

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
ADİPONEKTİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN
REZİSTANSI, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KLİNİK VE
LABORATUAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr Murat GÖZÜKÜÇÜK

**KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİ DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Hakan ŞATIROĞLU**

**ANKARA
2008**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
ADİPONEKTİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN
REZİSTANSI, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KLİNİK VE
LABORATUAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr Murat GÖZÜKÜÇÜK

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİ DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa Hakan ŞATIROĞLU

ANKARA

2008

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Bu tezin ortaya çıkması ve başlatılmasında büyük emekleri geçen merhum hocam Prof. Dr. Gülşen Vardar'ı saygı ile anıyorum. Tezin yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında emeği geçen hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Şatıroğlu'na, ihtisas sürem boyunca bilgilerimi paylaştığım ve hiçbir yardımı esirgemeyen hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline, sunduğu imkanlar ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na, aralıksız devam eden özveri ve destekleri nedeniyle başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Kabul ve Onay.....	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanı	3
2.2. Klinik ve Laboratuvar	5
2.3. Etiyopatogenez	7
2.4. Uzun dönem sağlık riskleri	10
2.5. Adipoz dokunun endokrin fonksiyonları	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. Hasta Grubu	19
3.2. Değerlendirme.....	20
3.3. Kan Örneği	20
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	38
7. ÖZET.....	40
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	: Adreno Corticotropin Hormone
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AMPK	: AMP-activated protein kinase
apM1	: Adipose Most Abundant Gene Transcript 1
ASP	: Achilation Stimulating Protein
ATN	: Angiotensinogen
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
ESHRE/ASRM	: European Society for Human Reproduction/ American Society of Reproductive Medicine
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül Stimule edici Hormon
GBP28	: Gelatin Binding Protein of 28 kDa
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA	: Homeostatic Model Assessment
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
ICAM-1	: Intercellular Cell Adhesion Molecule-1
IGF-1	: Insulin Growth Factor-1
IL-6	: Interlökin6
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinize edici Hormon
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
mRNA	: Messenger-Deoksiribonükleik asit.

NIH/NICHHD	: National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Development
PAI-1	: Plazminogen activator inhibitor-1
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin
TNF-α	: Tumor nekrosis faktör alfa
TSH	: Tiroit Stimule edici Hormon
T3	: Tirodotironin
T4	: Tiroksin
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1:	Polikistik over görünümü.....	4
Şekil 4.1:	Leptin ve Açlık Kan Şekeri Düzeyi arasındaki ilişki	27
Şekil 4.2:	Leptin ve Açlık İnsülin düzeyi arasındaki ilişki	27
Şekil 4.3:	Leptin ve HOMA-IR arasındaki ilişki.....	28
Şekil 4.4:	Leptin ve FSH arasındaki ilişki.....	28
Şekil 4.5:	Leptin ve Progesteron arasındaki ilişki.....	29
Şekil 4.6:	Leptin ve Prolaktin arasındaki ilişki	29
Şekil 4.7:	Leptin ve Serbest Testosteron arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4.8:	Leptin ve Total Testosteron arasındaki ilişki	30
Şekil 4.9:	Leptin ve 17OH-Progesteron arasındaki ilişki.....	31
Şekil 4.10:	Adiponektin ve Vücut Kitle İndeksi arasındaki ilişki.....	31
Şekil 4.11:	Adiponektin ve HDL-kolesterol arasındaki ilişki	32
Şekil 4.12:	Adiponektin ve VLDL-kolesterol arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4.13:	Adiponektin ve Trigliserit arasındaki ilişki	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri	3
Tablo 2.2: Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları.....	5
Tablo 2.3: Yağ dokusundan salgılanan başlıca proteinler.....	12
Tablo 4.1: PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun Yaş, Boy, Kilo ve Vücut Kitle İndeksleri.....	22
Tablo 4.2: PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun Hormon Profilleri ve Androjen Düzeyleri	25
Tablo 4.3: PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun AKŞ, Açlık İnsülin, HOMA-IR, Serum Lipit Profili, Adiponektin ve Leptin 2Düzeyleri.....	26

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağında kadınlarda rastlanan en sık reproduktif endokrinopatidir. Prevelansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte genel olarak doğurganlık çağında %6-8 civarındadır (1). İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından amenore, obezite ve hirsutizm triadı olarak tanımlanmıştır (2). Aradan geçen 70 yılda PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. Stein ve Leventhal'ın tanımladığı olgular günümüzde tanı kriterlerine göre PKOS'lu olguların ancak bir kısmını oluştururlar. Heterojenlik klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir. Sıklıkla hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile karakterize bir hastalıktır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ovaryan androjen metabolizmasında anormalliklere ve değişen gonadotropin cevaplarına sebep olmaktadır. Bu endokrinolojik değişiklikler menstruel bozukluk, anovulasyon ve hiperandrojenitenin görüldüğü klinik manifestasyonlara yol açar.

Adipositokinler adiposit doku tarafından salınır ve insülin resistansı ve diğer sağlık problemleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (3). Bilinen ilk adipoz hormon leptindir, sadece adipoz dokudan salınmaz ama adipoz kitle ile dolaşımdaki konsantrasyonu ilişkilidir. Leptinin hem insülin rezistansını hem de hipotalamopitüiter fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir (4). Adiponektin son zamanlarda insülin sensitize edici ve antiatheroskleroz özellikleri tanımlanmış bir adipositokindir (5). Leptinin aksine adipoz doku kitlesi ile dolaşımdaki düzeyleri arasında ters orantı söz konusudur.

Bu alışmada PKOS'da Adiponektin ve Leptin düzeylerinin insülin resistansı, Vücut kitle indeksi (VKİ), menstruel düzen, serum hormon profili, lipit profili, androjen düzeyleri ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanı

PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak yakın zamana kadar genel olarak 1990 National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHHD) Konferansında konsensus sağlanan tanı kriterleri (6) kullanılmaktaydı (Tablo 2.1). Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'un en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Ultrasonografide polikistik over (PKO) görüntüsü muhtemel bir kriter olarak not edilmiş olsa da bu parametrenin gerekliliği tartışma konusudur. Buradaki tanı kriterlerine bakıldığında bazı PKOS'lu olgularda hiperandrojenemi varken hiperandrojenizm (örneğin hirsütizm) olmayabilir, ya da hiperandrojenizm varken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir. Bir diğer önemli nokta, bu konferansta oligo-ovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağı tanımlanmamıştır. Bununla birlikte günümüzde oligo-ovulasyon için kabul edilen kriter yılda 6 veya daha az sayıda adet görmektir.

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri

1. Oligo-ovulasyon
2. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
3. Diğer etyolojik nedenlerin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, non-klasik adrenal hiperplazi) ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

1. Oligo ve/veya anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu) ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

2003 ESHRE/ASRM Rotterdam PKOS konsensüs toplantısında (7) tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve değiştirilmiştir (Tablo 2.1). Yeni tanımlamaya göre üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir.

Polikistik over sendromu ve PKO farklı kavramlardır. Polikistik over (Şekil 2.1), morfolojik bir tanım olup ultrasonografik olarak 2 parametreyi kapsar:

- 1) Over korteksinde “inci kolyesi” gibi dizili, 2-8 mm çaplı 10-15 üzerinde folikül varlığı (Şekil 2.1)
- 2) Artmış stroma



Şekil 2.1. Polikistik over görünümü.

Polikistik over sendromu ise yukarıda bahsedilen tanı kriterlerini kapsayan heterojen bir sendromdur. PKOS’lu tüm olgularda PKO görünümü olmayabileceği gibi, her PKO’li olgu PKOS olmayabilir. NIH/NICHHD kriterlerine göre PKOS tanısı alan olguların yaklaşık %70 ‘inde morfolojik olarak PKO izlenir. Normal menstrüel siklus öyküsü olan olguların ise %20-30 ‘unda PKO görüntüsü olabilir (7).

Serum luteinize edici hormon (LH) seviyesi yüksekliği zayıf olgularda izlenir. Bununla birlikte LH yüksekliği, LH/FSH (Folikül stimule edici hormon) oranının 2’nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Kan FSH seviyesi normal veya düşüktür. Olguların yaklaşık yarısında dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyesi yüksektir (8). Kan prolaktin seviyesi %20-30 olguda yüksektir; bu yükseklikten hiperestrojenizm sorumludur (8). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinizm tanı aracı olarak kullanılmaz ama sendromun fizyopatolojisinde majör rol oynar.

2.2. Klinik ve Laboratuvar

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2.2) (9). Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS'li olgularda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir. PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (10). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsütizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

Tablo 2.2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları (9)

Hirsütizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanama	%30
Normal menstrüel patern	%22

PKOS'de obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (1,9). Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral

obezite tipinde olup, PKOS'li hastalara ek riskler getirmektedir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (11).

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (12). PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır (7). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca multifoliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir (13).

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsütizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsütizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)'nin > 7000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama

için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'de %30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroit hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar.

PKOS tanısında 1990 NIH kriterleri yerine 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerinin kullanımı konusunda tartışmalar süregelmektedir. Yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir (örneğin; hiperandrojenizmi olmayan bir olgu PKOS tanısı alabilmektedir). Bu yeni fenotiplerin sendromu temsil edip etmediği ve klasik PKOS tanımıyla ortak ve ayrılan yönlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Etyopatogenez

Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

2.3.1. Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (14). PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (15). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammamakla beraber, kronik karşılanmamış östrojenin "negatif feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen

ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünölen iki mekanizmadır (16,17).

2.3.2. Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'de over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'li hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşöndürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (18). Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (19). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'li hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11 β (OH) Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (20). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünölmektedir. PKOS'de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (21). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

2.3.3. İnsülin salınım ve etki bozuklukları

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görölen bir bulgudur. PKOS'de insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popölasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci

ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (22). Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir (23). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (23,24). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (22). PKOS'de insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testesteron düzeyini arttırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (23). Homostatik model değerlendirmesi (HOMA-Homeostatic model assessment) insülin rezistansı ve beta-hücre fonksiyonunu ölçmek için kullanılan bir yöntemdir ve ilk olarak Matthews tarafından 1985'te bildirilmiştir (25).

2.3.4. Genetik faktörler

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (26). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (27). Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (27). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (28).

2.4. Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.4.1. Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet

PKOS'li hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarda diyabet öyküsü PKOS'de diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (29). PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (29-31). PKOS'de tanı almamış diyabet sıklığı %10'dur (29). Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'de glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (22). Yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarının yanında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeş olmak üzere tüm birinci dereceden yakınların da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (27).

2.4.2. Kardiyovasküler hastalık

PKOS'li hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (32). Sendromda tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (33-35). Ancak PKOS'de artmış/erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite literatürde direkt olarak gösterilmemiştir (32).

2.4.3. Kanser

PKOS'li hastalarda kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının

ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (36). PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (37).

2.5. Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonları

Yağ dokusu bağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının % 15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “**uniloküler**” ve “**multiloküler**” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Olgunlaşmış uniloküler yağ dokusu (sarı yağ dokusu) hücreleri, sitoplazmalarının ortasında bir tek sarı yağ damlacığı içerirler. (Nükleus kenara itilmiştir.) Multiloküler yağ dokusu (kahverengi yağ dokusu) hücrelerinin sitoplazmalarında ise çok sayıda lipid damlacığı ve kahverengi mitokondriumlar mevcuttur. Kahverengi rengi içerdiği çok sayıda kan damarları ve mitokondriumlarındaki renkli sitokromlardan kaynaklanır. Multiloküler yağ dokusu vücudun her tarafına yayılmış uniloküler yağ dokusunun aksine vücudun belli yerlerinde toplanmıştır. Adipoz doku geleneksel açıdan, içerdiği triaçilgliserollerin, gerektiğinde enerji amacıyla kullanılmak üzere depolandığı bir doku olarak tariflenmektedir. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz dokunun;

- Enerji depolama
- Yağda eriyen vitaminleri depolama
- Fiziksel koruma sağlaması
- Termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden derive proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkiler ile hem lokal hem de sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir.

Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostazisinde, immün cevapta, vazoregölasyonda ve steroid metabolizmasında rol yandığı bilinmektedir (Tablo 2.3). Bu proteinlerin birçoğu yağ kitlesi depolanmasında artmaktadır ve obezitenin birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün artmış aktivitesi (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve resistin) obezitede görülen artmış insülin rezistansının gelişiminde rol oynar. Buna karşın adiponektin ve leptinde olduğu gibi diğer adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimulatör etki yoluyla insülinin az kullanılmasına neden olurlar.

Adipositlerin diferansiasyonu nükleer transkripsiyon faktörü, peroksizom proliferatör aktivited reseptör (PPAR) ile kontrol edilir. Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF, anjiotensinojen (ATN) ve resistin gibi adipositten türeyen faktörlerle feedback yoluyla adiposit diferansiasyonu ve lipid depolanması inhibe edilir. Enerji açığı geliştiğinde, adiponektin ve leptin gibi diğer adipositlerden sekrete edilen proteinlerde düşme ve asilasyon stimulating protein (ASP) ve anjiotensin II (AngII) de ise aktivasyon görülür.

Tablo 2.3. Yağ dokusundan salgılanan başlıca proteinler

-
- 1- Leptin
 - 2- TNF-a
 - 3- IL-6
 - 4- Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)
 - 5- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
 - 6- Adiponektin
 - 7- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP)
 - 8- Rezistin
 - 9- Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri
-

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli

metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi artırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır (38). Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (39).

2.5.1. Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)”. Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipozitlerde üretilip dolaşıma verilir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (40). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollojen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir. İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, hegzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form. Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır. Dolasımdaki total plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3- 30 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişir (41). Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR- α , AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler (42). AdipoR1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globular forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir.

AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (43). Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar. Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (44). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (39). İnsülin adiponektin üretimini arttırır. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (45). Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur (46). Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (39, 47).

Adiponektin düzeyleri hem obezite hem de lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (48).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (49). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (49,50). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (51). Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (52). Üstelik diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur (53). Hipoadiponektinemiyle

Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır (54,55). Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder (56). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (57).

Tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (58). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü (rozigitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (53, 59,60). Tip 2 diyabette glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (61). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (62). Bir ACE inhibitörü olan temokapril ve bir anjiyotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (63). Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu arttırırken, PAI-1 ekspresyonunu azaltır (64).

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi arttırması suretiyledir. İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (65). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir. Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir.

Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder,

çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır (51, 53). Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (66).

Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır. Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir. Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

Bir çalışmada, sağlıklı normal olgularda adiponektinin serum serbest T4 düzeyleriyle direkt ilişkisi olduğu, ancak T3'ün adiponektin gen ekspresyonunu etkilemediği gösterilmişse de tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (67, 68). Emzikli kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşmesi prolaktinin hormon üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bromokriptin ise uyarıcı özelliktedir. Yine soğuğa maruz kalınması, adrenalektomi ve IGF-1 adiponektin düzeyini artırır. İnsülin, glukokortikoidler, testosteron, östrojen, beta-adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektini baskırlar. Glukokortikoidler ve katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinde bu hormonlara bağlı adiponektin ekspresyon ve üretimindeki azalma sorumlu olabilir.

2.5.2. Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini

doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir (69). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (70). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (70). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir.

Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüşe yol açar. Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da pozitif korelasyon gösterir. İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır (71).

Glitazonlar ve beta-adrenerjik aktivasyon ise leptin üretimini baskılar. Yine glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır. Leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşmektedir. Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir.

Yağdan zengin beslenme leptin düzeylerini düşürür. Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji sarfının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Hipotalamusa ulasan leptin sinyali, yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin ekspresyonunu, özellikle nöropeptid Y'yi baskımlarken, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu arttırarak besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artışımlı sağlar (72).

Enerji sarfını arttırması leptinin norepinefrin üretiminde artış yapması ve bu şekilde sempatik sinir sistemini aktive etmesinin sonucudur. Leptin lipolizi uyarmaktadır. Kalori kısıtlaması ve kilo verimini takiben düzeylerinde hızlı düşme görülür. Bu düşüş, iştah artışı ve enerji sarfında azalmayı da içeren, açlığa fizyolojik uyum cevabıyla ilişkilidir. Sonuçta leptin besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve enerji sarfını da arttırarak obezite gelişmesine direnç sağlar. Genel olarak, obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte dir. Ne endojen yüksek leptin düzeyleri, ne de

dışarıdan leptin uygulanması genel obezitede etkin bir tedavi yöntemi değildir ve bu durum, olgularda aynı zamanda leptin direncinin de söz konusu olduğunu göstermektedir. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir (73). Yine aynı durumda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktive olurken, hipotalamo-hipofizer-tiroit ve gonadal akslar suprese olmaktadır. Nitekim leptin gen mutasyonuna sahip insanlarda da pubertal gelişme olmamaktadır.

Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır. Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak ve asetil Koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve betaoksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını artırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller. Buna karşın hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir durumdur (74).

Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur. (75,76). Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi artırması olduğu kabul edilmektedir. Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte dir. Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asitlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünülen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormondur. Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır.

Malnütrisyon ve leptin eksikliğinde görülen immün fonksiyon bozukluğunu leptin replasmanı normale çevirir. Leptin ayrıca hemotopoetik hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu artırır, immün hücrelerde sitokin üretimini artırır ve makrofajların fagositoz yapmasını artırır, T-hücre cevabını düzenler, endotelial hücrelerde büyümeyi ve anjiyogenezi uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır. Leptin sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla indirekt olarak kemik kitlesini de azaltmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Çalışma ve kontrol grubu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Ankara Üniversitesi Kısırlık Teşhis, Tedavi, Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılım için izinleri alınan kadınlardan oluşturulmuştur. Çalışma grubu dâhilinde 40 PKOS'li hasta bulunmaktadır. Kontrol grubu ise erkek faktör veya tubal faktör infertilite nedeniyle takip edilen sağlıklı 40 kadından oluşturulmuştur. Çalışma ve kontrol grupları 20 doğum yapmış ve 20 doğum yapmamış olarak ikişer alt grupta incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri tiroit hastalığı, diabetes mellitus, dislipidemi, sistemik inflamatuvar hastalığın olmaması, renal yetmezlik veya kronik karaciğer hastalığının olmaması olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki kadınlarda hiperandrojenizmin (klinik veya biyokimyasal) olmaması ve normal ovulatuvar menstruel siklusa sahip olmaları şartları aranacaktır.

Her iki gruptan Adiponektin ve Leptin düzeyleri ile serum lipit profili, hormon düzeyleri (Spontan veya indüklenmiş adet 3. gününde FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH ve midluteal progesteron), androjen düzeyleri (Serbest ve Total Testosteron, DHEAs, 17 OH-Progesteron), açlık glukoz ve insülin düzeylerine bakılmıştır. Açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri kullanılarak HOMA insülin rezistansı düzeyleri her hasta için hesaplanmıştır (Açlık Kan Şekeri (mg/dl) X Açlık İnsülin Düzeyi (μ U/ml) /405).

3.2. Değerlendirme

PKOS'li hastalar 2003 ESHRE-Rotterdam tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 2.1).

3.3. Kan Örneği

PKOS ve Kontrol grubundaki kadınlardan, erken foliküler dönemde (Menstruasyonun 2.-4. günleri) sabah aç karnına biyokimya tüpüne yaklaşık 10 ml periferik kan ön kol venlerinden alındı. 10 ml periferik kan 3.000xg'de 10 dakika santrifüje edilip serum temiz bir tüpe aktarıldıktan sonra -80C'de saklandı. Hastalardan eş zamanlı olarak serum lipit profili, hormon düzeyleri (FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH), androjen düzeyleri (Serbest ve Total Testosteron, DHEAs, 17 OH-Progesteron), açlık glukoz ve insülin düzeyleri ve adetın 21. gününde progesteron bakıldı. -80 derecede saklanan serum örnekleri bütün hastalar tamamlandıktan sonra Ankara Üniverisitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji laboratuvarında, Adiponektin ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle, Leptin ise RIA (RadioImmunoAssay) yöntemi ile çalışıldı.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

İstatistik analizi için SPSS istatistik programının 11.0 versiyonu kullanılmıştır. İki grup arasındaki farklılık için verilerin dağılımı normal ise student-t testi, normal dağılım göstermiyor ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Alt gruplara yönelik değerlendirme ve gruplar arası değerlendirmeler için ise chi-square test ve Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen tüm veriler arasındaki bağlantı ise Spearman's Rho testi ile saptanmıştır. P<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları $24,15\pm 3,570$ yıl olarak tespit edilirken kontrol grubu olgularının yaş ortalamaları ise $24,50\pm 3,289$ şeklindeydi ($p=0,650$). Her iki grubun alt gruplarında ise doğum yapan hastaların doğum yapmayanlara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu görüldü ($p<0,001$; $p=0,002$) (Tablo 4.1). Her iki grupta, gruplar arası ve alt gruplar arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi bakımından fark yoktu (Tablo 4.1).

Menstruel düzenin kontrol grubunda bütün hastalarda normal sınırlarda olduğu gösterilirken, PKOS'li hasta grubunda sadece 5 hastanın (%12,5) düzenli menstruel siklusa sahip oldukları, diğer hastaların oligo-amenoreik olduğu tespit edildi. Kılınma artışı olan 24 PKOS'li hasta (% 60) bulunurken kontrol grubunda hiçbir hastada kılınma artışı görülmedi.

Tablo 4.1. PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun Yaş, Boy, Kilo ve Vücut Kitle İndeksleri

	PKOS'li Hastalar			Kontrol Grubu			P
	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	
Yaş (yıl) Ortalama ±SD	26,25±2,845	22,75±2,770	24,15±3,570	26,10±3,275	22,20±2,726	24,50±3,289	0,650* <0,001** 0,002***
Boy (cm) Ortanca (IQR ‡)	158,5 (153-170)	162,0 (151-170)	161,5 (151-170)	160,0 (151-167)	162,5 (153-168)	160,0 (151-168)	0,472*
Kilo (kg) Ortanca (IQR ‡)	61,5 (45-70)	57,0 (50-80)	59,5 (45-80)	58,0 (50-80)	58,0 (52-73)	58 (50-80)	0,682*
VKİ (kg/m2) Ortanca (IQR ‡)	24,41 (18,03-27,89)	21,67 (19,10-30,43)	22,93 (18,03-30,43)	22,66 (18,37-32,05)	21,45 (19,72-28,52)	22,16 (18,37-32,05)	0,965*

* PKOS'li hastalarla kontrol grubu arasındaki p değeri

** PKOS'li doğum yapan hastalarla doğum yapmayan hastalar arasındaki p değeri

*** Kontrol grubu doğum yapanlarla doğum yapmayanlar arasındaki p değeri

‡ Çeyrekler arası fark

Hastaların serum hormon profilleri ve serum androjen düzeyleri değerlendirildiğinde; PKOS'li hastalarda serum FSH düzeylerinin (5,08 (1,4-8,6) mIU/mL vs 7,15 (4,2-9,6) mIU/mL), serum progesteron düzeylerinin (0,81 (0,3-1,9) ng/mL vs 10,3 (3,2-24,2) ng/mL), serum prolaktin düzeylerinin (14,3 (4,8-45) ng/mL vs 17,3 (5,4-35,5) ng/mL), serum serbest testosteron düzeylerinin (2,2 (0,9-6,0) pg/dL vs 1,3 (0,4-2,6) pg/dL) ve serum 17OH-progesteron düzeylerinin (1,3 (0,4-2,6) ng/dL vs 0,9 (0,4-1,9) ng/dL) kontrol grubuna göre anlamlı farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.2). Buna rağmen serum hormon profilleri ve serum androjen düzeyleri için doğum yapan ve yapmayan kontrol grubu ve PKOS hastaları arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (Tablo 4.2).

Serum açlık kan şekeri (89 (65-100) mg/dL vs 80,5 (70-92) mg/dL), açlık insülin düzeyi (11,8 (2,2-23,7) μ U/mL vs 3,2 (0,5-8,1) μ U/mL) ve HOMA-IR (2,47 (0,5-5,8) vs 0,62 (0,09-1,63)) PKOS'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilirken alt gruplarda anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3). Lipit profilleri her iki grupta da anlamlı olarak farklı değildi fakat serum trigliserit düzeyi PKOS'li doğum yapmış hastalarda PKOS'li doğum yapmamışlara göre anlamlı olarak ($p=0,008$) yüksek tespit edildi (79,5 (44-157) mg/dL vs 65 (40-131) mg/dL) (Tablo 4.3).

Serum Adiponektin düzeyleri PKOS hastalarında daha düşük olmasına rağmen (27 (7,8-69) μ g/dL vs 24 (9-102) μ g/dL), her iki grup arasında ve subgruplar arasında istatistiksel anlamlı farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.3). Serum leptin düzeylerinin PKOS'li hastalarda (19,95 (6,9-37,4) ng/mL) kontrol grubuna (8,1 (3,0-24,6) ng/mL) göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). PKOS'li doğum yapmış hastalarda serum leptin düzeylerinin (21,75 (10,8-37,4) ng/mL), doğum yapmamış PKOS'li hastalardaki serum leptin düzeylerinden (15,3 (6,9-33,3) ng/mL) daha yüksek olduğu gösterildi ($p=0,043$) (Tablo 4.3).

Serum Leptin düzeylerinin ise serum AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR ve serum androjenleri ile pozitif, serum FSH, progesteron ve prolaktin düzeyleri ile de negatif ilişkisinin olduğu gösterildi (Şekil 4.1-4.9). Bunlardan özellikle insülin düzeyleri, HOMA-IR ve serbest testestoren ile güçlü pozitif, progesteron ve FSH ile güçlü

negatif ilişkisi mevcutken diğer parametreler ile ilişkisi daha zayıf olarak tespit edilmiştir. Açlık insülin düzeyi, açlık kan şekeri ve insülin rezistansı ile androjenler arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, progesteron ve FSH ile negatif korelasyon izlendi.

Serum Adiponektinin vücut kitle indeksi ile güçlü bir negatif ilişkisi gösterilirken (şekil 4.10), HDL ile zayıf pozitif (şekil 4.11) ve VLDL ve Trigliserit ile de yine negatif ama güçlü olmayan ilişkileri (şekil 4.12 ve 4.13) tespit edildi.

Tablo 4.2. PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun Hormon Profilleri ve Androjen Düzeyleri

	PKOS'li Hastalar			Kontrol Grubu			P
	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	
FSH (mIU/mL) Ortanca (IQR ‡)	5,15 (3,6-7,2)	4,98 (1,4-8,6)	5,08 (1,4-8,6)	7,5 (4,9-8,6)	7,03 (4,2-9,6)	7,15 (4,2-9,6)	<0,001*
LH (mIU/mL) Ortanca (IQR ‡)	7,0 (2,8-13,5)	6,14 (1,0-13,4)	6,9 (1,0-13,5)	5,58 (4,0-8,6)	6,72 (3,5-11,4)	6,0 (3,5-11,4)	0,257*
Estradiol(pg/mL) Ortanca (IQR ‡)	37,95 (28-79)	43,0 (23-374)	41,1 (23-374)	44,6 (27-60)	42,3 (27-64)	42,7 (27-64)	0,679*
Progesteron (ng/mL) Ortanca (IQR ‡)	0,71 (0,3-1,9)	0,88 (0,5-1,6)	0,81 (0,3-1,9)	10,95 (7-18,3)	8,99 (3,2-24,2)	10,3 (3,2-24,2)	<0,001*
TSH (mIU/mL) Ortanca (IQR ‡)	1,99 (0,5-4,5)	1,96 (0,9-4,2)	1,97 (0,5-4,5)	1,73 (1,0-3,9)	1,78 (0,7-3,2)	1,7 (0,7-3,9)	0,583*
Prolaktin (ng/mL) Ortanca (IQR ‡)	14,35 (4,8-28)	13,9 (5,7-45)	14,3 (4,8-45)	16,85 (5,4-35)	18,25 (8,1-35,5)	17,3 (5,4-35,5)	0,010*
Serbest Test. (pg/dL) Ortanca (IQR ‡)	2,1 (0,9-4,5)	2,45 (1,0-6,0)	2,2 (0,9-6,0)	1,32 (0,9-2,0)	1,25 (0,4-2,6)	1,3 (0,4-2,6)	<0,001*
Total Test. (ng/dL) Ortanca (IQR ‡)	55,45 (17,9-123)	55,71 (31,9-111,8)	55,4 (17,9-123)	47 (24,7-58)	49,65 (21,7-81,7)	47,6 (21,7-81,7)	0,051*
DHEAS (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	207,1 (102-450)	246 (153-454)	231,8 (102-454)	240,5 (169-316)	216,5 (87-382)	236,2 (87-382)	0,658*
17 OH Prog. (ng/dL) Ortanca (IQR ‡)	0,96 (0,4-3,3)	1,2 (0,5-3)	1,1 (0,4-3,3)	0,9 (0,5-1,9)	0,78 (0,4-1,3)	0,9 (0,4-1,9)	0,007*

* PKOS'li hastalarla kontrol grubu arasındaki p değeri

‡ Çeyrekler arası fark

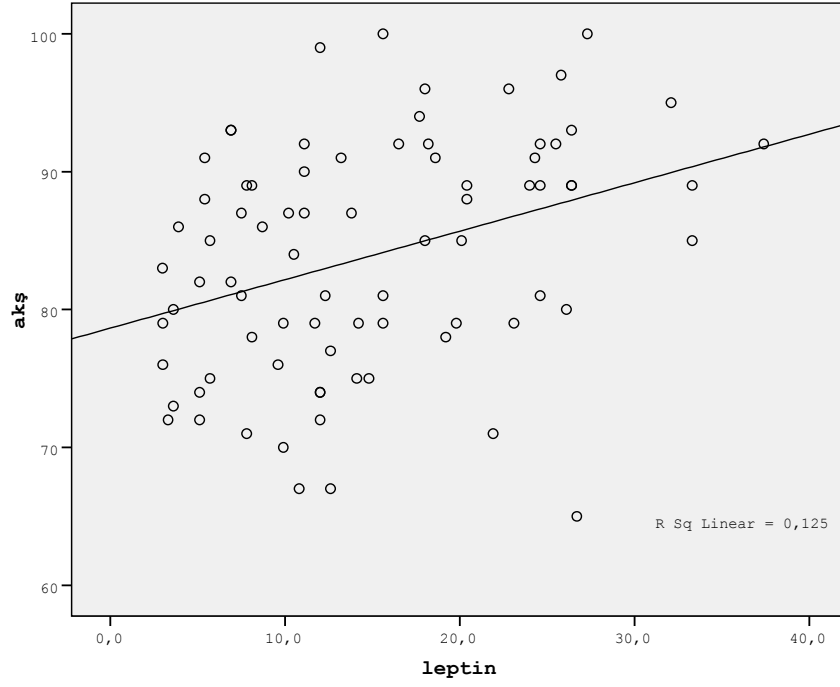
Tablo 4.3. PKOS'li Hastalar ve Kontrol grubunun AKŞ, Açlık İnsülin, HOMA-IR, Serum Lipit Profili, Adiponektin ve Leptin Düzeyleri

	PKOS'li Hastalar			Kontrol Grubu			P
	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	Doğum Yapmış (n=20)	Doğum Yapmamış (n=20)	Toplam (n=40)	
AKŞ (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	89 (65-100)	88 (67-100)	89 (65-100)	79,5 (70-91)	81 (71-92)	80,5 (70-92)	<0,001*
Açlık İnsülin (µU/mL) Ortanca (IQR ‡)	11,8 (5,4-22)	12,05 (2,2-23,7)	11,8 (2,2-23,7)	3,3 (2,7-6,3)	3,15 (0,5-8,1)	3,2 (0,5-8,1)	<0,001*
HOMA-IR Ortanca (IQR ‡)	2,47 (0,97-4,9)	2,5 (0,5-5,8)	2,47 (0,5-5,8)	0,63 (0,49-1,38)	0,61 (0,09-1,63)	0,62 (0,09-1,63)	<0,001*
HDL-Kolesterol (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	54 (34-107)	54 (40-85)	54 (34-107)	54 (34-67)	54 (43-67)	54 (34-67)	0,851*
VLDL-Kolesterol (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	15,5 (9-31)	15 (8-36)	15 (8-36)	13 (8-34)	14,5 (9-23)	14 (8-34)	0,270*
LDL-Kolesterol (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	94,5 (57-135)	85 (55-150)	90,5 (55-150)	79 (59-129)	90,5 (73-122)	87 (59-129)	0,151*
Trigliserit (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	79,5 (44-157)	65 (40-131)	77 (40-157)	76 (41-172)	70 (47-92)	73 (41-172)	0,725* 0,008**
Total Kolesterol (mg/dL) Ortanca (IQR ‡)	175 (113-237)	156 (119-217)	164,5 (113-237)	153,5 (121-208)	160,5 (121-211)	154 (121-211)	0,298*
Adiponektin (µg/mL) Ortanca (IQR ‡)	24 (7,8-69)	29,5 (8,7-51)	27 (7,8-69)	24,45 (9-102)	24 (12-89)	24 (9-102)	0,714*
Leptin (ng/mL) Ortanca (IQR ‡)	21,75 (10,8-37,4)	15,3 (6,9-33,3)	19,95 (6,9-37,4)	11,55 (3-24,6)	7,8 (3,3-18,2)	8,1 (3,0-24,6)	<0,001* 0,043**

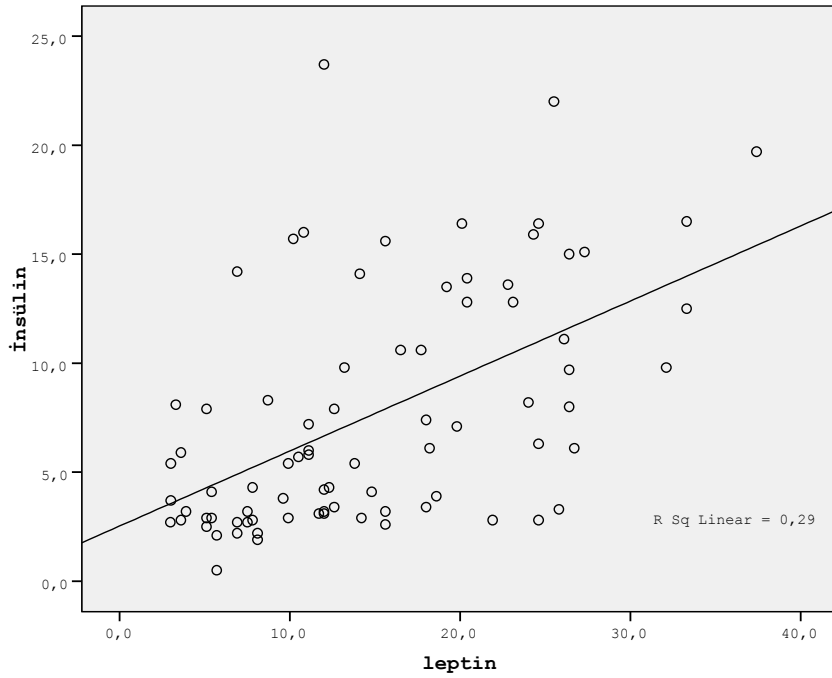
* PKOS'li hastalarla kontrol grubu arasındaki p değeri

** PKOS'li doğum yapan hastalarla doğum yapmayan hastalar arasındaki p değeri

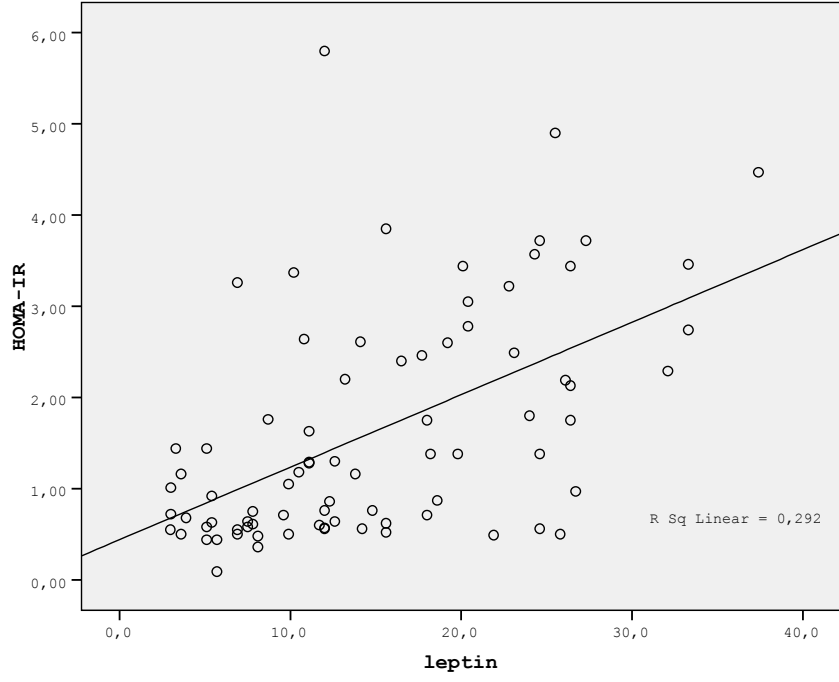
‡ Çeyrekler arası fark



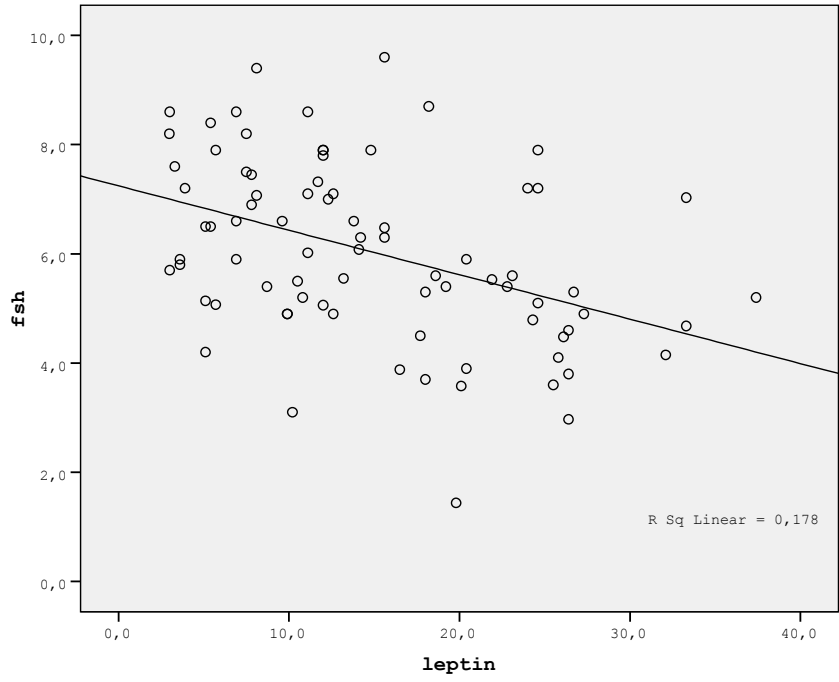
Şekil 4.1. Leptin ve Açlık Kan Şekeri Düzeyi arasındaki ilişki



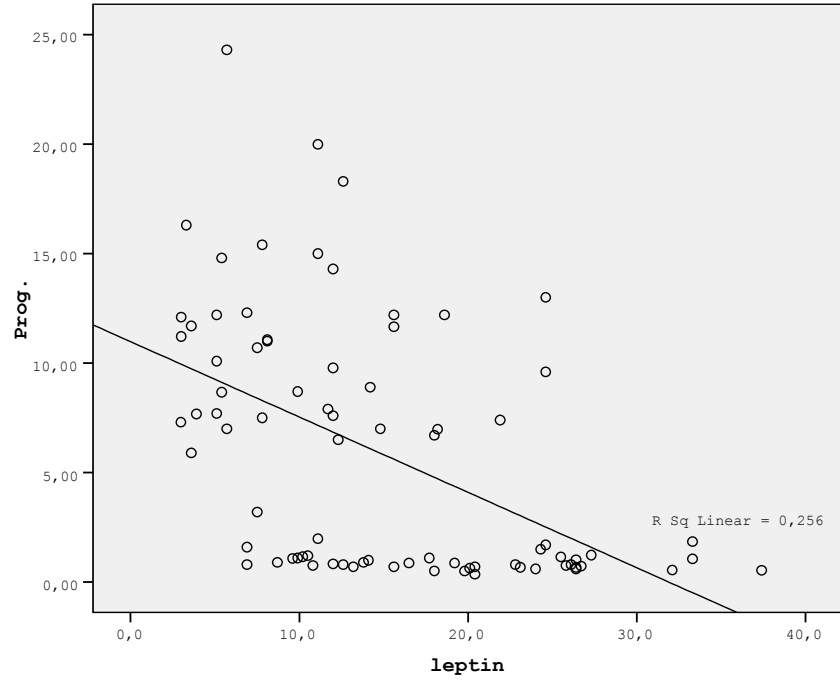
Şekil 4.2. Leptin ve Açlık İnsülin düzeyi arasındaki ilişki



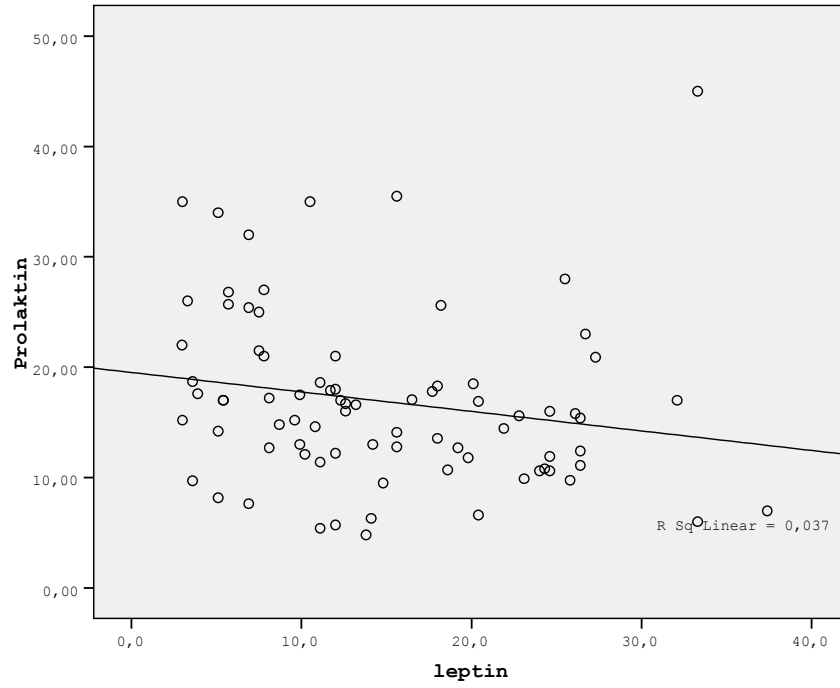
Şekil 4.3. Leptin ve HOMA-IR arasındaki ilişki



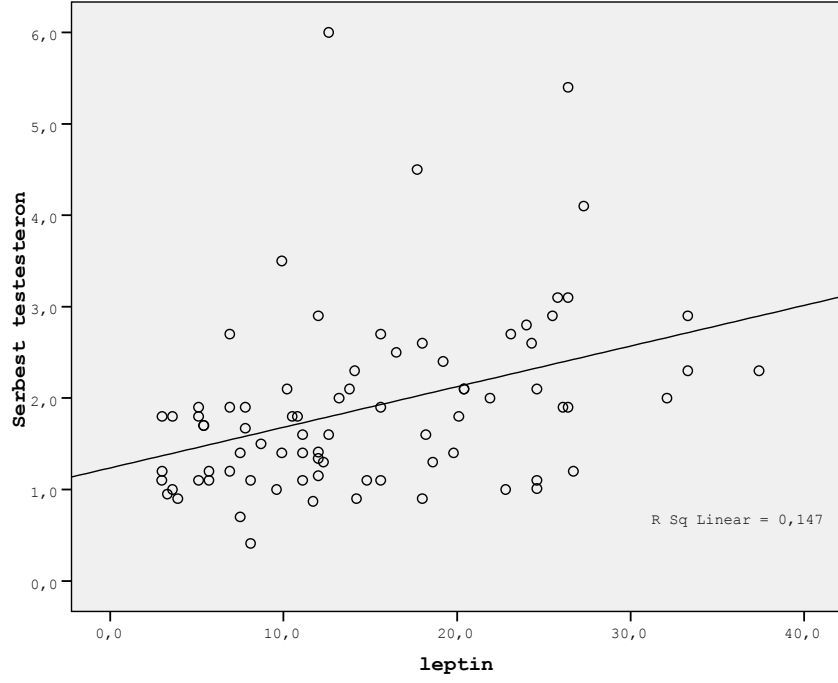
Şekil 4.4. Leptin ve FSH arasındaki ilişki



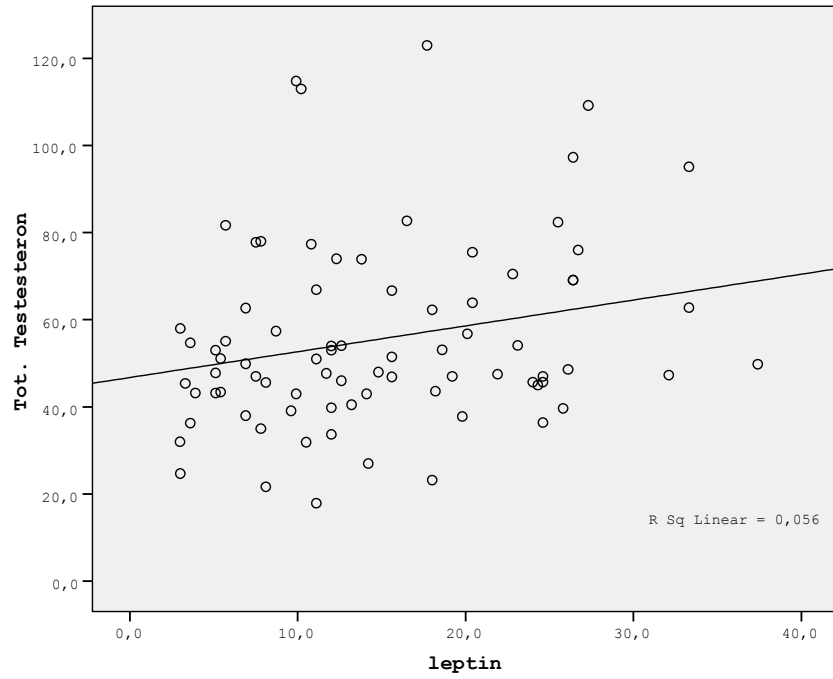
Şekil 4.5. Leptin ve Progesteron arasındaki ilişki



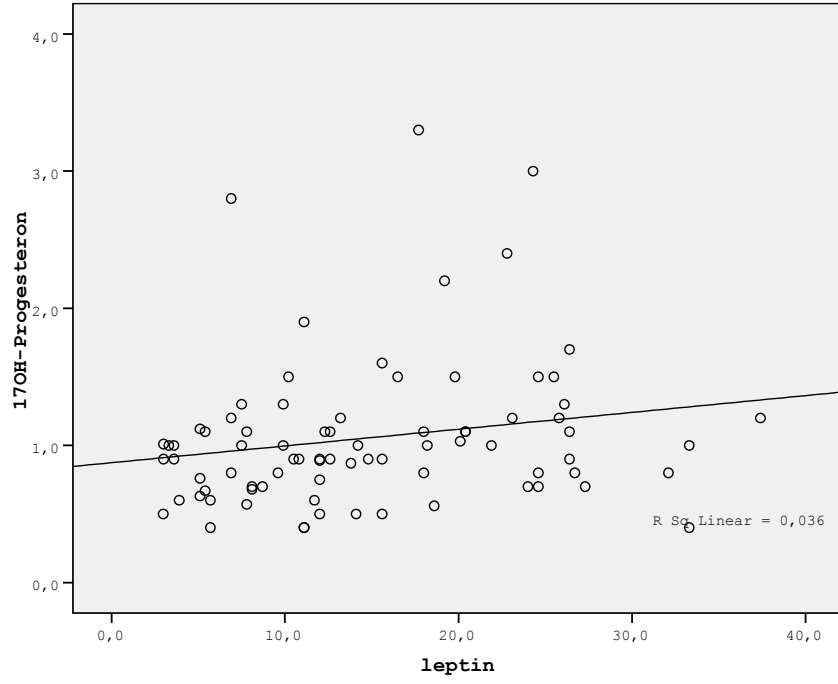
Şekil 4.6. Leptin ve Prolaktin arasındaki ilişki



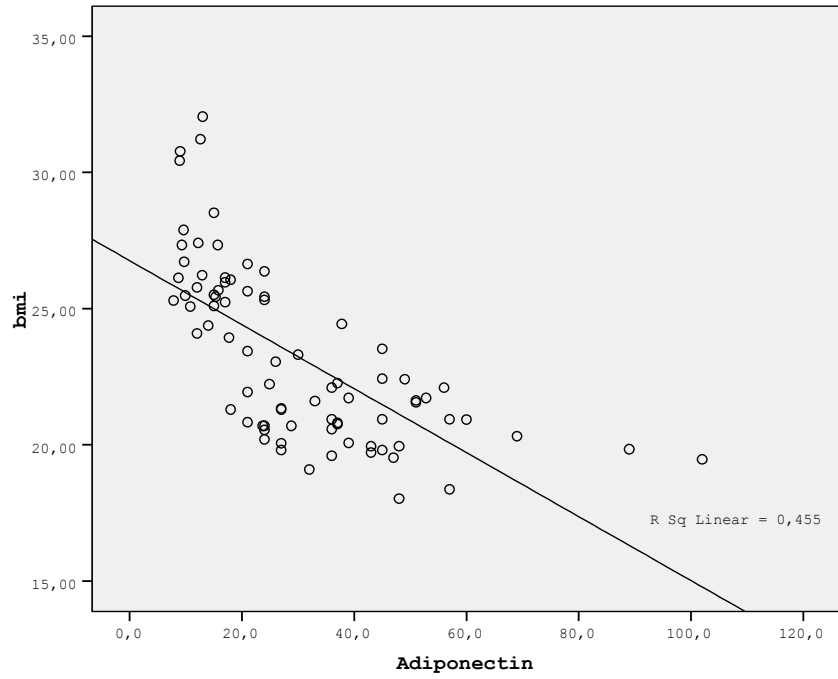
Şekil 4.7. Leptin ve Serbest Testosteron arasındaki ilişki



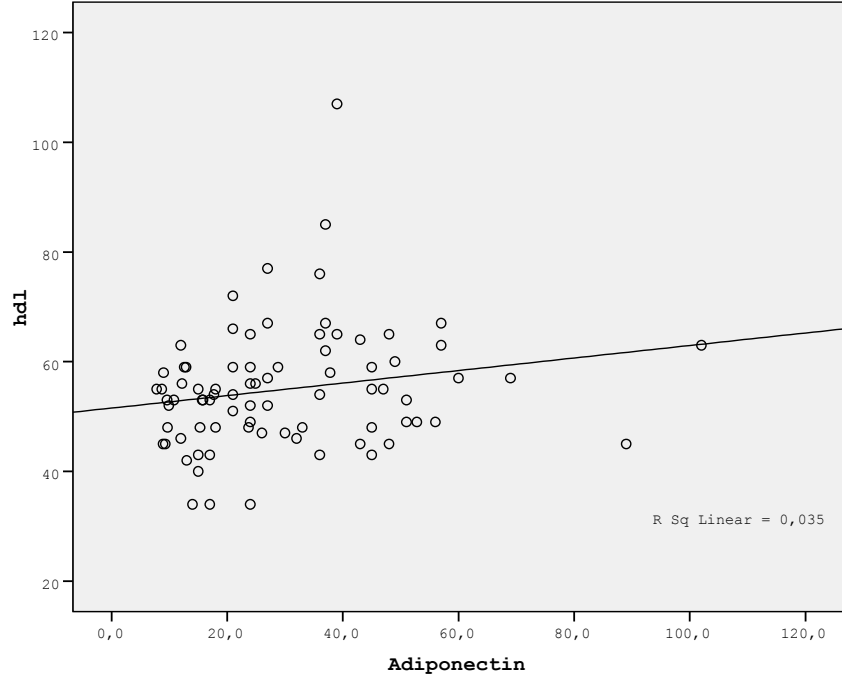
Şekil 4.8. Leptin ve Total Testosteron arasındaki ilişki



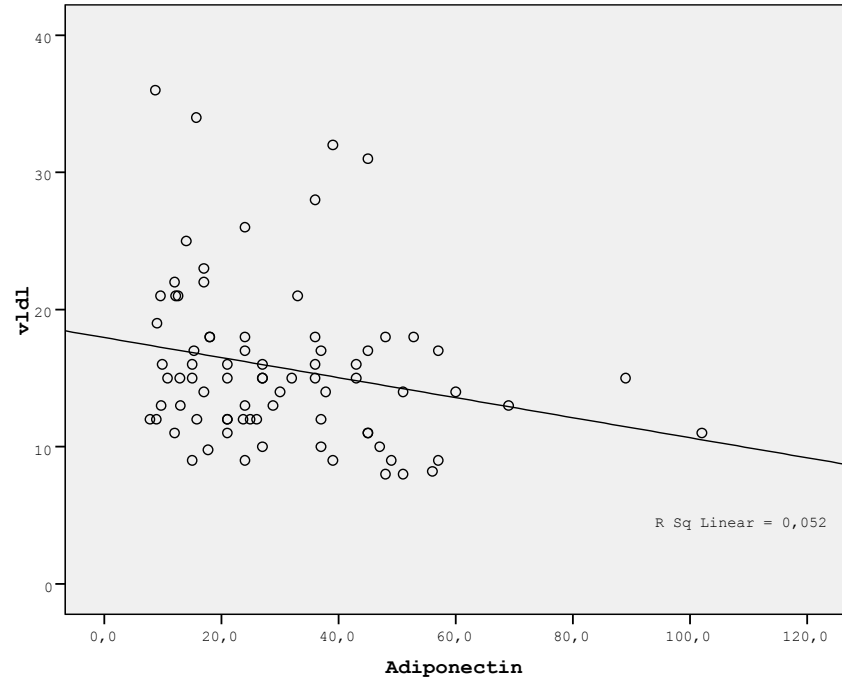
Şekil 4.9. Leptin ve 17OH-Progesteron arasındaki ilişki



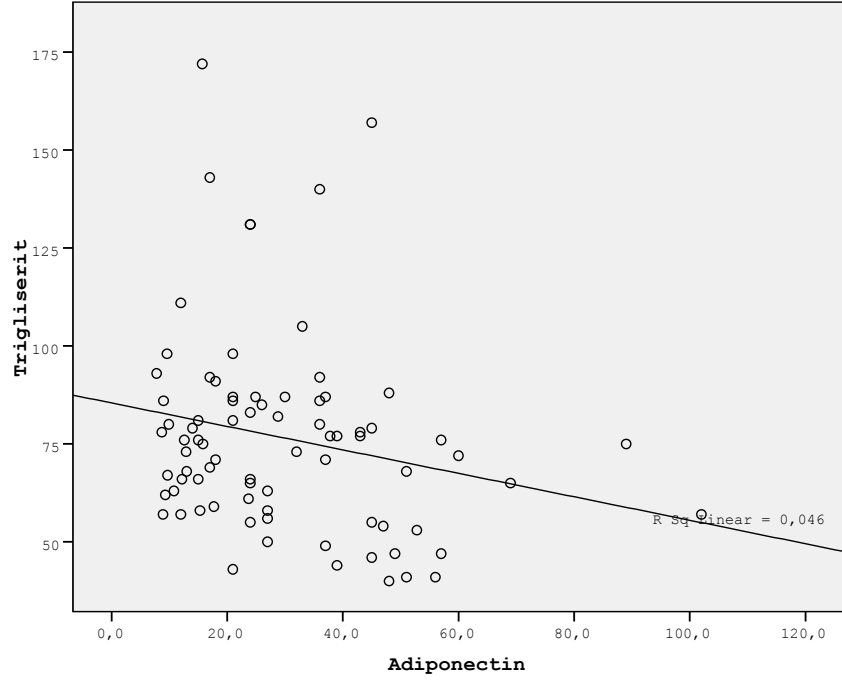
Şekil 4.10. Adiponektin ve Vücut Kitle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 4.11. Adiponektin ve HDL-kolesterol arasındaki ilişki



Şekil 4.12. Adiponektin ve VLDL-kolesterol arasındaki ilişki



Şekil 4.13. Adiponektin ve Trigliserit arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Son yıllarda Adiponektin ve Leptin gibi adipositokinlerin PKOS patogenezi ve üreme fizyolojisindeki rolü olduğunu ileri süren yayınlar artmaktadır (4). Adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda hipoadiponekteminin PKOS'li kadınlarda obezite ile ilişkisi ortaya konmuştur (77, 78, 79). Bizim çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri her ne kadar PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilse de bunun istatistiksel farklı olmadığı görülmüş ve düşük adiponektin düzeylerinin PKOS ile ilişkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun tam tersini gösteren çalışmalar (80, 81) olmasına rağmen benzer sonuçlar elde edilmiş ve adiponektinin vücut kitle indeksi yüksek kadınlarda PKOS varlığına bakılmaksızın düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (5, 78, 79). Bu çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin insülin rezistansı ile ilişkisi ortaya konmuştur. Buna ters olarak, bizim çalışmamızda adiponektinin vücut kitle indeksi ile çok güçlü negatif bir korelasyon taşıdığı bunun dışında açlık serum insülin düzeyi, açlık kan şekeri ve insülin rezistansı ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Hulver ve ark. yaptıkları çalışmada kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediğini göstermişlerdir (44). Bu da adiponektin düzeylerinin insülin direncinden çok yağ dokusunun miktarına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma sonucunda adiponektinin PKOS patogenezinde rolünün olmadığı görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi bu çalışmada da adiponektinin vücut kitle indeksi arttıkça seviyesinin düştüğü ve bunun PKOS'li hastalarla kontrol grubu arasında değişiklik göstermediği dikkati çekmiştir. Bununla birlikte HDL-kolestrol ile pozitif, VLDL-kolestrol ve trigliserit düzeyleri ile negatif bir korelasyonun saptanması adiponektinin antiaterojenik özelliğini destekler niteliktedir.

Leptin'in üreme sistemi üzerindeki etkileri daha çok genetik olarak bioaktif leptin eksikliği bulunan fareler üzerinde araştırılmıştır. Genetik olarak obez ob/ob farelerde leptin üretim defekti söz konusudur ve bu farelerin aşırı obez, insülin rezistansı olan infertil fareler oldukları bilinmektedir (82). Bu farelere leptin enjeksiyonu ile dolaşımdaki gonadotropin seviyelerinin arttığı, overyan foliküler gelişimin uyarıldığı ve fertilitenin düzeldiği gösterilmiştir (75, 83, 84). Bu mekanizma tam olarak ortaya çıkarılmamış olmakla beraber beyinde ve overde leptin reseptör mRNA'sının gösterilmesi leptinin hipotalamo-pitiüter aksı etkileyen santral bir aktör olduğunu ya da overyan cevabı direkt olarak uyaran bir etken olabileceğini destekler niteliktedir (85, 86). Yüksek leptin seviyeleri de infertilite ile birlikte bulursa da bu durumun altındaki mekanizma bilinmemektedir (87). Yüksek leptin seviyelerinin GnRH nöronları, pituitar gonadotropin veya overler seviyesinde de PKOS patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4, 83). Jacobs ve ark. GnRH supresyonunda rolü olan nöropeptid Y'nin hipotalamus seviyesinde leptin ile süprese edilmesi sonucu yüksek GnRH ve LH seviyeleri elde edildiğini göstermiştir (88).

Literatürde PKOS'lu hastalarda leptin seviyeleri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Brzechffa ve ark. PKOS'li hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek leptin seviyeleri saptamışlardır (87). Bazı araştırmacılar Brzechffa'nın sonuçları ile uyumlu bulgular elde ederken (89) farklılık bulunmadığını gösteren daha çok çalışma bulunmaktadır (4, 90-93). Literatürdeki bu çalışmalar incelendiğinde sonuçları etkileyebilecek iki faktör göze çarpmaktadır. Öncelikle PKOS için tanı kriterleri çalışmalar arasında uniform olmayıp farklılık göstermektedir, ikinci olarak çalışmaların çoğunluğunda vücut kitle indeksinin leptin üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda PKOS tanı kriterlerine kesin olarak uymakla birlikte sonuçların daha iyi analiz edilebilmesi için kontrol grubunu PKOS hastalarıyla yaş ve vücut kütle indeksi eşleşmiş kadınlardan oluşturduk. Remsberg ve ark. yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir metodoloji izlemiş ve kontrol grubunu yaş ve vücut kitle indeksi eşleşmeli kişilerden seçerek çalışmalarını tamamlamışlar ve serum leptin seviyeleri arasında fark tespit etmemişlerdir (94). Bizim çalışmamızda ise serum leptin seviyeleri PKOS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiş olup doğum yapmış PKOS hastalarında doğum yapmamış PKOS hastalarına

göre dolaşımdaki leptin seviyelerinin de anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda ise doğum yapan grupla doğum yapmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, leptinin üreme fizyolojisinde aktif bir rol oynadığını ve PKOS patogeneğinde rol oynayabilecek bir etken olduğunu göstermekte ve yüksek leptin seviyelerinin ovulasyon üzerine negatif olası bir etkisinin söz konusu olabileceğini ortaya koymaktadır. PKOS'li doğum yapmış hastalarda serum leptin konsantrasyonlarının doğum yapmayanlara göre daha yüksek olması leptinin çok daha yüksek düzeylerinde ovulasyonun ve fertilizasyonun korunacağı anlamına gelebilir. Ancak bu çalışmada PKOS'li grupta doğum yapmamış hastalar infertil olarak kabul edilemeyeceği için bu önerme çok gerçekçi olmamakla birlikte, uygun şekilde tasarılan başka bir çalışmada ortaya konabilir.

Overlerde leptin reseptör mRNA'sının saptanmasına rağmen leptinin over hücreleri üzerinde direkt etkisi olduğunu düşündüren bir bulguya ulaşılamamıştır (95). Ancak leptin bir şekilde over fonksiyonlarını arttırmaktadır. Yüksek leptin seviyesi olan PKOS'lu hastaların daha az potent bir leptin formunu salgıladıkları ya da hedef hücre seviyesinde leptine azalmış cevaba sahip oldukları olasıdır. Bu durum mutant bir reseptöre ya da intrasellüler uyarı aşamasında bir bozukluğa bağlı olabilir. Reseptör defektleri diyabetik (C57BL/7KS db/db) farelerde de Zucker'in (fa/fa) sıçanlarında da saptanmıştır (86, 96, 97). Bu durumda dolaşımdaki yüksek immünoaktif leptin seviyeleri düşük leptin bioaktivite ve/veya sinyaline kompensatuar bir cevap olabilir.

PKOS vakalarının yaklaşık %25-60'ında hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (12). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ovaryan androjen metabolizmasında anormalliklere ve değişen gonadotropin cevaplarına sebep olmaktadır. Klasik olarak serum androjen düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır. Çalışmamızda PKOS grubunda serbest testosteron, 17OH-progesteron düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. DHEAS düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olarak saptansa bile bu istatistik anlam taşımamaktadır. Çalışmamızda ortaya çıkan ilginç bir sonuç ise her iki grupta normal değerlere sahip olan prolaktin düzeylerinin PKOS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmasıdır. Bu bize klinik bir farklılık doğuracağını düşündürmemiştir. Genellikle PKOS olgularına kan prolaktin seviyesi %20-30 olguda yüksektir; bu

yükseklikten hiperestrogenizm sorumludur (8). Yine PKOS olgularında kan FSH seviyesi normal veya düşüktür. Bizim çalışmamızda da serum FSH düzeyi PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır.

Leptin ile serbest testosteron, total testosteron, açlık kan şekeri düzeyi, açlık insülin düzeyi ve insülin rezistansı arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Buradan yola çıkarak artmış leptin düzeylerinin hem artmış insülin rezistansı hem de artmış androjen düzeyleri ile ilişkili olduğu söylenebilir. İnsülinin adipositlerde leptin mRNA'sını arttırdığının gözlenmesi de insülinin leptin sekresyonunu arttırdığını düşündürmektedir (98).

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışmada PCOS'da serum adiponektin ve leptin düzeylerini, insülin resistansını, hormon profilini, serum lipit profilini ve androjen düzeylerini ölçerek bunları normal ovulatuvar kadınlardaki değerler ile karşılaştırdık. Böylece bu parametrelerin PCOS etyoloji ve patogenezinde sürece olan katkılarını irdeledik.

Bu çalışma sonucunda PKOS olgularında serum açlık insülin düzeyi ve serum androjen düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması daha önceden de gösterilmiş olan PKOS hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi ilişkisini desteklemektedir. Bu bulgular insülin rezistansının etyopatogeneizde aktif rol aldığını destekler niteliktedir.

Bu çalışmanın sonucunda adiponektinin PKOS patogenezinde rolünün olmadığı anlaşılmıştır. Adiponektinin vücut kitle indeksi ile güçlü bir negatif korelasyonun olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte HDL-kolesterol ile pozitif, VLDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile negatif bir korelasyonun saptanması adiponektinin antiaterojenik özelliğini destekler niteliktedir.

Serum leptin seviyeleri PKOS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiş olup doğum yapmış PKOS hastalarında doğum yapmamış PKOS hastalarına göre dolaşımdaki leptin seviyelerinin de anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubunda ise doğum yapan grupta doğum yapmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, leptinin üreme fizyolojisinde aktif bir rol oynadığını ve PKOS patogenezinde rol oynayabilecek bir etken olduğunu göstermekte ve yüksek leptin seviyelerinin ovulasyon üzerine negatif olası bir etkisinin söz konusu olabileceğini ortaya koymaktadır.

Leptin ile serbest testosteron, total testosteron, açlık kan şekeri düzeyi, açlık insülin düzeyi ve insülin rezistansı arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Buradan yola

ıkarak artmış leptin düzeylerinin hem artmış insülin rezistansı hem de artmış androjen düzeyleri ile ilişkili olduğu söylenbilir. Yüksek serum leptin seviyelerine sahip hastalarda leptin sisteminde bir bozukluk olup olmadığı ya da böyle bir defektin PKOS'a yol açmak için yeterli bir sebep olup olmadığı konusu ise ileri araştırmalar gerektirmektedir. Leptinin PKOS patofizyolojisi üzerindeki muhtemel rolünün belirlenmesi açısından ekzojen leptin ve/veya leptin inhibitörleri ile yapılacak çalışmalara, leptin ile infertilite arasındaki bağlantı açısından da hormon puls amplitüt analizlerini de içeren çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA ADİPONEKTİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN REZİSTANSI, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Adipositokinler adiposit doku tarafından salınır ve insülin resistansı ve diğer sağlık problemleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada PKOS'da Adiponektin ve Leptin düzeylerinin insülin resistansı, BMI, menstruel düzen, serum hormon profili, lipit profili, androjen düzeyleri ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma dâhilinde 20 doğum yapmış ve 20 doğum yapmamış olmak üzere 40 PKOS'li hastada ve bunlarla yaş ve vücut kitle indeksi eşleşmeli 20 doğum yapmış ve 20 doğum yapmamış olmak üzere 40 kontrol vakasında Adiponektin ve Leptin düzeyleri ile serum lipit profili, hormon düzeyleri, androjen düzeyleri, açlık glukoz ve insülin düzeylerine bakılmıştır.

PKOS'lu hastalarda serum açlık kan şekeri, açlık insülin, androjen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Serum adiponektin düzeyleri PKOS hastalarında daha düşük tespit edilse de bu istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,714$). Serum leptin düzeyleri PKOS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Doğum yapmış PKOS hastalarında leptin düzeylerinin doğum yapmamış PKOS'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterildi ($p=0,043$). Serum adiponektin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanırken, serum leptin düzeyleri ile insülin resistansı ve serum androjen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bilgilere göre serum adiponektin düzeyinin PKOS patogenezinde rolü olmadığı, serum leptin düzeylerinin ise etyopatogeneizde aktif rol oynadığı söylenebilir. Bunun ortaya konulması için ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Adiponektin, İnsülin resistansı, Leptin, PKOS, Vücut kitle indeksi

8. SUMMARY

THE RELATION OF SERUM ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS WITH INSULIN RESISTANCE, BODY MASS INDEX, CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Adipocytokines are excreted by adipose tissue and it is asserted that they are associated with insulin resistance and other medical problems. In this study, we aimed to determine the relation of serum adiponectin and leptin levels with insulin resistance, body mass index, menstrual regularity, serum hormone profile, androgen levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

In order to clarify the relationships of these parameters we studied serum leptin and adiponectin levels, lipid, hormone and androgen profiles, fasting glucose and insulin levels in 40 patients with PCOS and in age and body mass index matched 40 healthy control subjects. Both of the groups were studied in two subgroups: nulliparous and parous.

Serum fasting glucose, fasting insulin and androgen levels were significantly higher in the PCOS group ($p < 0,05$). Serum adiponectin levels of the women with PCOS were higher than the controls, but it is not statistically different ($p = 0,714$). It is demonstrated that serum leptin levels were significantly higher in the PCOS group ($p < 0,001$). In the parous PCOS patients, serum leptin levels were significantly higher than the nulliparous PCOS patients without birth ($p = 0,043$). It was pointed out that there was a strong negative correlation between adiponectin and body mass index and a positive correlation between leptin levels and insulin resistance and serum androgen levels.

In conclusion, this study suggested that while adiponectin does not have any role in the pathogenesis of PCOS, leptin may have a significant role in ethio-pathogenesis of PCOS. After all further investigations are needed to support this evidence.

Key Words: Adiponectin, Insulin Resistance, Leptin, PCOS, Body Mass Index

9. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.
3. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, et all. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Euro J Endocrinol* 2005;152:389-394.
4. Montzoros CS, Cunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1687-91.
5. Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, et all. Adiponectin is independently associated with insülin sensitivity in women with poycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;61:738-746.
6. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377-84.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
8. Yaralı H, Demirtaş E. Polikistik Over Sendromu. *Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. 2006; 249-259.
9. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
10. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.

11. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87.
12. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
13. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
14. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
15. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-9.
16. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
17. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
18. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
19. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
20. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
21. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.

22. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:649-56.
23. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
24. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-9.
26. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217-56.
27. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-6.
28. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
29. 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; 84:165-9.
30. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-6.
31. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:177-84.

32. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-12.
33. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3287-90.
34. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3871-5.
35. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9:505-10.
36. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810-2.
37. 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; 51:581-6.
38. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after edical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-4.
39. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004;15:242-6.
40. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
41. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
42. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.

43. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
44. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.
45. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-6.
46. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
47. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
48. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
49. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
50. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
51. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
52. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.

53. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
54. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
55. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-8.
56. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
57. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-33.
58. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E443-8.
59. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
60. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:314-7.
61. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:285-9.
62. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52:667-74.

63. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
64. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:909-14.
65. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
66. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.
67. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
68. Santini F, Marsili A, Mammoli C, et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC5-7.
69. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60:1-14.
70. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37:717- 23.
71. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1-8.
72. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.

73. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
74. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6.
75. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
76. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, Implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001;142:5198-202.
77. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3626-31.
78. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2619–23.
79. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1790–6.
80. Ardawi M, Rouzi A. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1708-16.
81. Sepilian M, Nagamani V. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:129-34.
82. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978;14:141;8.

83. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137:3144-7.
84. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.
85. Ciofti JA, Shafer AW, Zupancic TJ et al. Novel B219.OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Med* 1996;2:585-9.
86. Lee G, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-5.
87. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Boyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4166 - 9.
88. Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 1999;5:166-71.
89. El Orabi H, Ghalia AA, Khalifa A, Mahfouz H, Shalkani A, Shoreb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem* 1999; 32: 71-5.
90. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 175-81.
91. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 1998; 13: 535-41.
92. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyper-insulinemia *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1692-6.
93. Rouru J, Antilla L, Koskinen P, Penttila TA, Irjola K, Huupponen R, Kaulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1697 - 700.

94. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance and androgens on leptin levels among lean, overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:479–86.
95. MacDougald OA, Hwang C, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9034-7.
96. Chua SC, Chung WK, WU-Peng XS et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996; 271:994-6.
97. Philips MS, Liu Q, Hammond HA et al. leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Genet* 1996; 13: 18-9.
98. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS letters* 1996;379: 55-9.