

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA "LİPOPROTEİN LİPİD METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DÜZEYİ" DEĞİŞİKLİKLERİ

CHANGES IN "LIPOPROTEIN LIPIDS AND INSULIN LEVELS"
IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Bilgin ÖZMEN
Dilek ÖZMEN
Gülğün ERGEZER

SUMMARY

In this study serum lipoprotein levels and fasting insulin levels of 32 women with polycystic ovary syndrome and 31 healthy women with regular menstruation and no hyperandrogenism were compared.

In polycystic ovary cases it was seen that serum triglyceride, VLDL cholesterol, Apo-B levels and total cholesterol / HDL cholesterol ratio and LDL cholesterol/ HDL cholesterol ratio increased ($p<0.05$) whereas HDL cholesterol and Apo-A₁ levels decreased ($p<0.05$). Even though body mass index is the same in the two groups ($p>0.05$) a statistically significant increase was observed in fasting insulin levels polycystic ovary cases ($p<0.05$). This findings suggested that there is a higher risk of coronary artery disease in hiperandrogenic women.

(Key words: Hirsutism, Obesity, Insulin Resistance, Hyperandrogenism, Coronary Heart Disease.)

ÖZET

Bu çalışmada, Polikistik Over Sendromu tanısı almış 32 kadın ile, düzenli adet gören ve androjen fazlalığı bulunmayan 31 sağlıklı kadında serum lipoprotein lipid ve açlık insülin düzeyleri karşılaştırıldı.

Polikistik overli olgularda, kontrollara göre serum trigliserid, VLDL kolesterol, Apo-B düzeyleri ile T. kolesterol / HDL kolestrol ve LDL kolesterol /HDL kolesterol oranlarında artma ($p<0.05$); HDL kolesterol ve Apo-A₁ düzeylerinde azalma saptandı ($p<0.05$). Vücut kitle indeksi değerlerinde; her iki grup arasında fark olmamasına rağmen ($p>0.05$), polikistik overli olgularda açlık insülin düzeylerinde istatistiksel yönden anlamlı artma bulundu ($p<0.05$). Bu veriler hiperandrojenik kadınlarda, koroner arter hastalığı (KAH) riskinde artma olabileceğini düşündürmektedir.

(Anahtar Sözcükler : Hirsutism, Obesite, İnsülin Rezistansı, Hiperandrojenizm, Koroner Arter Hastalığı)

Biyokimya Anabilim Dalı (Doç. Dr. D. Özmen),
Endokrinoloji Bilim Dalı (Uz.Dr.B. Özmen, Uz.Dr.G. Ergezer),
Ege Üniv Tıp Fakültesi 35100 Bornova-İZMİR
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
SSK Tepecik Hastanesi 35120 İZMİR

Yazışma :Uz. Dr. B. Özmen

Polikistik over sendromu diğer adıyla Stein- Leventhal sendromu; infertilite, akne, hirsutizm, amenore, dismenore, obezite ve virilizm gibi değişik semptomları içeren bir hastalıktır (1). Artmış androjen aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. (2-4). Bu sendromda, over androjen sekresyonu gonadotropine bağımlıdır.

Erkeklerde kadınlara göre yaşa bakılmaksızın serum trigliserid düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşüktür (5). Bunun sonucu olarak koroner arter hastalığı riski erken yaşlarda erkeklerde daha fazladır. (6). Hiperandrojenik kadınlarda ise, serum trigliserid, VLDL kolesterol ve Apo-B seviyelerindeki artmanın yanısıra HDL kolesterol ve Apo-A₁ düzeylerindeki azalma; androjen fazlalığı, obezite veya hiperinsülinemiye bağlı olarak gelişebilmekte ve sonuçta koroner arter hastalığı için risk oluşturmaktadır (7).

Çalışmamızda; polikistik over sendromlu kadınlarda lipoprotein lipid konsantrasyonları ile, insülin düzeyleri arasındaki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ege Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine hirsutizm, akne, (1-4 seneden beri) oligomenore yakınmalarıyla müracaat eden ve daha önceden yakınmaları nedeniyle tedavi görmemiş 32 polikistik over sendromlu olgu ile düzenli adet gören ve androjen fazlalığı bulunmayan 31 sağlıklı kadın üzerinde yapıldı. Polikistik overli olguların yaş ortalaması 28.41 ± 1.31 , vücut kitle indeksi (BMI) 25.4 ± 1.04 ; kontrol grubunun yaş ortalaması 27.10 ± 1.18 , vücut kitle indeksi 24.14 ± 0.48 bulundu. Menarş yaşı ise; polikistik over sendromlu grubun 13.45 ± 0.30 , kontrol grubunun 11.57 ± 0.60 olarak saptandı.

Bir gecelik açlığı takiben, (menstruasyonun proliferasyon döneminde) alınan düz kan örneğinden; total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri (Hitac-

hi -705 otoanalizörü ile) enzimatik yöntemle; Apo- A₁ ve Apo-B immunotürbidimetrik metotla; insülin , FSH, LH, serbest testosteron (FT) ve Dehidroepiandrosteron sülfat (DHE-AS) RIA yöntemiyle, VLDL kolesterol = Trigliserid/5; LDL Kolesterol; Freidwald formülü ile hesaplandı, EDTA lı kan örneğinden kromotografik olarak HbA_{1c} düzeylerine bakıldı. Sonuçların gruplar arasındaki anlamlılıkları student-t testi kullanılarak araştırıldı.

Gerek kontrol grubu gerek polikistik over sendromlu olguların hiçbirinde; alkol, sigara kullanımı ile düzenli diyet ve egzersiz alışkanlıkları yoktu.

SONUÇ VE BULGULAR

Polikliniğimizde polikistik over tanısı konan 32 olgunun tümü 1-4 yıl arasında değişen akne, hirsütizm ve adet düzensizliği yakınmaları ile başvurdu.

Yaş, menarş yaşı ve vücut kitle indeksinde; kontrol grubu ile polikistik overli olgular arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$) (TABLO : I)

TABLO : I Polikistik over sendromlu olgular ve kontrol grubuna ait; yaş, menarş yaşı ve BMI değerleri.

	(ort)	(ss)		
GRUP	YAŞ	MENARŞ YAŞI	BMI (kg/m ²)	
POS (s:32)	28.41±1.3	13.45±0.3	25.40±1.0	
KONTROL (s:31)	27.10±1.1	12.51±0.6	24.14±0.4	
P	>0.05	>0.05	>0.05	

BMI: Body Mass İndex: vücut kitle indeksi

POS: Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromlu olgularda; serum LH/FSH oranı, FT, DHEAS düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$), serum prolaktin (PRL) düzeylerinde ise fark görülme-

di ($p>0.05$) (TABLO:2).

TABLO: 2 PKOS' lu olgular ve kontrol grubuna ait FT, PRL, DHEAS ve LH/FSH değerleri. (Ort \pm ss)

GRUP	FT (pg/ml)	PRL (ng/ml)	DHEAS (μ g/ml)	LH/FSH
PCOS (s:32)	3.70 \pm 0.1	15.74 \pm 3.1	344.7 \pm 10.5	2.13 \pm 0.02
KONTROL (s:31)	1.71 \pm 0.2	11.00 \pm 2.7	177.0 \pm 11.6	0.69 \pm 0.01
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

Polikistik overli olguların; serum trigliserid, VLDL kolesterol, Apo-B düzeyleri ile total kolesterol / HDL kolesterol ve LDL kolesterol/ HDL kolesterol oranlarında kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı artma ($p<0.05$), HDL kolesterol ve Apo-A1 seviyelerinde ise istatistiksel yönden anlamlı azalma ($p<0.05$) saptandı. (TABLO : 3)

TABLO : 3 PKOS'lu olgulara ve kontrol grubuna ait; serum trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol, Apo-A₁, Apo-B, total kolesterol/ HDL kolesterol, LDL/HDL kolesterol değerleri (Ort \pm ss).

TABLO: 3 Polikistik Over Sendromu ve Kontrol Grubunda Lipid Metabolizmasına ait Biyokimik Test Sonuçları (Ort+SS).

Grup	T.Glis. (%mg)	T.Kol. (%mg)	VLDL Kol. (%mg)	Apo-A1 (%mg)	Apo-B (%mg)	T.Kol/ HDL	LDL HDL
PKOS (s:32)	135.0 \pm 7.71	194.7 4.03	27.21 \pm 1.66	91.14 \pm 4.16	138.7 \pm 6.77	4.62 \pm 0.15	2.86 \pm 0.12
KONTROL	100.1 \pm 5.18	166.2 \pm 6.17	20.04 \pm 1.02	148.1 \pm 1.16	97.9 \pm 1.16	3.17 \pm 0.86	1.76 \pm 0.08
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

PKOS: Polikistik Over Sendromu

Polisitik overli olguların, açlık insülin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı artma gösterirken $p<0.05$), açlık kan şekeri ve HbA₁C düzeylerinde ise fark saptanmadı (TABLO: 4)

TABLO: 4 PKOS'lu olgulara ve kontrol grubuna ait açlık kan şekeri, HbA₁C ve açlık insülin düzeyleri. (Ort \pm ss)

GRUP	AKŞ (%mg)	HbA ₁ C (%)	Ac.İnsülin (μ ü/ml)
PKOS (s:32)	78.02 \pm 5.6	6.71 \pm 0.72	11.76 \pm 0.7
Kontrol (s:31)	80.02 \pm 6.2	6.67 \pm 0.60	7.97 \pm 0.4
P	>0.05	>0.05	<0.05

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu; overdeki (8), gonadotropinlerdeki (9) ve adrenal bezdeki (10) primer anormalliklere bağlı sebeplerden meydana gelebilir (11). Polikistik over sendromu heterojen bir bozukluktur, pek çok patolojik antiteler ile konjenital adrenal hiperplazi (12), Cushing sendromu (13), hiperprolaktinemi (14) ve insülin rezistansı (15) ile birlikte olabilir. LH seviyelerinde yükseklik, FSH seviyelerinde azalma (LH/FSH oranındaki artış) ile birlikte, FT ve DHEAS düzey-

lerinde de yükselme polikistik over sendromu için karakteristiktir. (16-18).

Hiperandrojenik kadınlarda ki lipoprotein lipid profilleri, hiperandrojenik olmayan kadınlara göre daha fazla erkek cinsine ait

özellik göstermektedir (4,17); serum trigliserid, VLDL kolesterol, Apo-B düzeyleri ile total kolesterol/ HDL kolesterol oranında artma, HDL2 kolesterol ve Apo-A₁ düzeylerinde ise azalma olmaktadır. (17, 19, 20, 21)

Hiperandrojenik kadınlarda, lipoprotein lipid metabolizması değişiklikleri yanısıra insülin rezistansı da görülür, açlık insülin düzeyleri yüksektir, sadece obezite ile izah edilmesi de mümkün değildir (7, 22-24). Hem lipoprotein lipid düzeylerindeki değişiklikler hem de hepatik lipoprotein sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan "insülin" düzeylerindeki artma polikistik overli kadınlarda koroner arter hastalığı için risk teşkil eder (17). Buna karşı premenopozal kadınlar da ise; koroner arter hastalığı riski erkeklerle oranla daha azdır (7,17).

Çalışmamız da polikistik overli olgular, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da FT ve DHEAS düzeyleri ile LH /FSH oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$) ve literatürdeki benzeri çalışmalarda da aynı sonuçlar bildirilmiştir (2, 13, 17, 19).

Polikistik overli kadınların çoğunda obezite vardır. Hiperandrojenik kadınlardaki lipoprotein lipid düzeylerindeki değişikliklerin sadece kilo fazlalığı ve yaş ile izah edilemeyeceği gösterilmiştir (17, 19). Nitekim bizim çalışmamızda da polikistik over sendromlu olgulara ait vücut kitle indeksi değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı olmayan yükseklik olmasına rağmen ($p>0.05$). Serum trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol, Apo-B düzeyleri ile total kolesterol/HDL kolesterol ve LDL/HDL kolesterol oranlarında artma ($P<0.05$) HDL kolesterol ve Apo-A₁ düzeylerinde azalma da istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($P<0.05$). Literatürdeki benzeri çalışmalarda da aynı sonuçlar bildirilmiştir. (4, 17, 19). Hiperandrojenik kadınlardaki lipoprotein lipid düzeyi değişikliklerinin, atheroskleroza yol açması ile ilgili sonuçlar bugün için tam olarak bilinmemektedir. An-

cak Framingham çalışmasına göre (17) serum trigliserid, HDL, LDL kolesterol seviyeleri ile total kolesterol/HDL kolesterol oranlarındaki değişikliklerin koroner arter hastalığı riskini önceden saptamada yeterli olacağı bildirildi.

Androjen fazlalığı bulunmayan ancak koroner arter hastalığı saptanan kadınlar da total kolesterol/HDL kolesterol oranı 4.5-6.4, erkeklerde de 5.0 iken sağlıklı kadınlar 3.3, erkeklerde ise 4.4 olduğu belirtildi (17). Çalışma grubuna alınan polikistik overli kadınlar da ise bu oranı 4.62 ± 0.15 olarak saptadık.

Erkeklerde, serum trigliserid düzeyi yaşam boyu kadınlara oranla yüksektir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda da serum trigliserid düzeyi, fertil yaştaki kadınlara göre artmıştır. Düzenli adet gören kadınlara göre sözü edilen sendromlu olguların %40-70 de serum trigliserid ve VLDL kolesterol düzeyleri yüksektir (4), artan serum trigliserid seviyeleri polikistik over sendromlu hastalar için risktir (6).

Wortmsman (21) hirsutizmli kadınlar da HDL-C kolesterol düzeyinin azaldığını belirlerken, Mattson (4) HDL-C kolesterol düzeylerinde değişiklik olmadığını saptadılar. Çalışmamızda ise HDL-kolesterol düzeyinde kontrol grubuna oranla polikistik over sendromlu hastalarda istatistiksel yönden anlamlı azalma saptadık ($p<0.05$).

Androjen fazlalığı bulunan kadınlar da lipoprotein lipid profili anormalliklerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pek çok çalışmada insülin ve androjen düzeyleri arasında ilişkinin varlığı gösterildi (22, 24, 25). İnsülinin kendisinin veya IGF-I (Insulin Like Factor) ün overlerden (sekonder olarak) androjen salınımını arttırdığı, insülin rezistansına bağlı olarak açlık insülin düzeylerinde artma olduğu ve serum trigliserid düzeylerindeki artıştan da insülin rezistansının sorumlu tutulduğu gösterildi (7). Bu sendromda insülin reseptörlerinde bozukluk, reseptör sayısında azalma yada reseptörlere karşı antikor oluşması ile hiperinsülinemi ve hipe-

randrojenizm arasında direkt ilişki kurulabilmektedir. Pcos hastaların over stromasında belirgin olarak artmış IGF-I reseptörleri gösterilmiştir. IGF-I reseptörlerinin yapısı insülin reseptör yapısı ile çok benzerdir. PCOS olgularda insülin, seks steroidlerinden bağımsız olarak SHBG'ni suprese ettiği için hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmi daha arttırır. Ayrıca androjenlerin, insülin rezistansı yapmaksızın, hiperandrojenik kadınlarda lipid metabolizması üzerine etkisinin olduğunu belirten yayınlar vardır (26). Hiperinsülineminin; hiperandrojenizme katkısı olduğu gibi androjenlerde periferik insülin rezistansına yol açabilir (23).

Hiperandrojenik kadınların %29'da Acanthosis Nigricans (AN) vardır ki bu kadınların büyük kısmı obezdir. Obez polikisti overli kadınlarda ise Akantozis Nigrikans oranı %50 ye çıkmaktadır (28). Adı geçen sendromlu olgulardaki androjen fazlalığının, insülinin reseptör ve post-reseptör düzeylerindeki defekte bağlı olduğu bildirilmiştir (25,27). İdiopatik hirsutizmde ise; serum insülin düzeylerinin normal olduğu ve periferik insülin rezistansının olmadığını belirtir yayınlar mevcuttur (25,27). Wild (17) polikistik overli olgular da artan LH düzeylerinin muhtemelen insülin aracılığı ile lipoprotein lipid profili değişikliklerine katkısı olabileceğini, Adashi (29) sözü edilen sendromda hiperinsülinemi; artmış LH ve androjen seviyeleri sonucu ortaya çıktığını, insülinin LH sekresyonu üzerinde uyarıcı rol oynadığını, invitro olarak hipofiz hücrelerinde insülinin; LH ve FSH salınımı arttırdığını belirttiler.

Poretsky (15) artmış insülin üretiminin overlerden androjen yapımını arttıracığını, Chang (24) ve Peiris (26) bu sendromda obezitenin hiperinsülinemi üzerine fazla etkisinin olmadığını belirttiler.

Sonuç olarak; çalışmamızda politikistik overli olgularda kontrol grubuna göre lipoprotein lipid profilindeki değişiklikler ile açlık insülin düzeylerindeki artışın; koroner arter hastalığı için risk oluşturabileceği, in-

sülin düzeylerindeki yükselme de bozulmuş glukoz toleransına ve/veya insüline bağlı olmayan diabetes mellitusa neden olabileceği göz önünde tutularak böyle olguların yakından izlenmesinin yararlı olacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Third Edition. New-York. Prentice-Hall International Mc N Graw Hill, Inc. 1991 ; 467
2. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1981 ; 35 : 371
3. Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril*. 1981 ; 36 : 273
4. Mattsson LA, Cullberg G, Hamberger L, Samsione G, Silfverstolpe G Lipid Metabolism in women with polycystic ovary syndrome ; possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil Steril*. 1984 ; 42 : (4)
5. Mc Gill HC, Stern MP. Sex and atherosclerosis. In *Atherosclerosis Revi* 1979 , 157.
6. Johansson S, Vedin A, Wilhelmsson C. Myocardial infarction in women. *Epidemiol Rev*. 1983 ; 5 : 67
7. Wild RA, Demer LA, Bartholomew M, Landis JR, Hazzard WR, Santen RJ. Lipoprotein Lipids in Women with Androgen Excess : Independent Associations with Increased Insulin and Androgen. *Clin Chem* 1990 ; 36 : (2) 283-89.
8. Kirschner MA, Zucker IR. Idiopathic hirsutism an abnormality. *N Engl J Med*. 1976 ; 294 : 637-40.
9. Yen SSC, Vella P, Rankin J. Inappropriate secretion of FSH and LH in polycystic ovarian disease. *J. Clin Endocrinol Metab* 1970 ; 30 : 345-42.
10. Oake RJ, Davies SJ. Plasma testosterone in adrenal and ovarian vein blood of hirsute women. *J Med* 1974 ; 43 : 603-13.
11. McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988 ; 318(9) : 558-62.
12. Rosenfield R. Congenital and adrenal hyperplasia and reproductive function in females. Adolescence in females. *Endocrinology Year Book* 1985 : 373-87.
13. Yen SSC. The polycysticovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1980 ; 12 : 177-207.
14. Corenbulm B. Hyperprolactinemic polycysticovary syndrome. In: Mahesh VB, Greenbaltt RB. *Hirsutism and Virilism: Pathogenesis Diagnosis and Management*. Boston: John Wright/ PSG, 1983 ; 239 -46.

15. Poretsky L, Kalin MF. The gonodotrophic function of insulin. *Endocr Rev* 1987 ; 8 : 132-41.
- 16- Rebar R, Judd HL. Characterization of inappropriate gonodotrophin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976 ; 57 : 1320 -29.
17. Wild RA, Painter PC, Coulson PB . Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 : 946-51.
18. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JR. Adrenal function in hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 54 ; 676.
19. Wild RA, Bartolomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 159 : 423-27.
20. Slowinska SJ, Zgliczynski S, Wierzbicki M. The role of hyperinsulinemia in development of lipid disturbance in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991 ; 14 (7) : 569-75.
21. Wortsman JW, Sober NG. Abnormalities of fuel metabolism in the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1982 ; 60 : 342-45.
22. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 50 : 113-16.
23. Barbieri RL, Ryan DK. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 90-101.
24. Chang RJ, Nakamura RM. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 ; 57 : 356-59.
25. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in follicytic ovary syndrome. *Am J Clin Obstet Gynecol.* 1983 ; 147 : 588-92.
26. Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 715-20.
27. Jialal I, Naiker P. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril.* 1984 ; 41 : 385-88
28. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 : 499-507.
29. Adashi EY, Yen SSC. Insulin enhancement of LH and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981 ; 108 : 1441.