

# Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Sorunları

## Long Term Health Problems Caused by Polycystic Ovary Syndrome

Begüm Yıldızhan\* ve Gökçe Anık İlhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülür ve tanısı hiperandrojenizm ve anovülasyona dayalıdır. PKOS kronik seyredip, uzun dönemde; obezite, insülin direnci, Tip-2 diyabet, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kanser gibi sağlık sorunlarına zemin hazırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu, obezite, diyabet, metabolik sendrom, kanser

### ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is frequently seen in women of reproductive age and the diagnosis is based on hyperandrogenism and anovulation. PCOS is chronic endocrine disorder and pave the way for obesity, insulin resistance, Type-2 diabetes, hyperlipidemia, cardiovascular disease, metabolic syndrome and cancer in long term.

**Key Words:** Polycystic ovary syndrome, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, cancer

### Tanım

1935 yılında ilk kez Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm ve büyümüş polikistik overler polikistik over sendromu (PKOS) olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonra Burghen ve ark. benzer olgularda insülin direncini gösteren hiperinsülineminin olduğunu saptamışlardır (2). Üreme çağındaki kadınlarda %5-7 oranında görülen, tanısı hiperandrojenizm ve anovülasyona dayalı olan PKOS, kronik seyreden bir hastalık olup, uzun dönemde de sağlık sorunlarına zemin hazırlar (3).

### PKOS ve Obezite

PKOS'lu kadınlarda obezite sık görülür. Bu durum genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Obezitenin PKOS'a sebep olan bir etken mi?, yoksa hastalığın sonucu mu? olduğu halen tartışmalıdır. Obezite prevalansı batılı yaşam tarzını benimsemiş toplumlarda artmaktadır. Overin wedge rezeksiyonu sonrası histolojik özelliklere dayanarak tanı alan PKOS'lu kadınlar arasında obezite prevalansının % 41 gibi yüksek oranda olduğu gözlenmiştir (4). Ancak, obezite prevalansı ülkeden ülkeye değişmektedir. Akdeniz

ülkelerinde obezite prevalansı %10-38 oranında tespit edilmiştir (5).

PKOS'ta android tip obezite mevcuttur. Karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi meydana gelir. Bu bölgelerdeki yağ doku birikimi katekolaminlere karşı duyarlı olduğu için, metabolik olarak aktiftir. Hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyini azaltarak, serbest testosteron ve östradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (6).

Android obezite varlığında; hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık riskini de arttıran durumlarda artış görülür. Kalp ve damar hastalıkları riskinden korunmada en etkin kolesterol; HDL ve komponenti olan HDL-2' dir. Bu kolesterolün bel/kalça oranı (BKO) ile ters orantılı değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. BKO 0.85' ten fazla olduğunda; android tipte yağ dağılımı söz konusudur ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk vardır. PKOS'lu obez kadınlarda PKOS'lu zayıf kadınlara göre menstrüel bozukluklar ve infertilite görülme sıklığı daha yüksektir (7).

Obezite normal ovülasyonu bozan üç değişiklik yapmaktadır. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış, serbest estradiol ile

testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma ve over stromasında androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış meydana gelmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler, başlangıç kilosunun %5' inden daha fazla kilo verilmesi ile düzelebilmektedir (8). Obez PKOS' lu hastalarda hirsutizm, düşük SHBG düzeyleri ve yüksek serbest testosteron düzeyleri daha belirgindir (7). Ayrıca, bu hastalarda ovülasyon indüksiyonuna cevap daha azdır. Gebelik elde etmek için gonadotropinlerin daha yüksek dozlarda kullanıldığı bu hastalarda, abortus oranı da daha yüksek bulunmuştur (9).

### PKOS ve İnsülin Direnci

Pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alımını stimüle eder. Hücreler insüline karşı direnç gösterdiği zaman, aynı miktarda glukozun alımı için daha fazla miktarda insüline gereksinim olur ve pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanır. Bunun sonucunda hiperinsülinemi meydana gelir. PKOS'ta insülin direncinin (IR) reseptör-kaynaklı sinyal iletimiyle ya da postreseptör defektile olduğu, adiposit ve iskelet kas hücrelerinde yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (10). Ayrıca deri fibroblastlarında bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi sonucu ile insülin sinyalizasyon kusuru tariflenmiştir (11). Son yıllarda PKOS etyopatogenezinde en çok suçlanan neden, periferik IR ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemidir. PKOS'lu hastaların %30' unda, obez PCOS'lu hastaların ise %75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci gösterilmiştir (12). PKOS olgularında IR olasılığını düşündüren klinik ve biyokimyasal bulgular tariflenmiştir. Bu klinik bulgular; obezite, amenore, akantozis nigrikans, BKO'nun >0.85 ve subkapsüler cilt kalınlığının >50 mm olmasıdır. Biyokimyasal bulgular ise; açlık insülinin >30mU/L, glukoz/insülin <4,5 ve trigliserid seviyesinin >5,5 mmol/L olmasıdır (13).

Obez PKOS'lu kadınlarda özellikle abdominal yağlanmanın azaltılması ile insülin duyarlılığının normale geldiği görülmüştür. Bunun sonucunda, vücut yağ dağılımının PKOS 'da insülin direnci için önemli bir belirleyici olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini arttırdığı belirtilmektedir (14).

PKOS'lu ovulatuvar ve anovulatuvar kadınlar arasında insülin duyarlılığında anlamlı farklılıklar vardır. Anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda IR gösterilebilirken, adet döngüsü düzenli PKOS'lu

kadınlarda IR'ni göstermek güçtür (15). Bu gözlemler, PKOS'lu kadınlarda adet düzensizliği ve IR arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

İnsülin IGF-I ve IGF-II sentezini artırarak, IGF reseptör yolu ile LH' nin stimüle ettiği androjen miktarında artışa neden olmaktadır (16). Teka hücrelerinde IGF-1, steroidogenez enzimlerini ve LH reseptörünü içeren mRNA'ları arttırmak suretiyle, dolaylı olarak androjen üretimini artırır (17). Böylelikle yüksek derecede insülin maruziyetinde kalan overde steroidogenetik yolda androjen sentezi artar. İnsülin overlerde androjen sentezinde artışa neden olarak, LH ile birlikte erken dönemde foliküler matürasyonu durdurup, foliküler atreziyi başlatır (18). PKOS'lu olgularda IR ve bunun hiperandrojenizmle olan ilişkisi gösterilmiştir. Hiperinsülinemiye yüksek serbest testosteron düzeyleri ve sınırdaki yüksek total testosteron düzeyleri eşlik eder. Hiperandrojenemi insülin rezistansına neden olmaz. Aksine hiperinsülinemi, LH üzerinden androjen sentezini arttırıp, SHBG düzeyini düşürerek, serum androjen aktivitesini etkiler (19). Görüldüğü gibi hiperandrojenizm ve IR etyolojileri arasındaki etkileşim net olarak tariflenememiştir.

Literatür ışığında; anovulatuvar ve android tip obezitesi olan, PKOS hastalarında hiperinsülinemi veya insülin direncinin (IR) saptanması olasıdır. Hiperinsülinemi ve/veya IR kardiyovasküler hastalık ve Tip-2 DM için risk oluşturmaktadır.

İnsülin direncinin saptanmasında farklı birçok test geliştirilmiştir. Bu testlerden bazıları; bazal insülin düzeyi, glukoz/insülin oranı, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve HOMA (homeostasis model assessment) skorudur. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı ve OGTT ile HOMA'dır (20).

### Pankreas $\beta$ -hücre Disfonksiyon ve Tip-2 Diyabet

İnsülin direnci olan PKOS'lu hastalarda bazal insülin salınımindaki bozukluk, Tip-2 DM'de görülen patoloji ile benzerlik göstermektedir. PKOS'lu hastalarda saptanan IR'nin hiperinsülinemiden çok Tip-2 DM ilişkili olduğu düşünülmektedir (21). Glukoz-insülin dengesini sağlamak için pankreas  $\beta$ -hücrelerinden glukoz tepki olarak insülin yanıtını oluşturur. İntravenöz insülin tolerans testi (İVGTT) ile obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direncine ek

olarak  $\beta$ -hücre disfonksiyonu saptanmıştır (22). Bu daha sonra gelişecek Tip-2 diyabete katkıda bulunacak erken bir metabolik bozukluktur.  $\beta$ -hücre disfonksiyonu özellikle birinci derece akrabasında Tip-2 DM olan PKOS'lu hastalarda daha belirgindir (23). Buna benzer metabolik bozukluklar, gelecekte Tip-2 DM açısından risk altında olan Tip-2 DM ve gestasyonel diyabet öyküsü olan normoglisemik kadınlarda da rapor edilmiştir (24).

Tip-2 DM prevalansı genel popülasyonda %3-4, yaşlılarda ise %10-18 olarak bildirilmiştir (25). Çeşitli gruplarda glukoz toleransı değerlendirilmiş ve PKOS'lu hastalarda Tip-2 DM gelişme riskinin 3-7 kat arttığı bulunmuştur (26). PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransı yaygınlık oranları için rakamlar benzer yaşta kadınlar ile karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) %31-35 ve Tip-2 DM %7,5-10 gibi yüksek oranlar rapor edilmiştir (27). Ayrıca glukoz intoleransının, PKOS'lu hastalarda normal popülasyona göre daha erken yaşlarda ortaya çıktığı tesbit edilmiştir (26). Glukoz intoleransı prevalansı, obez ve obez olmayan ergen PKOS'lulara % 30-40 gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabet (GDM) olan kadınlarda PKO morfolojisinin prevalansı, kontrol grubuna göre (%41-52) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum, PKO olan kadınların GDM gelişimi için risk grubunda olduklarını düşündürmektedir (29).

İleri yaş ve artmış VKİ, artmış bel çevresi, artmış androjen konsantrasyonları, artmış BKO ve birinci dereceden yakınarda Tip-2 DM öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (30). Obez ve non-obez PKOS hastalarında, kontrol grubuna göre Asymmetric dimethylarginine (ADMA) değerleri yüksek bulunmuştur. Bunun VKİ ve BKO ile pozitif kolerasyonunun olduğu rapor edilmiştir (31).

### **PKOS ve Hiperlipidemi**

Dislipidemi PKOS'lu kadınlar arasında yaygın olup, nedeni tam olarak bilinmemektedir. PKOS'lu kadınlarda; total kolesterol, LDL, VLDL trigliserid (TG) yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü bildirilmiştir (32). Santral obezitesi ve IR olan PKOS'lu kadınlarda genç yaşta ateroskleroz gelişme ihtimali yüksektir ve bu kadınlar yüksek risk altındadır. Obez PKOS'lu hastalarda aterosklerozun daha sık görülmesinin nedeni IR'ne bağlanmıştır (33).

Ateroskleroz için yüksek risk faktörüne sahip olan ve PKOS'lu hastalarda, artan LDL kolesterolünün obeziteye olan bağımlılığı, HDL ve TG'in obeziteye olan bağımlılığından daha azdır (34).

PKOS'ta erken yaşlarda ortaya çıkan lipid anormalliklerinin obezite kontrol altına alınsa dahi, persiste seyrettiği rapor edilmiştir (35). Lipid anormalliklerinin obezite ve insülin direnci ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Hiperandrojenizm TG ile ilişkilendirilmiş, ancak diğer lipidler ile olan ilişkisi ortaya konulamamıştır (36). Yine benzer bir çalışmada, düzenli siklusları olan hirsutik kadınlarda düzenli siklusu olan ve hirsutik olmayan kadınlara kıyasla daha fazla dislipidemi gözlenmiştir. Hiperandrojenemide TG artışı olurken, HDL'de anlamlı olmamakla beraber artışa olan meyil ortaya konmuştur (37).

### **PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık**

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip-2 diyabet ve obezite nedeniyle PKOS'lu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (38).

Obez PKOS olgularında sistolik kan basıncı yüksekliği tespit edilirken, oligomenore ve hirsutizmin belirgin olduğu PKOS olgularında ise, hem sistolik hem de diastolik kan basınçları yüksek tespit edilmiştir (36, 37).

Endotel disfonksiyonu, arteriyel lezyon ve ateroskleroz oluşumu sürecinde erken gelişen bir olay olduğundan, kardiyovasküler hastalık değerlendirilmesinde prognostik bir belirteç olabilir (39). Bronşial arterde yapılan çalışmada endotel disfonksiyonu genç, normotansif, obez olmayan ve non-dislipidemik PKOS'lu kadınlarda tespit edilmiştir. PKOS hastalarında insülinin vazodilatatör etkiye direnç gösterdiği ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca endotel disfonksiyonu obezite ve androjen düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur (40).

Erken ateroskleroz ve obez PKOS'lu hastalar arasında ilişki mevcuttur. PKOS'lu kadınlarda karotid plak sıklığında artış vardır. Artmış ateroskleroz riskine PKOS'lu kadınlardaki santral obezite ve dislipideminin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (41).

### **PKOS ve Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom; insülin direnci, BGT, DM, obezite, abdominal yağ birikimi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesi metabolik bir

bozukluktur. Metabolik sendrom ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi doğrudan ilişkili olup, aynı zamanda Tip-2 DM gelişme riski de yüksektir (42).

Bir çok modifikasyondan sonra 2005 yılında metabolik sendrom kriterleri Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF) tarafından değiştirilmiş ve yeni kriterler yayınlanmıştır (Tablo 1). Beş ana kriterden üçünün olması Metabolik sendrom için tanı koydurucudur.

**Tablo 1.** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005 IDF' ye göre)

Artmış bel çevresi	Kadınlarda $\geq 88$ cm ( $\geq 35$ inç) Erkeklerde $\geq 102$ cm ( $\geq 40$ inç)
Yüksek kan basıncı	$\geq 130$ mm Hg sistolik kan basıncı veya $\geq 85$ mm Hg diyastolik kan basıncı
Azalmış HDL-C	Kadınlarda $<50$ mg/dL (1,3 mmol / L ) Erkeklerde $<40$ mg/dL (1.03 mmol / L)
Yükselmiş trigliserid	$\geq 150$ mg / dL (1.7 mmol / L)
Artmış açlık kan şekeri	$\geq 100$ mg / dL

Metabolik sendrom prevalansı; cinsiyet, kullanılan tanı kriteri, yaş ve etnik kökene bağlı değişiklik gösterdiği için kesin rakamlara ulaşmak güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunurken, ülkemizde %35 olarak saptanmıştır. Bu oran kadınlarda %41,1 iken, erkeklerde ise %28,8 olarak bildirilmiştir. PKOS hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %46-47 olarak bildirilmiştir, bunların %91'inde ilk muayene esnasında metabolik sendrom parametrelerinden en az bir tanesi tespit edilmiştir (43-46). Fizik muayene bulgusu olarak en sık obezite (%67), laboratuvar bulgusunda ise en sık HDL düşüklüğü (%68) izlenmiştir. Oligomenore, polikistik over ve hiperandrojenizmin birlikte mevcut olduğu hastalarda, kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansının 6-8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (47).

### PKOS ve Kanseri

Endometrium Kanseri, ABD'de en sık görülen kanser türlerinden biri olup, tanı yaşı ortalama 61'dir. Ancak, kadınların %5-30'unun tanısı 50 yaşından önce yapılır (48). PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojenin etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak özelliklerdir (49). LH

hipersekrezyonunun PKOS'u olan kadınlarda endometrial kanser gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir. Anovülatuar genç kadınlarda gelişen endometrial hiperplazi ve endometrial kanser biyopsilerinde insan koryonik gonadotropin (hCG) reseptör gen ve protein ekspresyonunda bir artış gösterilmiştir (50).

Obez PKOS olgularının oligomenore veya amenore için daha fazla risk altında olduğu bilinirken, endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (51). PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de, uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (52).

### Kaynaklar

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-191.
2. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50(1): 113-116.
3. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. Fertil Steril 1998; 70(5): 811-812.
4. Goldzieher Jw, Green Ja. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 325-338.
5. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J. Clin. Endocrinol. Metab 200; 85(7): 2434-2438.
6. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. Horm Res 2007; 68(5): 209-217.
7. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 32(2): 213-220.
8. Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 78: 465-491.
9. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2001; 16(12): 2606-2609.

10. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome(PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(2): E392-399.
11. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(2): 341-359.
12. Ación P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Ación M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 32-40.
13. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(5): 633-667.
14. Speroff L, Class RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 78: 465-491.
15. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3): 351-355.
16. Kökçü A, Çetinkaya MB. Polikistik over sendromuna güncel bakış. *Sendrom* 2003; 2: 4016-5134.
17. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome – diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266: 225-232.
18. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 3984-3991.
19. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
20. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 133-142.
21. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5): 1241-1247.
22. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96(1): 520-527.
23. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 942-947.
24. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, et al. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(3): 289-297.
25. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 157-177.
26. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5): 595-600.
27. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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* 1999; 84(1): 165-169.
28. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1017-1023.
29. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(4): 501-507.
30. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53(9): 2353-2358.
31. Yildizhan R, Ilhan GA, Yildizhan B, Kulusari A, Adali E, Bugdayci G. Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96(1): 246-250.
32. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(4): 447-453.
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
34. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 470-476.

35. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 150-156.
36. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607-613.
37. Taponen, Martikainen H, Järvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2114-2118.
38. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24(3): 302-312.
39. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108(17): 2054-2059.
40. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4588-4593.
41. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2562-2568.
42. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11(2): 126-134.
43. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2444-2449.
44. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
45. Paulina A, Nestler JE. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 1): 18-19.
46. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 131-137.
47. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007; 88(5): 1389-1395.
48. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*; 2005 Mar; 105(3): 575-80
49. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104: 669-676.
50. Konishi I, Koshiyama M, Mandai M, Kuroda H, Yamamoto S, Nanbu K, et al. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. *Gynecol Oncol* 1997; 65(2): 273-280.
51. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-1812.
52. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(7): 581-586.