedavi rejiminin FMD üzerine nötral bir etkisi olduğu sonucuna ulaştık. PKOS'u olan kadınlarda KOK'ların karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. PKOS'u olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada, 35 µg EE ve 2 mg siproteron asetat içeren on iki aylık KOK tedavisinin insülin duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir (48). PKOS'ta KOK ve metformin kullanımını değerlendiren bir meta-analizde, metforminin açlık serum insülin düzeyini KOK'lardan daha iyi bir şekilde düşürdüğü, ancak açlık kan şekeri veya tip 2 DM gelişimi açısından iki ilaç arasında fark olmadığı saptanmıştır (279). Bizim çalışmamızda, EE/SA tedavisinin insülin direnci üzerine olumsuz bir etki saptamadık. PKOS olgularında EE/SA tedavisinin apelin üzerine etkileri ile ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda, bu tedavi rejiminin PKOS olgularının apelin düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmadığını saptadık. Aşırı kilolu PKOS hastalarının adiponektin düzeylerinin PKOS'u olmayan kadınlardan farklı olmadığını saptayan bir çalışmada, KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat), adiponektin düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterilmiştir (43). PKOS'u olan 35 kadının katıldığı diğer bir çalışmada ise, KOK tedavisinin (35 µg etinil estradiol/2 mg siproteron asetat) adiponektin düzeylerini yükselttiği bulunmuştur (42). Bizim çalışmamızda, EE/SA tedavisinin PKOS'lu olgularda adiponektini artırıcı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Morin-Papuen ve arkadaşları, EE/SA kombinasyonu ile 6 ay boyunca tedavi edilen obez ve obez olmayan PKOS hastalarında CRP düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır (44). Diğer bir çalışmanın sonuçları da benzerdir (47). EE/SA (yüksek doz ve düşük doz) kombinasyonunun CRP düzeylerini değiştirmedeğini

bildiren bir çalışmada vardır (49). Çalışmamızda, bu tedavi rejiminin PKOS olgularında CRP düzeylerini artırdığını gözledik.

Çalışmamızda uyguladığımız c yrı tedavi rejiminin PKOS olgularında 3 ay boyunca uygulandığı bir çalışmada, metformin+EE/SA tedavisi alan olguların HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (38). Ayrıca, bu tedavi rejimi PKOS olgularında insülin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (50). Çalışmamıza katılan PKOS olgularının HOMA-IR düzeylerinde bu tedavi rejimi ile anlamlı bir değişiklik olmadı. metformin+EE/SA tedavisi ile PKOS olgularının FMD, adiponektin, CRP düzeylerinde değişme olup olmadığını değerlendiren çalışma yoktur. Bizim alışmamızda, 3 aylık metformin +EE/SA tedavisi ile bu c parametrenin hiçbirinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede değişim olmadı. Buna karşılık, apelin düzeyleri 3. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda PKOS'lu olgularda HOMA-IR ve CRP düzeylerini daha yüksek; adiponektin ve apelin düzeylerini daha düşük saptarken; FMD değerinde ise herhangi bir fark saptamadık
2. PKOS'lu olgularda adiponektin düzeyi ile FMD, HOMA-IR düzeyleri arasında zayıf negatif ilişki; HDL-K düzeyleri ile arasında zayıf pozitif ilişki olduğu bulundu. Apelin düzeyi ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. CRP ile HOMA-IR arasında zayıf pozitif ilişki saptandı. FMD değeri ile HOMA-IR düzeyleri arasında zayıf pozitif ilişki bulundu.
3. Metformin tedavisi alan grupta adiponektin düzeyinde tedavi sonrası anlamlı bir artış saptanırken, apelin düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma saptandı, HOMA-IR düzeyinde de anlamlı bir azalma saptandı bununla beraber FMD değerinde ve CRP düzeyinde ise bir farklılık saptanmadı.
4. Etinil estradiol + ciproteron asetat tedavisi alan olguların FMD, HOMA-IR, apelin ve adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken CRP düzeyinde ise anlamlı bir artış saptandı
5. Metformin+Etinil estradiol /ciproteron asetat tedavisi alan olguların apelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artma saptanırken, FMD, HOMA-IR, adiponektin ve CRP düzeylerinde ise anlamlı derecede fark saptanmadı.
6. Bizim çalışmamızın bulgularını göz önüne aldığımızda sonuç olarak, PKOS'ta endotel disfonksiyonunu saptayamadık, bununla beraber özellikle yeni kardiyovasküler risk belirteçlerinde olumsuz yöndeki değişiklikler nedeniyle PKOS'ta kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini söyleyebiliriz. Metformin tedavisinin adiponektin düzeyini artırması, bel çevresi ve insülin direncini azaltması nedeniyle PKOS'unda kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığını azaltabileceği, bunun yanında Metformin+Etinil estradiol /ciproteron asetat tedavisinin PKOS'unda hem metabolik hem de kardiyovasküler hastalık açısından nötr etkiye sahip olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak daha güçlü bir veri elde edebilmek için geniş ölçekli ve uzun izlem süreli prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. BALEN, A. H., LAVEN, J. S., TAN, S. L. & DEWAILLY, D. (2003). Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9, 505-14.
2. SPRINGHOUSE, W. (2005). Amenorrhea. In: *Professional Guide to Disease*. Springhouse Publishing Co.
3. FARQUHAR, C. (2007). *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge University Press, Cambridge.
4. ALBERTI, K. G., ZIMMET, P. & SHAW, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23, 469-80.
5. DUNAIF, A., SEGAL, K. R., FUTTERWEIT, W. & DOBRJANSKY, A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38, 1165-74.
6. DAHLGREN, E., JANSON, P. O., JOHANSSON, S., LAPIDUS, L. & ODEN, A. (1992). Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71, 599-604.
7. CELERMAJER, D. S., SORENSEN, K. E., GOOCH, V. M., SPIEGELHALTER, D. J., MILLER, O. I., SULLIVAN, I. D., LLOYD, J. K. & DEANFIELD, J. E. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340, 1111-5.
8. BAYRAM, N. A., CIFTCI, B., KELES, T., DURMAZ, T., TURHAN, S., BOZKURT, E. & PEKER, Y. (2009). Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep* 32, 1257-63.
9. BICKERTON, A. S., CLARK, N., MEEKING, D., SHAW, K. M., CROOK, M., LUMB, P., TURNER, C. & CUMMINGS, M. H. (2005). Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 58, 151-4.
10. HUDECOVA, M., HOLTE, J., OLOVSSON, M., LIND, L. & POROMAA, I. S. (2010). Endothelial function in patients with polycystic ovary syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril*.
11. ORIO, F., JR., PALOMBA, S., CASCELLA, T., DE SIMONE, B., DI BIASE, S., RUSSO, T., LABELLA, D., ZULLO, F., LOMBARDI, G. & COLAO, A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 4588-93.
12. MEYER, C., MCGRATH, B. P. & TEEDE, H. J. (2005). Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 5711-6.
13. PETRIE, J. R., UEDA, S., WEBB, D. J., ELLIOTT, H. L. & CONNELL, J. M. (1996). Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 93, 1331-3.
14. BARON, A. D. (2002). Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 16, 92-102.
15. LEE, K. K., FORTMANN, S. P. & FAIR, J. M. (2009). Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. *Am Heart J* 157, 939-45.
16. HASHIMOTO, T., KIHARA, M., IMAI, N., YOSHIDA, S., SHIMOYAMADA, H., YASUZAKI, H., ISHIDA, J., TOYA, Y., KIUCHI, Y., HIRAWA, N., TAMURA, K., YAZAWA, T., KITAMURA, H., FUKAMIZU, A. & UMEMURA, S. (2007). Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 171, 1705-12.
17. HEINONEN, M. V., PURHONEN, A. K., MIETTINEN, P., PAAKKONEN, M., PIRINEN, E., ALHAVA, E., AKERMAN, K. & HERZIG, K. H. (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 130, 7-13.
18. LI, L., YANG, G., LI, Q., TANG, Y., YANG, M., YANG, H. & LI, K. (2006). Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114, 544-8.
19. HOPKINS, T. A., OUCHI, N., SHIBATA, R. & WALSH, K. (2007). Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 74, 11-8.
20. KUMADA, M., KIHARA, S., SUMITSUJI, S., KAWAMOTO, T., MATSUMOTO, S., OUCHI, N., ARITA, Y., OKAMOTO, Y., SHIMOMURA, I., HIRAOKA, H., NAKAMURA, T., FUNAHASHI, T. &

- MATSUZAWA, Y. (2003). Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 85-9.
21. SALMENNIEMI, U., RUOTSALAINEN, E., PIHLAJAMAKI, J., VAUHKONEN, I., KAINULAINEN, S., PUNNONEN, K., VANNINEN, E. & LAAKSO, M. (2004). Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 110, 3842-8.
  22. ARITA, Y., KIHARA, S., OUCHI, N., TAKAHASHI, M., MAEDA, K., MIYAGAWA, J., HOTTA, K., SHIMOMURA, I., NAKAMURA, T., MIYAOKA, K., KURIYAMA, H., NISHIDA, M., YAMASHITA, S., OKUBO, K., MATSUBARA, K., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257, 79-83.
  23. HOTTA, K., FUNAHASHI, T., ARITA, Y., TAKAHASHI, M., MATSUDA, M., OKAMOTO, Y., IWAHASHI, H., KURIYAMA, H., OUCHI, N., MAEDA, K., NISHIDA, M., KIHARA, S., SAKAI, N., NAKAJIMA, T., HASEGAWA, K., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., NAKAMURA, T., YAMASHITA, S., HANAFUSA, T. & MATSUZAWA, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 1595-9.
  24. YAMAMOTO, Y., HIROSE, H., SAITO, I., NISHIKAI, K. & SARUTA, T. (2004). Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 87-90.
  25. WHITEHEAD, J. P., RICHARDS, A. A., HICKMAN, I. J., MACDONALD, G. A. & PRINS, J. B. (2006). Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 8, 264-80.
  26. NAYAK, B. S., RAMSINGH, D., GOODING, S., LEGALL, G., BISSRAM, S., MOHAMMED, A., RAYCHAUDHURI, A., SAHADEO, B., PANDOHIE, V. & FIGARO, K. (2010). Plasma adiponectin levels are related to obesity, inflammation, blood lipids and insulin in type 2 diabetic and non-diabetic Trinidadians. *Prim Care Diabetes*.
  27. CERSOSIMO, E. & DEFRONZO, R. A. (2006). Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 22, 423-36.
  28. YILMAZ, M., BIRI, A., KARAKOC, A., TORUNER, F., BINGOL, B., CAKIR, N., TIRAS, B., AYVAZ, G. & ARSLAN, M. (2005). The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 28, 1003-8.
  29. KELLY, C. C., LYALL, H., PETRIE, J. R., GOULD, G. W., CONNELL, J. M. & SATTAR, N. (2001). Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2453-5.
  30. FENKCI, V., FENKCI, S., YILMAZER, M. & SERTESER, M. (2003). Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 80, 123-7.
  31. BOULMAN, N., LEVY, Y., LEIBA, R., SHACHAR, S., LINN, R., ZINDER, O. & BLUMENFELD, Z. (2004). Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2160-5.
  32. CHAN, F. (2010). Plasma apelin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. In: *The 3rd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)*, Prague, Czech Republic.
  33. YILMAZ, M., BUKAN, N., DEMIRCI, H., OZTURK, C., KAN, E., AYVAZ, G. & ARSLAN, M. (2009). Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 25, 246-52.
  34. LIAO, Y. F., CHEN, L. L., ZENG, T. S., LI, Y. M., YU, F., HU, L. J. & YUE, L. (2010). Number of circulating endothelial progenitor cells as a marker of vascular endothelial function for type 2 diabetes. *Vasc Med*.
  35. AGARWAL, N., RICE, S. P., BOLUSANI, H., LUZIO, S. D., DUNSEATH, G., LUDGATE, M. & REES, D. A. (2010). Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 722-30.
  36. PALOMBA, S., FALBO, A., GIALLAURIA, F., RUSSO, T., TOLINO, A., ZULLO, F., COLAO, A. & ORIO, F. (2010). Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine

- levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 33, 246-51.
37. OPPELT, P. G., MUELLER, A., JENTSCH, K., KRONAWITTER, D., REISSMANN, C., DITTRICH, R., BECKMANN, M. W. & CUPISTI, S. (2009). The Effect of Metformin Treatment for 2 Years without Caloric Restriction on Endocrine and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.
  38. KEBAPCILAR, L., TANER, C. E., KEBAPCILAR, A. G., ALACACIOGLU, A. & SARI, I. (2009). Comparison of four different treatment regimens on coagulation parameters, hormonal and metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*.
  39. KADOGLOU, N. P., TSANIKIDIS, H., KAPELOUZOU, A., VRABAS, I., VITTA, I., KARAYANNACOS, P. E., LIAPIS, C. D. & SAILER, N. (2010). Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 59, 373-9.
  40. HUYPENS, P., QUARTIER, E., PIPELEERS, D. & VAN DE CASTEELE, M. (2005). Metformin reduces adiponectin protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase. *Eur J Pharmacol* 518, 90-5.
  41. JAKUBOWSKA, J., BOHDANOWICZ-PAWLAK, A., MILEWICZ, A., SZYMCZAK, J., BEDNAREK-TUPIKOWSKA, G. & DEMISSIE, M. (2008). Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecol Endocrinol* 24, 378-84.
  42. LUQUE-RAMIREZ, M., ALVAREZ-BLASCO, F. & ESCOBAR-MORREALE, H. F. (2009). Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)* 17, 3-9.
  43. MORAN, L. J., MEYER, C., HUTCHISON, S. K., ZOUNGAS, S. & TEEDE, H. J. (2009). Novel inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome and following pharmacological intervention. *J Endocrinol Invest*.
  44. MORIN-PAPUNEN, L., RAUTIO, K., RUOKONEN, A., HEDBERG, P., PUUKKA, M. & TAPANAINEN, J. S. (2003). Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 4649-54.
  45. MOHLIG, M., SPRANGER, J., OSTERHOFF, M., RISTOW, M., PFEIFFER, A. F., SCHILL, T., SCHLOSSER, H. W., BRABANT, G. & SCHOFL, C. (2004). The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 150, 525-32.
  46. HARBORNE, L. R., SATTAR, N., NORMAN, J. E. & FLEMING, R. (2005). Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 4593-8.
  47. TEEDE, H. J., MEYER, C., HUTCHISON, S. K., ZOUNGAS, S., MCGRATH, B. P. & MORAN, L. J. (2010). Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril* 93, 184-91.
  48. MASTORAKOS, G., KOLIOPOULOS, C., DELIGEOROGLU, E., DIAMANTI-KANDARAKIS, E. & CREATSAS, G. (2006). Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 85, 420-7.
  49. MAKEDOS, A., GOULIS, D. G., PAPANIKOLAOU, A. & PANIDIS, D. (2010). Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Changes During Hormonal Therapy in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Matched Study. *Angiology*.
  50. WU, J., ZHU, Y., JIANG, Y. & CAO, Y. (2008). Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 24, 392-8.
  51. VALLISNERI, A. (1721). Cited in Insler and Lunesfeld (1990). *Gynecol Endocrinol* 4, 51-69.
  52. CHEREAU, A. (1884). *Memoires pour servir a l'etude des maladies des ovaires*. Masson, Paris:Fortin.
  53. STEIN, I. F. & LEVENTHAL, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29, 181-191.
  54. STEIN, I. F., COHEN, M. R. & ELSON, R. E. (1948). Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am J Obstet Gynecol* 58, 267-173.
  55. EHRMANN, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352, 1223-36.
  56. POLSON, D. W., ADAMS, J., WADSWORTH, J. & FRANKS, S. (1988). Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1, 870-2.

57. ADAMS, J., POLSON, D. W. & FRANKS, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293, 355-9.
58. JACOBS, H. S. (1996). Polycystic ovary syndrome: the present position. *Gynecol Endocrinol* 10, 427-33.
59. AZZIZ, R., MARIN, C., HOQ, L., BADAMGARAV, E. & SONG, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 4650-8.
60. STEIN, I. F. & LEVENTHAL, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol* 29, 181-191.
61. GOLDZIEHER, J. W. & GREEN, J. A. (1962). The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 22, 325-38.
62. MCARTHUR, J. W., INGERSOLL, F. M. & WORCESTER, J. (1958). The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 18, 1202-15.
63. REBAR, R., JUDD, H. L., YEN, S. S., RAKOFF, J., VANDENBERG, G. & NAFTOLIN, F. (1976). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57, 1320-9.
64. ZAWADZKI, J. K. D., A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome* (A. Dunaif, J. R. Givens, F. P. Haseltine & G. R. Merriam, eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 59-69.
65. FRANKS, S., MCCARTHY, M. I. & HARDY, K. (2006). Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 29, 278-85; discussion 286-90.
66. CLASS, R. H. & KASE, N. G. (2005). Anovulation and The Polycystic Ovary. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (L. Speroff, ed), p. 465-491.
67. THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSERED PCOS WORKSHOP GROUP. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 81, 19-25.
68. TASK FORCE ON THE PHENOTYPE OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME OF THE ANDROGEN EXCESS SOCIETY. (2006). Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 9237-9245.
69. BALEN, A. H., CONWAY, G. S., KALTSAS, G., TECHATRASAK, K., MANNING, P. J., WEST, C. & JACOBS, H. S. (1995). Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 10, 2107-11.
70. TRIVAX, B. & AZZIZ, R. (2007). Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 50, 168-77.
71. FRANKS, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 333, 853-61.
72. KOUSTA, E., WHITE, D. M., CELA, E., MCCARTHY, M. I. & FRANKS, S. (1999). The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 14, 2720-3.
73. SPEROFF, L. & FRITZ, M. A. (2007). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*.
74. WEBBER, L. J., STUBBS, S., STARK, J., TREW, G. H., MARGARA, R., HARDY, K. & FRANKS, S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 362, 1017-21.
75. EISNER, J. R., DUMESIC, D. A., KEMNITZ, J. W., COLMAN, R. J. & ABBOTT, D. H. (2003). Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res* 11, 279-86.
76. MCCLAMROCK, H. D. & ADASHI, E. Y. (1992). Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 57, 257-74.
77. BARNES, R. B., ROSENFELD, R. L., EHRMANN, D. A., CARA, J. F., CUTTLER, L., LEVITSKY, L. L. & ROSENTHAL, I. M. (1994). Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 79, 1328-33.
78. BRIDGES, N. A., COOKE, A., HEALY, M. J., HINDMARSH, P. C. & BROOK, C. G. (1993). Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 60, 456-60.

79. ZUMOFF, B., FREEMAN, R., COUPEY, S., SAENGER, P., MARKOWITZ, M. & KREAM, J. (1983). A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic-ovary syndrome. *N Engl J Med* 309, 1206-9.
80. HOLLY, J. M., SMITH, C. P., DUNGER, D. B., HOWELL, R. J., CHARD, T., PERRY, L. A., SAVAGE, M. O., CIANFARANI, S., REES, L. H. & WASS, J. A. (1989). Relationship between the pubertal fall in sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-I. A synchronized approach to pubertal development? *Clin Endocrinol (Oxf)* 31, 277-84.
81. WILLIS, D., MASON, H., GILLING-SMITH, C. & FRANKS, S. (1996). Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 302-9.
82. LEWY, V. D., DANADIAN, K., WITCHEL, S. F. & ARSLANIAN, S. (2001). Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 138, 38-44.
83. DUMESIC, D. A., ABBOTT, D. H. & PADMANABHAN, V. (2007). Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 8, 127-41.
84. MORAN, C. & AZZIZ, R. (2001). The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28, 63-75.
85. BRINGER, J., LEFEBVRE, P., BOULET, F., GRIGORESCU, F., RENARD, E., HEDON, B., ORSETTI, A. & JAFFIOL, C. (1993). Body composition and regional fat distribution in polycystic ovarian syndrome. Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann N Y Acad Sci* 687, 115-23.
86. LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R. & DUNAIF, A. (2001). Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 111, 607-13.
87. DAHLGREN, E. & JANSON, P. O. (1994). Polycystic ovary syndrome--long-term metabolic consequences. *Int J Gynaecol Obstet* 44, 3-8.
88. WILD, S., PIERPOINT, T., MCKEIGUE, P. & JACOBS, H. (2000). Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52, 595-600.
89. DULEBA, A. J. & AHMED, I. M. (2010). Predictors of urinary albumin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 93, 2285-90.
90. PASCERI, V., WILLERSON, J. T. & YEH, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102, 2165-8.
91. KULLER, L. H., TRACY, R. P., SHATEN, J. & MEILAHN, E. N. (1996). Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 144, 537-47.
92. CALABRO, P., WILLERSON, J. T. & YEH, E. T. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108, 1930-2.
93. JABS, W. J., THEISSING, E., NITSCHKE, M., BECHTEL, J. F., DUCHROW, M., MOHAMED, S., JAHRBECK, B., SIEVERS, H. H., STEINHOFF, J. & BARTELS, C. (2003). Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 108, 1428-31.
94. RIDKER, P. M., HENNEKENS, C. H., BURING, J. E. & RIFAI, N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342, 836-43.
95. PEARSON, T. A., MENSAH, G. A., ALEXANDER, R. W., ANDERSON, J. L., CANNON, R. O., 3RD, CRIQUI, M., FADL, Y. Y., FORTMANN, S. P., HONG, Y., MYERS, G. L., RIFAI, N., SMITH, S. C., JR., TAUBERT, K., TRACY, R. P. & VINICOR, F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107, 499-511.
96. FESTA, A., D'AGOSTINO, R., JR., HOWARD, G., MYKKANEN, L., TRACY, R. P. & HAFFNER, S. M. (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102, 42-7.
97. PRADHAN, A. D., MANSON, J. E., RIFAI, N., BURING, J. E. & RIDKER, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327-34.
98. FREEMAN, D. J., NORRIE, J., CASLAKE, M. J., GAW, A., FORD, I., LOWE, G. D., O'REILLY, D. S., PACKARD, C. J. & SATTAR, N. (2002). C-reactive protein is an independent predictor of risk

- for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 51, 1596-600.
99. FOROUHI, N. G., SATTAR, N. & MCKEIGUE, P. M. (2001). Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25, 1327-31.
  100. GRUNDY, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2595-600.
  101. BLAKE, G. J. & RIDKER, P. M. (2002). Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 252, 283-94.
  102. PASCERI, V., CHENG, J. S., WILLERSON, J. T. & YEH, E. T. (2001). Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 103, 2531-4.
  103. DANENBERG, H. D., SZALAI, A. J., SWAMINATHAN, R. V., PENG, L., CHEN, Z., SEIFERT, P., FAY, W. P., SIMON, D. I. & EDELMAN, E. R. (2003). Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 108, 512-5.
  104. TALBOTT, E. O., ZBOROWSKI, J. V., BOUDREAUX, M. Y., MCHUGH-PEMU, K. P., SUTTON-TYRRELL, K. & GUZICK, D. S. (2004). The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 6061-7.
  105. DUNAIF, A., HOFFMAN, A. R., SCULLY, R. E., FLIER, J. S., LONGCOPE, C., LEVY, L. J. & CROWLEY, W. F., JR. (1985). Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 66, 545-52.
  106. PASQUALI, R., VENTUROLI, S., PARADISI, R., CAPELLI, M., PARENTI, M. & MELCHIONDA, N. (1982). Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovaries. *Horm Metab Res* 14, 284-7.
  107. CHANG, R. J., NAKAMURA, R. M., JUDD, H. L. & KAPLAN, S. A. (1983). Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 356-9.
  108. MORALES, A. J., LAUGHLIN, G. A., BUTZOW, T., MAHESHWARI, H., BAUMANN, G. & YEN, S. S. (1996). Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 2854-64.
  109. MORIN-PAPUNEN, L. C., VAUHKONEN, I., KOIVUNEN, R. M., RUOKONEN, A. & TAPANAINEN, J. S. (2000). Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 15, 1266-74.
  110. EVANS, D. J., HOFFMANN, R. G., KALKHOFF, R. K. & KISSEBAH, A. H. (1983). Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 304-10.
  111. ARNER, P. (1995). Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 27, 435-8.
  112. RAJKHOWA, M., NEARY, R. H., KUMPATLA, P., GAME, F. L., JONES, P. W., OBHRAI, M. S. & CLAYTON, R. N. (1997). Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3389-94.
  113. FONSECA, V., DESOUZA, C., ASNANI, S. & JIALAL, I. (2004). Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 25, 153-75.
  114. YUDKIN, J. S., STEHOUWER, C. D., EMEIS, J. J. & COPPACK, S. W. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 972-8.
  115. YILMAZ, M., BUKAN, N., ERSOY, R., KARAKOC, A., YETKIN, I., AYVAZ, G., CAKIR, N. & ARSLAN, M. (2005). Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 20, 2414-20.
  116. EHRMANN, D. A., STURIS, J., BYRNE, M. M., KARRISON, T., ROSENFELD, R. L. & POLONSKY, K. S. (1995). Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 96, 520-7.

117. DUNAIF, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18, 774-800.
118. EHRMANN, D. A., BARNES, R. B., ROSENFELD, R. L., CAVAGHAN, M. K. & IMPERIAL, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22, 141-6.
119. LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R., DODSON, W. C. & DUNAIF, A. (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 165-9.
120. NORMAN, R. J., MASTERS, L., MILNER, C. R., WANG, J. X. & DAVIES, M. J. (2001). Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 16, 1995-8.
121. LEGRO, R. S., GNATUK, C. L., KUNSELMAN, A. R. & DUNAIF, A. (2005). Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3236-42.
122. POLONSKY, K. S., STURIS, J. & BELL, G. I. (1996). Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 334, 777-83.
123. DUNAIF, A. & FINEGOOD, D. T. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 942-7.
124. HOLTE, J. (1996). Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 10, 221-47.
125. PORETSKY, L., CATALDO, N. A., ROSENWAKS, Z. & GIUDICE, L. C. (1999). The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 20, 535-82.
126. PORETSKY, L. & KALIN, M. F. (1987). The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 8, 132-41.
127. NESTLER, J. E. (1993). Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 76, 273-4.
128. RINCON, J., HOLMANG, A., WAHLSTROM, E. O., LONNROTH, P., BJORNTORP, P., ZIERATH, J. R. & WALLBERG-HENRIKSSON, H. (1996). Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 45, 615-21.
129. DUNAIF, A., GREEN, G., FUTTERWEIT, W. & DOBRJANSKY, A. (1990). Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 70, 699-704.
130. MOGHETTI, P., TOSI, F., CASTELLO, R., MAGNANI, C. M., NEGRI, C., BRUN, E., FURLANI, L., CAPUTO, M. & MUGGEO, M. (1996). The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 952-60.
131. POLDERMAN, K. H., GOOREN, L. J., ASSCHEMAN, H., BAKKER, A. & HEINE, R. J. (1994). Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 79, 265-71.
132. REXRODE, K. M., CAREY, V. J., HENNEKENS, C. H., WALTERS, E. E., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C. & MANSON, J. E. (1998). Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 280, 1843-8.
133. BOUCHARD, C., DESPRES, J. P. & MAURIEGE, P. (1993). Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 14, 72-93.
134. DEFRONZO, R. A., BONADONNA, R. C. & FERRANNINI, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15, 318-68.
135. DUNAIF, A., SEGAL, K. R., SHELLEY, D. R., GREEN, G., DOBRJANSKY, A. & LICHOLAI, T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 41, 1257-66.
136. TALBOTT, E. O., GUZICK, D. S., SUTTON-TYRRELL, K., MCHUGH-PEMU, K. P., ZBOROWSKI, J. V., REMSBERG, K. E. & KULLER, L. H. (2000). Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 2414-21.
137. PIERPOINT, T., MCKEIGUE, P. M., ISAACS, A. J., WILD, S. H. & JACOBS, H. S. (1998). Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51, 581-6.

138. SCHERER, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55, 1537-45.
139. EDINGER, A. L., HOFFMAN, T. L., SHARRON, M., LEE, B., YI, Y., CHOE, W., KOLSON, D. L., MITROVIC, B., ZHOU, Y., FAULDS, D., COLLMAN, R. G., HESSELGESSER, J., HORUK, R. & DOMS, R. W. (1998). An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 72, 7934-40.
140. LEE, D. K., CHENG, R., NGUYEN, T., FAN, T., KARIYAWASAM, A. P., LIU, Y., OSMOND, D. H., GEORGE, S. R. & O'DOWD, B. F. (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 74, 34-41.
141. REAUX, A., DE MOTA, N., SKULTETYOVA, I., LENKEI, Z., EL MESSARI, S., GALLATZ, K., CORVOL, P., PALKOVITS, M. & LLORENS-CORTES, C. (2001). Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 77, 1085-96.
142. MEDHURST, A. D., JENNINGS, C. A., ROBBINS, M. J., DAVIS, R. P., ELLIS, C., WINBORN, K. Y., LAWRIE, K. W., HERVIEU, G., RILEY, G., BOLAKY, J. E., HERRITY, N. C., MURDOCK, P. & DARKER, J. G. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 84, 1162-72.
143. KLEINZ, M. J., SKEPPER, J. N. & DAVENPORT, A. P. (2005). Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 126, 233-40.
144. DEVIC, E., RIZZOTI, K., BODIN, S., KNIBIEHLER, B. & AUDIGIER, Y. (1999). Amino acid sequence and embryonic expression of *msr/apj*, the mouse homolog of *Xenopus X-msr* and human APJ. *Mech Dev* 84, 199-203.
145. HABATA, Y., FUJII, R., HOSOYA, M., FUKUSUMI, S., KAWAMATA, Y., HINUMA, S., KITADA, C., NISHIZAWA, N., MUROSAKI, S., KUOKAWA, T., ONDA, H., TATEMOTO, K. & FUJINO, M. (1999). Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1452, 25-35.
146. HOSOYA, M., KAWAMATA, Y., FUKUSUMI, S., FUJII, R., HABATA, Y., HINUMA, S., KITADA, C., HONDA, S., KUOKAWA, T., ONDA, H., NISHIMURA, O. & FUJINO, M. (2000). Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 275, 21061-7.
147. TATEMOTO, K., TAKAYAMA, K., ZOU, M. X., KUMAKI, I., ZHANG, W., KUMANO, K. & FUJIMIYA, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 99, 87-92.
148. TAHERI, S., MURPHY, K., COHEN, M., SUJKOVIC, E., KENNEDY, A., DHILLO, W., DAKIN, C., SAJEDI, A., GHATEI, M. & BLOOM, S. (2002). The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 291, 1208-12.
149. SUNTER, D., HEWSON, A. K. & DICKSON, S. L. (2003). Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 353, 1-4.
150. MASRI, B., MORIN, N., CORNU, M., KNIBIEHLER, B. & AUDIGIER, Y. (2004). Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J* 18, 1909-11.
151. CHEN, M. M., ASHLEY, E. A., DENG, D. X., TSALENKO, A., DENG, A., TABIBIAZAR, R., BEN-DOR, A., FENSTER, B., YANG, E., KING, J. Y., FOWLER, M., ROBBINS, R., JOHNSON, F. L., BRUHN, L., MCDONAGH, T., DARGIE, H., YAKHINI, Z., TSAO, P. S. & QUERTERMOUS, T. (2003). Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 108, 1432-9.
152. CHENG, X., CHENG, X. S. & PANG, C. C. (2003). Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 470, 171-5.
153. SZOKODI, I., TAVI, P., FOLDES, G., VOUTILAINEN-MYLLYLÄ, S., ILVES, M., TOKOLA, H., PIKKARAINEN, S., PIUHOLA, J., RYSA, J., TOTH, M. & RUSKOAHO, H. (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 91, 434-40.
154. ASHLEY, E. A., POWERS, J., CHEN, M., KUNDU, R., FINSTERBACH, T., CAFFARELLI, A., DENG, A., EICHHORN, J., MAHAJAN, R., AGRAWAL, R., GREVE, J., ROBBINS, R., PATTERSON, A. J.,



- BERNSTEIN, D. & QUERTERMOUS, T. (2005). The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 65, 73-82.
155. FOLDES, G., HORKAY, F., SZOKODI, I., VUOLTEENAHO, O., ILVES, M., LINDSTEDT, K. A., MAYRANPAA, M., SARMAN, B., SERES, L., SKOUMAL, R., LAKO-FUTO, Z., DECHATEL, R., RUSKOAHO, H. & TOTH, M. (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 308, 480-5.
156. GOETZE, J. P., REHFELD, J. F., CARLSEN, J., VIDEBAEK, R., ANDERSEN, C. B., BOESGAARD, S. & FRIIS-HANSEN, L. (2006). Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept* 133, 134-8.
157. BOUCHER, J., MASRI, B., DAVIAUD, D., GESTA, S., GUIGNE, C., MAZZUCOTELLI, A., CASTAN-LAURELL, I., TACK, I., KNIBIEHLER, B., CARPENE, C., AUDIGIER, Y., SAULNIER-BLACHE, J. S. & VALET, P. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146, 1764-71.
158. SÖRHEDE WINZELL, M., MAGNUSSON, C. & AHREN, B. (2005). The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 131, 12-7.
159. CASTAN-LAURELL, I., VITKOVA, M., DAVIAUD, D., DRAY, C., KOVACIKOVA, M., KOVACOVA, Z., HEJNOVA, J., STICH, V. & VALET, P. (2008). Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 158, 905-10.
160. ERDEM, G., DOGRU, T., TASCI, I., SONMEZ, A. & TAPAN, S. (2008). Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116, 289-92.
161. ZHANG, Y., SHEN, C., LI, X., REN, G., FAN, X., REN, F., ZHANG, N., SUN, J. & YANG, J. (2009). Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 32, e150.
162. DRAY, C., KNAUF, C., DAVIAUD, D., WAGET, A., BOUCHER, J., BULEON, M., CANI, P. D., ATTANE, C., GUIGNE, C., CARPENE, C., BURCELIN, R., CASTAN-LAURELL, I. & VALET, P. (2008). Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 8, 437-45.
163. HU, E., LIANG, P. & SPIEGELMAN, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271, 10697-703.
164. NEUMEIER, M., WEIGERT, J., SCHÄFFLER, A., WEISS, T., KIRCHNER, S., LABERER, S., SCHÖLMERICH, J. & BUECHLER, C. (2005). Regulation of adiponectin receptor 1 in human hepatocytes by agonists of nuclear receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 334, 924-9.
165. OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., NAKAMURA, T., YAMASHITA, S., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100, 2473-6.
166. KADOWAKI, T. & YAMAUCHI, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26, 439-51.
167. LANG, K. & RATKE, J. (2009). Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell Commun Signal* 7, 27.
168. DEMIRCI, H., YILMAZ, M., ERGUN, M. A., YURTCU, E., BUKAN, N. & AYVAZ, G. (2010). Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters. *Gynecol Endocrinol* 26, 348-55.
169. TOULIS, K. A., GOULIS, D. G., FARMAKIOTIS, D., GEORGOPOULOS, N. A., KATSIKIS, I., TARLATZIS, B. C., PAPADIMAS, I. & PANIDIS, D. (2009). Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15, 297-307.
170. O'CONNOR, A., PHELAN, N., TUN, T. K., BORAN, G., GIBNEY, J. & ROCHE, H. M. High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 1378-85.

171. PHILLIPS, S. A., CIARALDI, T. P., KONG, A. P., BANDUKWALA, R., ARODA, V., CARTER, L., BAXI, S., MUDALIAR, S. R. & HENRY, R. R. (2003). Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 52, 667-74.
172. TIIKKAINEN, M., HAKKINEN, A. M., KORSHENINNIKOVA, E., NYMAN, T., MAKIMATTILA, S. & YKIJARVINEN, H. (2004). Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53, 2169-76.
173. FUJITA, H., FUJISHIMA, H., KOSHIMURA, J., HOSOBABA, M., YOSHIOKA, N., SHIMOTOMAI, T., MORII, T., NARITA, T., KAKEI, M. & ITO, S. (2005). Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endocr J* 52, 427-33.
174. KANDA, Y., MATSUDA, M., TAWARAMOTO, K., KAWASAKI, F., HASHIRAMOTO, M., MATSUKI, M. & KAKU, K. (2008). Effects of sulfonylurea drugs on adiponectin production from 3T3-L1 adipocytes: implication of different mechanism from pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 81, 13-8.
175. LI, S. N., WANG, X., ZENG, Q. T., FENG, Y. B., CHENG, X., MAO, X. B., WANG, T. H. & DENG, H. P. (2009). Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessels* 24, 446-53.
176. TOSI, F., DORIZZI, R., CASTELLO, R., MAFFEIS, C., SPIAZZI, G., ZOPPINI, G., MUGGEO, M. & MOGHETTI, P. (2009). Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 161, 737-45.
177. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T., HENKEL, E., KOEHLER, C., KARREI, K. & HANEFELD, M. (2002). Subclinical inflammation in newly detected Type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 45, 151.
178. DANESH, J., COLLINS, R., APPLEBY, P. & PETO, R. (1998). Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279, 1477-82.
179. TARKUN, I., ARSLAN, B. C., CANTURK, Z., TUREMEN, E., SAHIN, T. & DUMAN, C. (2004). Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5592-6.
180. PUDER, J. J., VARGA, S., KRAENZLIN, M., DE GEYTER, C., KELLER, U. & MULLER, B. (2005). Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6014-21.
181. ESCOBAR-MORREALE, H. F., VILLUENDAS, G., BOTELLA-CARRETERO, J. I., SANCHO, J. & SAN MILLAN, J. L. (2003). Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 46, 625-33.
182. SAMY, N., HASHIM, M., SAYED, M. & SAID, M. (2009). Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 26, 163-70.
183. CHU, N. V., KONG, A. P., KIM, D. D., ARMSTRONG, D., BAXI, S., DEUTSCH, R., CAULFIELD, M., MUDALIAR, S. R., REITZ, R., HENRY, R. R. & REAVEN, P. D. (2002). Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25, 542-9.
184. MORIN-PAPUNEN, L. C., VAUHKONEN, I., KOIVUNEN, R. M., RUOKONEN, A., MARTIKAINEN, H. K. & TAPANAINEN, J. S. (2000). Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 3161-8.
185. PASQUALI, R., GAMBINERI, A., BISCOTTI, D., VICENNATI, V., GAGLIARDI, L., COLITTA, D., FIORINI, S., COGNIGNI, G. E., FILICORI, M. & MORSELLI-LABATE, A. M. (2000). Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2767-74.

186. NESTLER, J. E. & JAKUBOWICZ, D. J. (1997). Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4075-9.
187. MORIN-PAPUNEN, L. C., KOIVUNEN, R. M., RUOKONEN, A. & MARTIKAINEN, H. K. (1998). Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 69, 691-6.
188. ELTER, K., IMIR, G. & DURMUSOGLU, F. (2002). Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 17, 1729-37.
189. VANE, J. R., ANGGARD, E. E. & BOTTING, R. M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323, 27-36.
190. VINCENT, M. A., BARRETT, E. J., LINDNER, J. R., CLARK, M. G. & RATTIGAN, S. (2003). Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285, E123-9.
191. KUVIN, J. T. & KARAS, R. H. (2003). Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 107, 3243-7.
192. ANDERSON, T. J. (2007). Prognostic significance of brachial flow-mediated vasodilation. *Circulation* 115, 2373-5.
193. BRINKWORTH, G. D., NOAKES, M., MORAN, L. J., NORMAN, R. & CLIFTON, P. M. (2006). Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 113, 1308-14.
194. SAFAR, M. E. & LONDON, G. M. (2000). Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 18, 1527-35.
195. MATHER, K. J., VERMA, S., CORENBLUM, B. & ANDERSON, T. J. (2000). Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 1851-6.
196. PARADISI, G., STEINBERG, H. O., HEMPFLING, A., CRONIN, J., HOOK, G., SHEPARD, M. K. & BARON, A. D. (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 103, 1410-5.
197. KRAVARITI, M., NAKA, K. K., KALANTARIDOU, S. N., KAZAKOS, N., KATSOURAS, C. S., MAKRIGIANNAKIS, A., PARASKEVAIDIS, E. A., CHROUSOS, G. P., TSATSOULIS, A. & MICHALIS, L. K. (2005). Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 5088-95.
198. RAJENDRAN, S., WILLOUGHBY, S. R., CHAN, W. P., LIBERTS, E. A., HERESZTYN, T., SAHA, M., MARBER, M. S., NORMAN, R. J. & HOROWITZ, J. D. (2009). Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* 204, 509-14.
199. CHEN, H., MONTAGNANI, M., FUNAHASHI, T., SHIMOMURA, I. & QUON, M. J. (2003). Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 278, 45021-6.
200. NEURATH, K. M., KEOUGH, M. P., MIKKELSEN, T. & CLAFFEY, K. P. (2006). AMP-dependent protein kinase alpha 2 isoform promotes hypoxia-induced VEGF expression in human glioblastoma. *Glia* 53, 733-43.
201. FARQUHAR, C., LILFORD, R. J., MARJORIBANKS, J. & VANDEKERCKHOVE, P. (2005). Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001122.
202. FRANKS, S., ADAMS, J., MASON, H. & POLSON, D. (1985). Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 12, 605-32.
203. HUGHES, E., COLLINS, J. & VANDEKERCKHOVE, P. (2000). Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000057.
204. NUGENT, D., VANDEKERCKHOVE, P., HUGHES, E., ARNOT, M. & LILFORD, R. (2000). Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000410.

205. WANG, C. F. & GEMZELL, C. (1980). The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 33, 479-86.
206. GIVENS, J. R., ANDERSEN, R. N., WISER, W. L. & FISH, S. A. (1974). Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 38, 727-35.
207. RITTMASER, R. S. (1999). Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28, 409-21.
208. SPRITZER, P. M., LISBOA, K. O., MATTIELLO, S. & LHULLIER, F. (2000). Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52, 587-94.
209. MOGHETTI, P., CASTELLO, R., NEGRI, C., TOSI, F., MAGNANI, C. M., FONTANAROSA, M. C., ARMANINI, D. & MUGGEO, M. (1995). Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 64, 511-7.
210. FALSETTI, L., DE FUSCO, D., ELEFTHERIOU, G. & ROSINA, B. (1997). Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 11, 251-7.
211. MARTIKAINEN, H., HEIKKINEN, J., RUOKONEN, A. & KAUPPILA, A. (1988). Hormonal and clinical effects of ketoconazole in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 66, 987-91.
212. KIDDY, D. S., HAMILTON-FAIRLEY, D., BUSH, A., SHORT, F., ANYAOKU, V., REED, M. J. & FRANKS, S. (1992). Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36, 105-11.
213. PASQUALI, R., ANTENUCCI, D., CASIMIRRI, F., VENTUROLI, S., PARADISI, R., FABBRI, R., BALESTRA, V., MELCHIONDA, N. & BARBARA, L. (1989). Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 173-9.
214. SUIKKARI, A. M., SANE, T., SEPPALA, M., YKI-JARVINEN, H., KARONEN, S. L. & KOIVISTO, V. A. (1989). Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 141-4.
215. PALOMBA, S., FALBO, A., ZULLO, F. & ORIO, F., JR. (2009). Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 30, 1-50.
216. CLEASBY, M. E., DZAMKO, N., HEGARTY, B. D., COONEY, G. J., KRAEGEN, E. W. & YE, J. M. (2004). Metformin prevents the development of acute lipid-induced insulin resistance in the rat through altered hepatic signaling mechanisms. *Diabetes* 53, 3258-66.
217. FUJII, N., JESSEN, N. & GOODYEAR, L. J. (2006). AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291, E867-77.
218. KIM, Y. D., PARK, K. G., LEE, Y. S., PARK, Y. Y., KIM, D. K., NEDUMARAN, B., JANG, W. G., CHO, W. J., HA, J., LEE, I. K., LEE, C. H. & CHOI, H. S. (2008). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 57, 306-14.
219. SHAW, R. J., LAMIA, K. A., VASQUEZ, D., KOO, S. H., BARDEESY, N., DEPINHO, R. A., MONTMINY, M. & CANTLEY, L. C. (2005). The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 310, 1642-6.
220. DIMANTI-KANDARAKIS, E., CHRISTAKOU, D. C., KANDARAKI, E. & ECONOMOU, F. N. (2010). Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology* 162, 193-212.
221. YILMAZ, M., KARAKOC, A., TORUNER, F. B., CAKIR, N., TIRAS, B., AYVAZ, G. & ARSLAN, M. (2005). The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 21, 154-60.
222. NESTLER, J. E. (2008). Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 358, 47-54.
223. NESTLER, J. E. & JAKUBOWICZ, D. J. (1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 335, 617-23.
224. DIAMANTI-KANDARAKIS, E. & PAPAVALASSIOU, A. G. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 12, 324-32.

225. ATTIA, G. R., RAINEY, W. E. & CARR, B. R. (2001). Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 76, 517-24.
226. TOSCA, L., SOLNAIS, P., FERRE, P., FOUFELLE, F. & DUPONT, J. (2006). Metformin-induced stimulation of adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod* 75, 342-51.
227. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., CHRISTAKOU, C. D., KANDARAKI, E. & ECONOMOU, F. N. (2010). Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 162, 193-212.
228. ELIA, E., SANDER, V., LUCHETTI, C. G., SOLANO, M. E., DI GIROLAMO, G., GONZALEZ, C. & MOTTA, A. B. (2006). The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Mol Hum Reprod* 12, 475-81.
229. MUNIYAPPA, R., MONTAGNANI, M., KOH, K. K. & QUON, M. J. (2007). Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 28, 463-91.
230. DETAILLE, D., GUIGAS, B., CHAUVIN, C., BATANDIER, C., FONTAINE, E., WIERNSPERGER, N. & LEVERVE, X. (2005). Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 54, 2179-87.
231. TING, R. Z., SZETO, C. C., CHAN, M. H., MA, K. K. & CHOW, K. M. (2006). Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 166, 1975-9.
232. SETTER, S. M., ILTZ, J. L., THAMS, J. & CAMPBELL, R. K. (2003). Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clin Ther* 25, 2991-3026.
233. CRYER, D. R., NICHOLAS, S. P., HENRY, D. H., MILLS, D. J. & STADEL, B. V. (2005). Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 28, 539-43.
234. VELAZQUEZ, E. M., MENDOZA, S., HAMER, T., SOSA, F. & GLUECK, C. J. (1994). Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43, 647-54.
235. KASSI, E. & DIAMANTI-KANDARAKIS, E. (2008). The effects of insulin sensitizers on the cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 31, 1124-31.
236. LORD, J. M., FLIGHT, I. H. & NORMAN, R. J. (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327, 951-3.
237. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., KOULI, C., TSIANATELI, T. & BERGIELE, A. (1998). Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 138, 269-74.
238. KNOWLER, W. C., BARRETT-CONNOR, E., FOWLER, S. E., HAMMAN, R. F., LACHIN, J. M., WALKER, E. A. & NATHAN, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346, 393-403.
239. RAMACHANDRAN, A., SNEHALATHA, C., MARY, S., MUKESH, B., BHASKAR, A. D. & VIJAY, V. (2006). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49, 289-97.
240. SHARMA, S. T., WICKHAM, E. P., 3RD & NESTLER, J. E. (2007). Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr Pract* 13, 373-9.
241. DESILETS, A. R., DHAKAL-KARKI, S. & DUNICAN, K. C. (2008). Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 42, 817-26.
242. BRUNO, R. V., DE AVILA, M. A., NEVES, F. B., NARDI, A. E., CRESPO, C. M. & SOBRINHO, A. T. (2007). Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril* 88, 510-2.
243. TROLLE, B., FLYVBJERG, A., KESMODEL, U. & LAUSZUS, F. F. (2007). Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod* 22, 2967-73.

244. LORD, J., THOMAS, R., FOX, B., ACHARYA, U. & WILKIN, T. (2006). The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 113, 817-24.
245. GAMBINERI, A., PELUSI, C., GENGHINI, S., MORSELLI-LABATE, A. M., CACCIARI, M., PAGOTTO, U. & PASQUALI, R. (2004). Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60, 241-9.
246. GAMBINERI, A., PATTON, L., VACCINA, A., CACCIARI, M., MORSELLI-LABATE, A. M., CAVAZZA, C., PAGOTTO, U. & PASQUALI, R. (2006). Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3970-80.
247. TANG, T., GLANVILLE, J., HAYDEN, C. J., WHITE, D., BARTH, J. H. & BALEN, A. H. (2006). Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 21, 80-9.
248. SAHIN, Y., UNLUHIZARCI, K., YILMAZSOY, A., YIKILMAZ, A., AYGEN, E. & KELESTIMUR, F. (2007). The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67, 904-8.
249. IOZZO, P., HALLSTEN, K., OIKONEN, V., VIRTANEN, K. A., PARKKOLA, R., KEMPPAINEN, J., SOLIN, O., LONNQVIST, F., FERRANNINI, E., KNUUTI, J. & NUUTILA, P. (2003). Effects of metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26, 2069-74.
250. ROMUALDI, D., CAMPAGNA, G., SELVAGGI, L., JR., CENTO, R., PROTO, C., LANZONE, A. & GUIDO, M. (2008). Metformin treatment does not affect total leptin levels and free leptin index in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 89, 1273-6.
251. ORIO, F., MANGUSO, F., DI BIASE, S., FALBO, A., GIALLAURIA, F., LABELLA, D., TOLINO, A., LOMBARDI, G., COLAO, A. & PALOMBA, S. (2007). Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol* 157, 69-73.
252. VELAZQUEZ, E. M., MENDOZA, S. G., WANG, P. & GLUECK, C. J. (1997). Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 46, 454-7.
253. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., ALEXANDRAKI, K., PROTOGEROU, A., PIPERI, C., PAPAMICHAEL, C., AESSOPOS, A., LEKAKIS, J. & MAVRIKAKIS, M. (2005). Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 152, 749-56.
254. ORIO, F., JR., PALOMBA, S., CASCELLA, T., DE SIMONE, B., MANGUSO, F., SAVASTANO, S., RUSSO, T., TOLINO, A., ZULLO, F., LOMBARDI, G., AZZIZ, R. & COLAO, A. (2005). Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6072-6.
255. ROMUALDI, D., COSTANTINI, B., SELVAGGI, L., GIULIANI, M., CRISTELLO, F., MACRI, F., BOMPIANI, A., LANZONE, A. & GUIDO, M. (2008). Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: a new prospective. *Hum Reprod* 23, 2127-33.
256. BONETTI, P. O., LERMAN, L. O. & LERMAN, A. (2003). Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 168-75.
257. BRITTEN, M. B., ZEIHNER, A. M. & SCHACHINGER, V. (2004). Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 15, 259-64.
258. DOKRAS, A., JAGASIA, D. H., MAIFELD, M., SINKEY, C. A., VANVOORHIS, B. J. & HAYNES, W. G. (2006). Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 86, 1702-9.

259. SORENSEN, M. B., FRANKS, S., ROBERTSON, C., PENNELL, D. J. & COLLINS, P. (2006). Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65, 655-9.
260. YILMAZ, M., BUKAN, N., AYVAZ, G., KARAKOC, A., TORUNER, F., CAKIR, N. & ARSLAN, M. (2005). The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 20, 3333-40.
261. OZGURTAS, T., OKTENLI, C., DEDE, M., TAPAN, S., KENAR, L., SANISOGLU, S. Y., YESILOVA, Z., YENEN, M. C., ERBIL, M. K. & BASER, I. (2008). Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis* 200, 336-44.
262. UNLUHIZARCI, K., KELESTIMUR, F., BAYRAM, F., SAHIN, Y. & TUTUS, A. (1999). The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51, 231-6.
263. ORTEGA-GONZALEZ, C., LUNA, S., HERNANDEZ, L., CRESPO, G., AGUAYO, P., ARTEAGA-TRONCOSO, G. & PARRA, A. (2005). Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 1360-5.
264. KOLODZIEJCZYK, B., DULEBA, A. J., SPACZYNSKI, R. Z. & PAWELCZYK, L. (2000). Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73, 1149-54.
265. LORD, J. M., FLIGHT, I. H. & NORMAN, R. J. (2003). Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003053.
266. SILLS, E. S., PERLOE, M. & PALERMO, G. D. (2000). Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91, 135-41.
267. MOTTA, D. A. (2008). Metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 14, 2121-5.
268. LEGRO, R. S., BARNHART, H. X., SCHLAFF, W. D., CARR, B. R., DIAMOND, M. P., CARSON, S. A., STEINKAMPF, M. P., COUTIFARIS, C., MCGOVERN, P. G., CATALDO, N. A., GOSMAN, G. G., NESTLER, J. E., GIUDICE, L. C., LEPPERT, P. C. & MYERS, E. R. (2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356, 551-66.
269. MOLL, E., BOSSUYT, P. M., KOREVAAR, J. C., LAMBALK, C. B. & VAN DER VEEN, F. (2006). Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 332, 1485.
270. VRBIKOVA, J. & CIBULA, D. (2005). Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 11, 277-91.
271. SOARES, G. M., VIEIRA, C. S., DE PAULA MARTINS, W., DOS REIS, R. M., DE SA, M. F. & FERRIANI, R. A. (2009). Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 63, 160-9.
272. NADER, S. & DIAMANTI-KANDARAKIS, E. (2007). Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 22, 317-22.
273. PHILLIPS, N. & DUFFY, T. (1973). One-hour glucose tolerance in relation to the use of contraceptive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 116, 91-100.
274. KALKHOFF, R. K. (1975). Effects of oral contraceptive agents on carbohydrate metabolism. *J Steroid Biochem* 6, 949-56.
275. RIMM, E. B., MANSON, J. E., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., ROSNER, B., HENNEKENS, C. H. & SPEIZER, F. E. (1992). Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 35, 967-72.
276. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., BAILLARGEON, J. P., IUORNO, M. J., JAKUBOWICZ, D. J. & NESTLER, J. E. (2003). A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1927-32.

277. LOPEZ, L. M., GRIMES, D. A. & SCHULZ, K. F. (2007). Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006133.
278. CIBULA, D., FANTA, M., VRBIKOVA, J., STANICKA, S., DVORAKOVA, K., HILL, M., SKRHA, J., ZIVNY, J. & SKRENKOVA, J. (2005). The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 20, 180-4.
279. COSTELLO, M. F., SHRESTHA, B., EDEN, J., JOHNSON, N. P. & SJOBLON, P. (2007). Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 22, 1200-9.
280. MASTORAKOS, G., KOLIOPOULOS, C. & CREATSAS, G. (2002). Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 77, 919-27.
281. BERNEIS, K., RIZZO, M., LAZZARINI, V., FRUZZETTI, F. & CARMINA, E. (2007). Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 186-9.
282. LUQUE-RAMIREZ, M., ALVAREZ-BLASCO, F., BOTELLA-CARRETERO, J. I., MARTINEZ-BERMEJO, E., LASUNCION, M. A. & ESCOBAR-MORREALE, H. F. (2007). Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 2453-61.
283. IBANEZ, L. & DE ZEGHER, F. (2004). Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1592-7.
284. CIBULA, D., CIFKOVA, R., FANTA, M., POLEDNE, R., ZIVNY, J. & SKIBOVA, J. (2000). Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15, 785-9.
285. ORIO, F., JR., PALOMBA, S., SPINELLI, L., CASCELLA, T., TAUCHMANOVA, L., ZULLO, F., LOMBARDI, G. & COLAO, A. (2004). The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3696-701.
286. CARMINA, E., CHU, M. C., LONGO, R. A., RINI, G. B. & LOBO, R. A. (2005). Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2545-9.
287. DUNAIF, A. (1995). Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 98, 33S-39S.
288. YILDIZ, B. O., HAZNEDAROGLU, I. C., KIRAZLI, S. & BAYRAKTAR, M. (2002). Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3871-5.
289. GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., DANIELS, S. R., DONATO, K. A., ECKEL, R. H., FRANKLIN, B. A., GORDON, D. J., KRAUSS, R. M., SAVAGE, P. J., SMITH JR, S. C., SPERTUS, J. A. & COSTA, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 13, 322-7.
290. AY, C., TENGLER, T., VORMITTAG, R., SIMANEK, R., DORDA, W., VUKOVICH, T. & PABINGER, I. (2007). Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 92, 374-80.
291. DAHLGREN, E., JANSON, P. O., JOHANSSON, S., LAPIDUS, L., LINDSTEDT, G. & TENGBORN, L. (1994). Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 61, 455-60.
292. ATIOMO, W. U., BATES, S. A., CONDON, J. E., SHAW, S., WEST, J. H. & PRENTICE, A. G. (1998). The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 69, 236-41.
293. CARMASSI, F., DE NEGRI, F., FIORITI, R., DE GIORGI, A., GIANNARELLI, C., FRUZZETTI, F., PEDRINELLI, R., DELL'OMO, G. & BERSI, C. (2005). Insulin resistance causes impaired



- vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thromb Res* 116, 207-14.
294. ROSENDAAL, F. R., HELMERHORST, F. M. & VANDENBROUCKE, J. P. (2002). Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 201-10.
  295. ROSENDAAL, F. R., VAN HYLCKAMA Vlieg, A., TANIS, B. C. & HELMERHORST, F. M. (2003). Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 1, 1371-80.
  296. MAMMEN, E. F. (2000). Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 14, 1045-59, vii-viii.
  297. ROSENDAAL, F. R. (2005). Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 1-12.
  298. SEAMAN, H. E., DE VRIES, C. S. & FARMER, R. D. (2003). The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 18, 522-6.
  299. OELKERS, W. K. (1996). Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 61, 166-71.
  300. WILSON, E. S., CRUICKSHANK, J., MCMASTER, M. & WEIR, R. J. (1984). A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. *Br J Obstet Gynaecol* 91, 1254-60.
  301. CHASAN-TABER, L., WILLETT, W. C., MANSON, J. E., SPIEGELMAN, D., HUNTER, D. J., CURHAN, G., COLDITZ, G. A. & STAMPFER, M. J. (1996). Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94, 483-9.
  302. KARLSSON, R., LINDEN, A. & VON SCHOULTZ, B. (1992). Suppression of 24-hour cholecystokinin secretion by oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 167, 58-9.
  303. VRBIKOVA, J., DVORAKOVA, K., HILL, M. & STARKA, L. (2006). Weight change and androgen levels during contraceptive treatment of women affected by polycystic ovary. *Endocr Regul* 40, 119-23.
  304. MCEVOY, G. K. (1999). American Hospital Formulary Service - Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 1999 (Plus Supplements), Bethesda.
  305. USP CONVENTION USPDI. (1999). Drug Information for the Health Care Professional Micromedex, Inc. Englewood, CO. Content Prepared by the U.S. Pharmacopieal Convention, Inc.
  306. BRIGGS, G. G., FREEMAN, R. K. & YAFFE, S. J. (1994). A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Williams & Wilkins, Baltimore.
  307. FERRIMAN, D. & GALLWEY, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21, 1440-7.
  308. (2010). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33 Suppl 1, 62-69.
  309. MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., NAYLOR, B. A., TREACHER, D. F. & TURNER, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-9.
  310. NAUCK, M., WARNICK, G. R. & RIFAI, N. (2002). Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 48, 236-54.
  311. AYER, J. G., HARMER, J. A., DAVID, C., K, S. S., SEALE, J. P. & CELERMAJER, D. S. (2010). Severe Obesity Is Associated With Impaired Arterial Smooth Muscle Function in Young Adults. *Obesity* (Silver Spring).
  312. CUSSONS, A. J., WATTS, G. F. & STUCKEY, B. G. (2009). Dissociation of endothelial function and arterial stiffness in non-obese women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
  313. ARIKAN, S., AKAY, H., BAHCECI, M., TUZCU, A. & GOKALP, D. (2009). The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril* 91, 450-5.
  314. GLUECK, C. J., PAPANNA, R., WANG, P., GOLDENBERG, N. & SIEVE-SMITH, L. (2003). Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52, 908-15.

315. FALOIA, E., CANIBUS, P., GATTI, C., FREZZA, F., SANTANGELO, M., GARRAPA, G. G. & BOSCARO, M. (2004). Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 27, 424-9.
316. FOX, R. (1999). Prevalence of a positive family history of type 2 diabetes in women with polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol* 13, 390-3.
317. HANLEY, A. J., WILLIAMS, K., GONZALEZ, C., D'AGOSTINO, R. B., JR., WAGENKNECHT, L. E., STERN, M. P. & HAFFNER, S. M. (2003). Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 52, 463-9.
318. LADALE, S.-C. & BALLANTYNE, C. M. (2007). Biological Surrogates for Enhancing Cardiovascular Risk Prediction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 99[suppl], 80B-88B.
319. KLEINZ, M. J. & DAVENPORT, A. P. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 107, 198-211.
320. CHARLES, C. J., RADEMAKER, M. T. & RICHARDS, A. M. (2006). Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *J Endocrinol* 189, 701-10.
321. KADOGLOU, N. P., LAMPROPOULOS, S., KAPELOUZOU, A., GKONTOPOULOS, A., THEOFILOGIANNAKOS, E. K., FOTIADIS, G. & KOTTAS, G. (2010). Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease--KOZANI STUDY. *Transl Res* 155, 238-46.
322. BELTOWSKI, J. (2006). Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 12, RA112-9.
323. HIGUCHI, K., MASAKI, T., GOTOH, K., CHIBA, S., KATSURAGI, I., TANAKA, K., KAKUMA, T. & YOSHIMATSU, H. (2007). Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 148, 2690-7.
324. DIMITRIADIS, G., LAMBADIARI, V., MITROU, P., MARATOU, E., BOUTATI, E., PANAGIOTAKOS, D. B., ECONOMOPOULOS, T. & RAPTIS, S. A. (2007). Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 3128-30.
325. ERCIN, C. N., DOGRU, T., TAPAN, S., KARA, M., HAYMANA, C., KARADURMUS, N., KARSLIOGLU, Y. & ACIKEL, C. (2010). Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 59, 977-981.
326. DANESH, J., WHEELER, J. G., HIRSCHFIELD, G. M., EDA, S., EIRIKSDOTTIR, G., RUMLEY, A., LOWE, G. D., PEPYS, M. B. & GUDNASON, V. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350, 1387-97.
327. RIDKER, P. M., CUSHMAN, M., STAMPFER, M. J., TRACY, R. P. & HENNEKENS, C. H. (1997). Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336, 973-9.
328. GENEST, J. (2010). C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 26 Suppl A, 41A-44A.
329. PAUL, A., KO, K. W., LI, L., YECHOOR, V., MCCRORY, M. A., SZALAI, A. J. & CHAN, L. (2004). C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109, 647-55.
330. NDUMELE, C. E., PRADHAN, A. D. & RIDKER, P. M. (2006). Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr* 1, 190-6.
331. ATMACA, Y., OZDOL, C., TURHAN, S., VURGUN, K., DUZEN, V. & EROL, C. (2008). The association of elevated white blood cell count and C-reactive protein with endothelial dysfunction in cardiac syndrome X. *Acta Cardiol* 63, 723-8.
332. APRIDONIDZE, T., ESSAH, P. A., IUORNO, M. J. & NESTLER, J. E. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 1929-35.
333. EHRMANN, D. A., LILJENQUIST, D. R., KASZA, K., AZZIZ, R., LEGRO, R. S. & GHAZZI, M. N. (2006). Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 48-53.

334. NATHANSON, D. & NYSTROM, T. (2009). Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: targeting the endothelium. *Mol Cell Endocrinol* 297, 112-26.
335. CUSI, K. & DEFRONZO, R. A. (1998). Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 6, 89-131.
336. KALAITZIDIS, R. G., SARAFIDIS, P. A. & BAKRIS, G. L. (2009). Effects of thiazolidinediones beyond glycaemic control. *Curr Pharm Des* 15, 529-36.
337. PFUTZNER, A., MARX, N., WALCHER, D., LOBIG, M., SEIDEL, D. & FORST, T. (2008). Impact of rosiglitazone on visfatin and adiponectin plasma concentrations in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Clin Lab* 54, 237-41.
338. DANDONA, P. (2008). Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc* 83, 333-42.