

# Polikistik Over Sendromlu Hastalarda İnsülin Direnci ile Klinik ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki

Raed SHARAF, Halil SAYGILI, Altay KARTAL

Department of Gynecology and Obstetrics, İstanbul University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

## Abstract

### Relation Between Insulin Resistance and the Clinical and Laboratory Findings in Polycystic Ovary Syndrome Patients

**Objective:** The polycystic ovary syndrome, presenting itself mainly with chronic anovulation and hyperandrogenism is one of the most frequently seen endocrine disorders. It's a disorder with heterogenous presentations. Nowadays, hyperinsulinemia and high insulin resistance, being a serious metabolic disorder, is accused in its etiopathogenesis. In our study we tried to investigate the relation between insulin resistance and the clinical and laboratory findings in polycystic ovary patients and also to ascertain the factor(s) inducing glucose intolerance.

**Materials and Methods:** Besides the patients with polycystic ovary syndrome forming the study group (n=60), twenty normal women with no menstruation problems or clinically or biochemically proven hyperandrogenism (the control group) were included in the study. All women (n=80) were tested for insulin resistance, fasting insulin levels and fasting glucose/fasting insulin ratio; Homeostatic Model Assessment index was calculated and oral glucose tolerance test was undertaken. The patients were randomized into various groups according to body mass index, androgen levels and degree of hirsutism.

**Results:** In 19 out of the sixty study patients (32%) high insulin resistance was noted. The fasting glucose/fasting insulin ratio was below 4.5 among these patients but no patient from this group met the criteria for diabetes mellitus diagnosis in her oral glucose tolerance test. When the patients of the two groups were revized for insulin resistance, from demographic point of view, there were differences only in the body mass indices, the insulin resistance being higher with greater body mass index (p<0.013). In the hormonal analysis between the groups there was a statistically significant difference only in the total testosterone levels, being higher in the insulin resistance group (p<0.001). For lipid profile low density lipoprotein (p<0.002), total cholesterol (p<0.029) and trigliseride levels were significantly higher (p<0.001) in the insulin resistance group.

**Conclusion:** Obesity is a frequent finding in polycystic ovary syndrome patients. The risk for high insulin resistance is greatly increased when this disorder, being a risk factor for insulin resistance by itself, is combined with obesity. The hyperandrogenism has also been shown as an important risk factor for insulin resistance. We recommend the routine screening for insulin resistance and the close follow-up of all, especially obese and hyperandrogenic patients with polycystic ovary syndrome.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, insulin resistance

## Özet

**Amaç:** Polikistik over sendromu kendini kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile belli eden, en sık rastlanan endokrin hastalıklar arasında yer alan ve heterojen prezentasyonları olabilen bir sendromdur. Günümüzde, ciddi bir metabolik bozukluk olan yüksek insülin direnci ve hiperinsülineminin bu hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızın amacı polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci ile diğer klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve glukoz intoleransı için risk artırıcı faktör veya faktörleri saptamaktır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza polikistik over sendromu olan 60 hasta (çalışma grubu) ile menstrüel düzensizliği, klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi bulunmayan 20 kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm olgular (n=80) insülin direnci, açlık insülin, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı, Homeostatic Model Assessment indeksi ve oral glukoz tolerans testi ile değerlendirildi. Hastalar vücut kitle indeksi, kanda androjen düzeyi ve hirsutizm derecesi açısından gruplara ayrılarak kıyaslandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamıza katılan 60 polikistik overli hastanın 19'unda (%32) yüksek insülin direnci saptandı. Bu hastaların hepsinde açlık kan şekeri/açlık insülin oranı 4.5'in altında saptandı ancak hiçbirinde oral glukoz tolerans testi ile diabetes mellitus tanısını koydurtacak kriterlere rastlanmadı. İnsülin direnci saptanan ve saptanmayan gruplar arasında demografik açıdan sadece vücut kitle indeksi ortalamasında anlamlı fark kaydedilerek, insülin direnci yüksek olan grupta daha yüksek bulundu (p<0.013). Hormon düzeylerinde ise sadece total testosteron ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı;

**Corresponding Author:** Dr. Raed Sharaf  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Şehremini, İstanbul, Türkiye  
Tel : +90 (212) 414 20 00/31487  
E-mail : raedsharaf@hotmail.com

insülin direnci yüksek olan grupta daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Lipid profili açısından düşük dansiteli lipoprotein ( $p<0.002$ ), total kolesterol ( $p<0.029$ ) ve trigliserid düzeyleri ( $p<0.001$ ) insülin direnci yüksek olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

**Tartışma:** Polikistik over sendromu olan hastalarda obezite sık rastlanan bir bulgudur. Bu hastalık tek başına insülin direnci için önemli bir risk faktörü iken, obezitenin de eşlik etmesi, sinerjistik etkisi nedeniyle bu riski büyük ölçüde artırmaktadır. Obezitenin yanı sıra hiperandrojenizmin de yüksek insülin direnci için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu hastaların, özellikle de obez ve hiperandrojenizmi olanların, insülin direnci açısından daha yakından ve rutin olarak takibini önermekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** polikistik over sendromu, insülin direnci

## Giriş

Kadın hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların büyük bir kısmı âdet düzensizliklerinden yakınmaktadır. Bu hastaların çoğunda polikistik over sendromu (PKOS) mevcuttur. Polikistik over sendromu, tipik olarak kendini kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile belli eden, en sık rastlanan endokrin bozukluklar arasında yer alan bir sendromdur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'u PKOS'tan yakınmaktadır (1,2,3). Normal kadınların %25 kadarında ultrasonografik olarak polikistik over bulguları görülmektedir (4,5). Oral kontraseptif kullanan kadınların %14 kadarında da bu ultrasonografik bulgu izlenmiştir. Ancak polikistik overin yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır. Polikistik over sendromlu hastaların %50-65'i obezdir (6,7), %30-70'inde insülin direnci ve %7-10'unda tip II diabetes mellitus (DM) mevcuttur. Obezite, normal ovülasyonu bozan üç değişiklik yaparken, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir: i. periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış; ii. serbest östadiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma ve iii. overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış. Eskiden beri PKOS olan hastalarda esas sorun oligomenore, infertilite ve hirsutizm olduğu bilinirdi; günümüzde ise artık, bir metabolik bozukluk olan yüksek insülin direnci ve hiperinsülineminin, hastalığın patogenezi, hastaların uzun vadeli prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Hastalar genellikle âdet düzensizliği, infertilite ve hirsutizm şikâyetleri ile başvururken, kronik anovülasyon sonucu ortaya çıkan: i. insülin direnci ve dolayısıyla Tip II DM; ii. endometrial hiperplazi ve bunun sonucunda endometrium kanseri; iii. hiperlipidemi ve bununla birlikte ortaya çıkan kalp-damar hastalıkları açısından tarama yapmak, erken dönemde önlem almak ve tedavi etmek hekimin görevi olmalıdır.

Ailesel anovülasyon ve polikistik overlerin saptanması, hastalığa neden olan genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (8,9). Bu hastaların bir bölümünde, hastalığın, X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren genetik özellik taşıdığı gösterilmiştir. Hemen hemen tamamı sürrenal glandlardan salgılanan DHEA-S'nin kan düzeylerindeki yükselme, bu probleme sürrenalin de katkısını göstermektedir. Polikistik over sendromu fizyopatolojisi ve insülin direnci konusunda tartışmalı konular mevcuttur. Bu çalışmanın

amacı, kronik anovülasyonu olan ve polikistik over sendromu saptanan hastaları, değişik klinik ve laboratuvar bulgularına göre altgruplara ayırarak ve gruplar arasında karşılaştırma yaparak glukoz intoleransı ve insülin direnci için risk faktörlerini saptamaktır. Bu amaca yönelik insülin direnci ve vücut kitle indeksi (VKİ), Bel/Kalça oranı, LH/FSH oranı, akne, hirsutizm derecesi ve androjen düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

## Materyal ve Metot

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD polikliniğine Ocak-Ağustos 2003 döneminde başvuran "PKOS" tanısı konulmuş 60 hasta çalışma grubu olarak; ve farklı şikâyetlerle gelen, polikistik over sendromu kriterlerine uymayan 20 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmamıza katılan tüm kadınlardan ( $n=80$ ), çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, onayları alındı.

### PKOS tanısı klinik olarak:

1. Kronik oligomenore ( $<8$  siklüs/yıl) ve/veya
  2. Hirsutizm
- ve bunlara ek olarak:

1. Ultrasonografide bilateral büyük overler, kortikal olarak inci kolyesi tarzında dizilimli 10'dan fazla 2-8 mm'lik folliküller ve stromanın artması ve/veya
2. LH/FSH oranı 1.5'in üzerinde olması ve/veya
3. Serumda artmış androjen düzeylerinin saptanmasıyla konuldu.

### İnsülin direnci tanısı

1. Açlık glukoz/açlık insülin oranı  $< 4.5$  ve/veya
2. OGTT'de (75 mg glukoz), 2 saatlik kan glukoz değeri 140-200 mg/dl ise insülin direnci tanısı konuldu.

Son altı ay içinde herhangi bir nedenle steroid veya seks hormonları içeren veya hirsutizmle ilişkisi olduğu bilinen herhangi bir ilaç alan, hiperprolaktinemi olan, konjenital adrenal hiperplazisi veya 17- $\alpha$  hidroksiprogesteronu patolojik düzeyde yüksek olan, Cushing sendromu veya kortizolü yüksek olan, tiroid hastalığı veya TSH, T3, T4 değerlerinde anormallik saptanan ve hiperandrojenemiye neden olabilecek fonksiyonel tümörü olan hastalar oligomenore ve hirsutizm şikâyetleri olmalarına rağmen çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıntılı anamnezi takiben kilo ve boylar ölçülerek VKİ

kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı ve 25 kg/m<sup>2</sup> altında olanlar normal, 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlar obez kabul edildi. Bel ve kalça çevreleri ölçüldü ve bel/kalça oranı 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallowey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre dokuz anatomik bölge değerlendirildi, her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi; 12 ve altındaki skor normal kabul edilirken, 12 ile 36 arasındaki skorlar patolojik olarak değerlendirildi. Bu çalışmada hastalar hirsutizm skoruna göre 3 gruba ayrıldı: skoru 12'nin altında olanlar, skoru 12 ile 24 arasında olanlar ve skoru 24 ile 36 arasında olanlar. Her hasta aknesinin olup olmamasına göre ayrıca değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak kabul edilen 20 olgu dismenore, vaginit veya nonspesifik pelvik ağrı şikâyetiyle başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların hiçbirinde âdet düzensizliği veya hirsutizm yoktu, hepsinde androjen değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Kontrol grubunun yarısı (n=10) obez (VKİ>25), diğer yarısı da obez olmayan (VKİ<25) hastalardan oluşmaktaydı.

Kadınlardan kan örnekleri, menstrüel siklusun 3.-5. günlerinde, erken folliküler fazda alındı. Venöz kan önkoldan sabah saat 08.00-10.00'da, en az 8 saatlik açlığı takiben alındı. OGTT, 75 gr oral glukoz verilerek 30., 60., 90. ve 120. dakikada venöz glukoz düzeyine bakılarak değerlendirildi. Âdet düzensizliği olan olgulara MPA (Farlutal tb) 10 mg/gün, 5 gün süreyle verilerek âdet görmeleri sağlandı. Alınan kanlarda LH, FSH, prolaktin, androstenedion, total testosteron, serbest testosteron, 17- $\alpha$  hidroksiprogesteron, DHEA-S, serbest kortizol, TSH, serbest T3, serbest T4, glukoz, insülin, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid ölçümleri yapıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek LH/FSH, açlık glukoz/açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA indeksi [(açlık insülin x açlık glukoz) / 450] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmalarda Student's *t* testi ve Spearman korelasyon analizi testleri kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalarda Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 11.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL) programından yararlanıldı. *p* değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Çalışmamıza katılan 60 polikistik over sendromlu hastanın 19'unda (%32) yüksek insülin direnci (İD) saptandı. Bu hastaların hepsinde açlık kan şekeri/açlık insülin oranı 4.5'in altında saptanırken, sadece ikisinde (%11) ek olarak OGTT'de 120. dakikada kan şekeri değeri 140-200 mg/dl bulundu. Bu hastaların hiçbirinde OGTT ile DM tanısını koydurtacak kriterlere rastlanmadı.

Çalışma grubunun insülin direnci olan ve olmayan altgrupları arasında yapılan karşılaştırmada (Tablo 1) diskriptif bulgular açısından sadece vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamasında anlamlı fark saptanarak insülin direnci olan grupta da-

ha yüksek bulundu (*p*<0.013). Hormon düzeylerinde ise sadece total testosteron ortalamasında anlamlı fark saptandı ve yine insülin direnci olan grupta daha yüksek bulundu (*p*<0.001). Lipid profili açısından LDL (*p*<0.002), total kolesterol (*p*<0.029) ve trigliserid düzeyleri (*p*<0.001) insülin direnci olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, HDL (*p*<0.001) insülin direnci olmayan grupta daha yüksek bulundu. Doğal olarak insülin direnci olan grupta açlık insülin ve HOMA indeksi ortalamaları anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, açlık kan şekeri/açlık insülin oranının ortalaması anlamlı derecede daha düşük bulundu. Her iki grup arasında yaş, bel/kalça oranı, hirsutizm skoru, DHEA-S, androstenedion, serbest testosteron, LH, FSH, LH/FSH oranı, TSH, serbest T3, serbest T4, prolaktin, kortizol, 17- $\alpha$  hidroksiprogesteron, açlık kan şekeri, OGTT'nin 120. dakika kan şekeri değeri ve HbA1c ortalamaları açısından ise anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamıza katılan hastaların 22'si (%37) obez (VKİ>25), 38'i (%63) ise kilo açısından normal değerlendirildi (VKİ<25). Obez olan hastaların 11'inde (%50) insülin direnci saptanırken, obez olmayan hasta grubunda ise insülin direnci 8 (%21) hastada saptandı.

İnsülin direnci saptanan hastalarının %58'i obez iken, insülin direnci olmayanların sadece %27'si obezdi. Obez olan ve olmayan hastalar insülin direnci açısından karşılaştırıldıklarında (Tablo 2) obez olan grupta açlık insülin (*p*<0.006) ve HOMA indeksi (*P*<0.004) anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı (*p*<0.007) da anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Hastalar androjen düzeyleri açısından değerlendirildiğinde toplam 24 (%40) hastada hiperandrojenemi saptandı. Bunların hepsinde total testosteron (>82 ng/dl), dördünde androstenedion (>310 ng/dl), birinde DHEA-S (>430 ug/dl) ve dördünde serbest testosteron (>3.6 pg/ml) normalin üzerinde saptandı. Hiperandrojenemisi olan hastaların %67'sinde (16/24) insülin direnci saptanırken, normoandrojenemik hastaların sadece %8'inde (3/36) insülin direnci saptandı.

Hastalar Ferriman-Gallowey hirsutizm skoruna göre 3 gruba ayrılıp (skor<12 hirsutizm yok, 12-24 hafif hirsutizm, 24-36 ağır hirsutizm) karşılaştırıldığında insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca hastaları hirsutizmi olmayan (skor<12) ve hirsutizmi olan (skor>12) şeklinde iki gruba ayırdığımızda, insülin direnci indeksleri açısından anlamlı fark bulunmadığını gördük. Pearson korelasyon yöntemiyle hirsutizm skoru ve androjenler arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Olguları bel/kalça (B/K) oranına göre iki gruba ayırdığımız zaman, her iki grup arasında insülin direnci açısından anlamlı bir fark saptayamadık (Tablo 3).

Bel/kalça oranı ve VKİ arasında pozitif korelasyon (*r*: 0.535) saptandı.

Aknesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında insülin direnci açısından anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 1.** Çalışma grubunda yüksek insülin rezistansı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Kriter	İnsülin rezistansı (+),n=19	İnsülin rezistansı (-), n=41	P değeri
Yaş (yıl)	23.63±4.28	22.65±4.29	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.27±4.92	23.6±5.41	0.013
Bel/kalça oranı	0.83±0.06	0.84±0.05	AD
Hirsutizm skoru	18.11±8.51	17.76±8.67	AD
Total testosteron (ng/dl)	101.05±33.58	58.68±26.89	0.000
DHEA-S (mg%)	253.19±74.09	250.92±85.74	AD
Androstenedion (ng/dl)	225.51±99.25	211.04±75.68	AD
Serbest testosteron (pg/ml)	2.82±0.94	2.60±0.86	AD
LH (mIU/ml)	11.42±8.44	10.30±6.25	AD
FSH (mIU/ml)	4.76±1.51	5.18±1.89	AD
LH/FSH oranı	2.29±1.26	2.07±1.28	AD
TSH (mIU/ml)	1,56±0,91	2,03±0,93	AD
Serbest T4 (ng/ml)	15,16±2,34	15,50±2,03	AD
Serbest T3 (pg/ml)	2.24±0.67	2.64±0.92	AD
Prolaktin (ng/ml)	15,30±4,8	15,13±4,97	AD
Kortizol (mg%)	17,06±5,09	16,48±4,14	AD
17-α hidroksiprogesteron (ng/ml)	0.88±0.23	0.90±0.29	AD
HDL (mg/dl)	44,68±8,79	56,73±13,94	0.001
LDL (mg/dl)	119,79±35,63	91,85±27,68	0.002
Trigliserid (mg/dl)	151,79±69,05	82,68±41,05	0.000
Total kolesterol (mg/dl)	188,74±35,55	166,60±33,61	0.029
AKŞ (mg/dl)	82.36±12.07	84.17±6.52	AD
Açlık insülin (Aİ) (mIU/ml)	22.13±4.65	8.40±2.68	0.000
AKŞ/Aİ oranı	3.78±0.52	11.24±3.72	0.000
HOMA-İR	4.57±1.48	1.73±0.61	0.000
OGTT'de 120.dk glukoz (mg/dl)	97.78±26	92.92±18.34	AD
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.67±0.20	5.62±0.24	AD

VKİ: vücut kitle indeksi, AKŞ: açlık kan şekeri, Aİ: açlık insülin, HOMA-İR: insülin rezistans indeksi, AD: anlamlı değil.

Pearson korelasyonu kullanarak tüm hastalarda açlık insülin (Aİ), açlık kan şekeri/açlık insülin oranı (AKŞ/Aİ) ve HOMA indeksi ile tüm laboratuvar ve demografik bulgular, anlamlı korelasyon açısından karşılaştırılarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Kontrol grubu olarak belirlenen 20 hastanın hiçbirinde hiperandrojenemi saptanmadı. Kontrol grubu ile çalışma grubunu karşılaştırdığımızda (Tablo 5), çalışma grubunda hirsutizm skoru, total testosteron, DHEA-S, androstenedion, serbest testosteron, LH, LH/FSH oranı, prolaktin, 17-α hidroksiprogesteron, LDL, trigliserid, açlık insülin ve HOMA indeksi anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, HDL ve açlık glukoz/açlık insülin oranı anlamlı derecede daha düşük bulundu.

## Tartışma

Çalışmamızda insülin direnci yüksek olan grupta vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamasının ve obezite insidansının daha

yüksek olduğunu gördük; ve tersi olarak da obez grupta insülin direnci insidansını daha yüksek saptadık. Bununla birlikte obez olgularda açlık insülin, AKŞ/Aİ oranı ve HOMA indeksi sonuçlarına göre insülin direncinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu kaydettik. VKİ'nin açlık insülin ve HOMA indeksiyle anlamlı pozitif korelasyon, AKŞ/Aİ ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini gördük. Kontrol grubu da çalışmamıza dahil edildiğinde şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır: i. obez olan ve olmayan kontrol olgularını karşılaştırdığımızda insülin direnci obez olan grupta anlamlı derecede daha yüksek; ii. obez olan PKOS grubu ile obez olan kontrol grubu karşılaştırıldıklarında insülin direncinin PKOS'lu olan grupta anlamlı derecede daha yüksek; iii. obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubu karşılaştırdıklarında insülin direnci PKOS grubunda anlamlı derecede daha yüksek ve iv. obez olmayan PKOS grubu ile obez kontrol grubunu karşılaştırdığımızda insülin direnci obez kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı. Özet olarak bu dört grubun insülin direncine göre

**Tablo 2.** Obez olan ve olmayan hastaların insülin direnci açısından karşılaştırılması

Kriter	VKİ<25 (n=38)	VKİ>25 (n=22)	P değeri
AKŞ (mg/dl)	82.05±8.64	86.27±8.04	AD
Açlık insülin (Aİ) (mIU/ml)	10.47±5.74	16.45±8.37	0.006
AKŞ/Aİ oranı	10.04±4.74	6.88±3.84	0.007
HOMA-İR	2.11±1.18	3.55±1.94	0.004
OGTT'de 120. dk glukoz	92.55±17.88	99.59±24.13	AD
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.61±0.22	5.70±0.24	AD
İnsülin direnci (İD)			
IR (+) n=19	8 (%42)	11 (%58)	
IR (-) n=41	30 (%73)	11 (%27)	

VKİ: vücut kitle indeksi, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA-İR: insülin rezistans indeksi, AD: anlamlı değil.

**Tablo 3.** Çalışma grubunda bel/kalça oranı ve insülin direnci ilişkisinin karşılaştırılması

Kriter	Bel/kalça <0.85, n=40	Bel/kalça >0.85, n=20	P değeri
AKŞ (açlık kan şekeri)	82.25±9.02	86.3±7.18	0.086
Açlık insülin (Aİ)	12.36±6.61	13.25±8.80	0.694
AKŞ/Aİ oranı	8.88±4.85	8.88±4.37	0.999
HOMA-İR	2.50±1.39	2.90±2.05	0.443
OGTT'de 120. dk glukoz	97±20.50	90.25±21.35	0.250
HbA <sub>1c</sub>	5.65±0.22	5.61±0.24	0.494

HOMA-İR: insülin rezistans indeksi.

sıralaması şöyledir: PKOS, obez>kontrol, obez>obez olmayan PKOS>obez olmayan kontrol grubu.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hem obezite hem de PKOS insülin direnci için ayrı birer risk faktörüdür. İnsülin direncinin, obez kontrol grubunda, obez olmayan PKOS grubuna göre daha yüksek çıkması, Cresswell J ve arkadaşları tarafından (10) yapılan çalışmadan farklı olarak, obezitenin, insülin direnci açısından PKOS'tan daha önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdi.

Premenopozal kadınlarda kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olan polikistik over sendromu sık rastlanan bir durumdur, genel popülasyonda prevalansının %5-10 olduğu düşünülmektedir. Burghan ve arkadaşları (11) tarafından PKOS ve hiperinsülinemi ilişkisi saptandıktan sonra, insülin direnci ve PKOS arasındaki bağlantı çok sayıda bilimsel çalışma için araştırma konusu olmuştur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye sonuç olarak değişik bozuklukların ortaya çıktığı saptanmıştır: i. yüksek trigliserid, LDL ve düşük HDL düzeyleri ile kalp-damar hastalıklarında artış; ii. plazminojen aktivatör inhibitörün düzeyinde yükselme ve dolayısıyla pıhtılaşmada artış; iii. ürik asit düzeyinde artma ve gut hastalığı; iv. polikistik over sendromu; v. tip II DM; vi. obezite; vii. böbrekten artmış anjiyotensin salınımına sonuç olarak kan basıncında artış.

Polikistik over sendromunda anahtar bulgu anovülasyon olup olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz, şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir (6,12). Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovülatuar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Hirsutizm gelişmesi, kandaki androjen düzeyinin yanı sıra, kıl folliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığına da bağlıdır, bu nedenle tüm hiperandrojenemik hastalar hirsutizmik değildir. Alopesi ve akne hiperandrojenizmin görülebilecek diğer sonuçlarıdır (13,14). Vücut kitle indeksi arttıkça, testosteron düzeyi de arttığından, aşırı kilolu anovülatuar kadınlarda hirsutizm daha sık görülmektedir. Park KH ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obez olan ve olmayan PKOS olguları arasında insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Testosteron ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanırken, LH değeri ile insülin di-

**Tablo 4.** İnsülin direnci ile korelasyon gösteren öğeler

	Pozitif korelasyon	r değeri	Negatif korelasyon	r değeri
Açlık insülin (Aİ)	VKİ	0.453	HDL	- 0.356
	Total testosteron	0.615		
	LDL	0.299		
	Trigliserid	0.446		
AKŞ/Aİ oranı	FSH	0.256	VKİ	- 0.414
	HDL	0.260	Total testosteron	- 0.519
			Serb. testosteron	- 0.259
			Trigliserid	- 0.357
HOMA indeksi	VKİ	0.484	HDL	- 0.343
	Total testosteron	0.616		
	Trigliserid	0.396		

VKİ: vücut kitle indeksi.

**Tablo 5.** Çalışma grubu (PKOS) ile kontrol grubunun genel karşılaştırılması

Kriter	PKOS hastaları, n=60	Kontrol grubu, n=20	P değeri
Yaş (yıl)	22.96±4.28	21.85±3.70	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.76±5.49	23.46±4.27	AD
Bel/kalça oranı	0.83±0.06	0.82±0.04	AD
Hirsutizm skoru	17.87±8.55	7.15±1.53	0.000
Total testosteron (ng/dl)	72.10±35.05	36.60±12.44	0.000
DHEA-S (mg%)	251.64±81.61	178.0±55.61	0.000
Androstenedion (ng/dl)	215.62±83.27	156.38±40.22	0.000
Serbest testosteron (pg/ml)	2.67±0.89	1.70±0.58	0.000
LH (mIU/ml)	10.66±6.97	4.20±1.56	0.000
FSH (mIU/ml)	5.05±1.78	5.26±2.13	AD
LH/FSH oranı	2.14±1.27	0.82±0.11	0.000
TSH (mIU/ml)	1.88±0.95	2.26±0.69	AD
Serbest T4 (ng/ml)	15.40±2.12	15.13±1.64	AD
Serbest T3 (pg/ml)	2.51±0.87	2.64±0.94	AD
Prolaktin (ng/ml)	15.18±4.88	12.74±3.85	0.046
Kortizol (mg%)	16.66±4.43	16.87±4.18	AD
17-α hidroksiprog.(ng/ml)	0.90±0.27	0.76±0.19	0.014
HDL (mg/dl)	52.92±13.69	60.35±8.63	0.006
LDL (mg/dl)	100.70±32.84	85.15±20.01	0.015
Trigliserid (mg/dl)	104.57±60.40	80.90±37.82	0.045
Kolesterol (mg/dl)	173.61±35.49	163.00±23.48	AD
Açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dl)	83.6±8.6	84.45±4.91	AD
Açlık insülin (Aİ) (mIU/ml)	12.75±7.28	8.59±4.27	0.003
AKŞ/Aİ oranı	8.88±4.66	13.32±7.58	0.021
HOMA-İR	2.63±1.64	1.60±0.78	0.000
OGTT'de 120. dk glukoz	94.47±20.96	85.75±12.73	AD
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.64±0.23	5.56±0.26	AD

PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi, HOMA-İR: insülin rezistans indeksi, AD: anlamlı değil.

renci arasında negatif korelasyon saptanmıştır (15). Meiorow ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada insülin direnci olan ve olmayan PKOS'li hastalar karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olan grupta VKİ, B/K oranı, hirsutizm skoru ve testosteron değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunurken LH/FSH oranı insülin direnci olmayanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (16). Yıldız BO ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperandrojenemik PKOS olan hastalarda insülin direncinin normoandrojenemik PKOS olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (17). Michelmor K ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada VKİ, akne, hirsutizm, LH, testosteron ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (18).

PKOS'si olan hastaların, ayrı çalışmalarda %35-60'ının obez olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak, PKOS olgularının %37'sinin obez olduğunu saptadık.

Obezite, periferik androjenlerin aromatisasyonu sonucu ve SHBG düzeyini azaltarak anovülasyonda önemli rol oynar; androjenler de SHBG düzeyini azaltarak obezite ile sinerjistik etki göstermektedir.

Bilindiği gibi hirsutizm polikistik over sendromu için önemli bir klinik bulgudur ve genel olarak hastaların yaklaşık %70'inde mevcuttur. Bu çalışmada da bu oran %72 bulunmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda hirsutizmin ortaya çıkması için kanıtlanan iki şart mevcuttur: yüksek androjen seviyeleri ve genetik yapıdaki androjenlere karşı duyarlılık. Dolayısıyla tüm hiperandrojenemik hastalar hirsutizm olmayabilir, aynı zamanda androjenlere genetik olarak duyarlılık gösteren bir kişi minimum hiperandrojenemiye veya hatta normoandrojenemiye rağmen hirsutizm sergileyebilir. Bizim çalışmamızda hirsutizm skoru ile androjenler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması bu teoriyi desteklemektedir. Hirsutizm ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi

araştıran az sayıda çalışmada anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (16,18,19,20). Çalışmamızda hirsutizmi olan hastalarda insülin direnci insidansı az bir farkla daha fazla bulunurken (%35'e karşılık %24), insülin direnci olan hastalarda hirsutizm insidansı da yine az bir farkla daha fazla bulunmuştur (%79'a karşılık %68). Bu sonuçlar ile hirsutizmin insülin direnci üzerinde özgün bir etkisi veya bağlantısı olmadığını düşünmekteyiz.

Akne ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada anlamlı pozitif ilişki saptanırken (18), başka bir çalışmada ilişki saptanmamıştır (19). Çalışmamızda aknesi olan ve olmayan gruplar arasında açlık insülin, AKŞ/Aİ ve HOMA indeksi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Android obezite anlamına gelen yağların daha çok abdominal ve mezenterik bölgede toplanması ve dolayısıyla bel/kalça oranının yükselmesi hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Abdominal ve mezenterik bölgede toplanan yağlar, katekolaminlere aşırı duyarlıdır ve metabolik aktivitesi artmıştır (21,22). Bel/kalça oranının 0.85'in üzerinde olması hiperlipidemi, iskemik kalp hastalıkları ve hipertansiyon için kanıtlanmış bir risk faktörüdür (23), hatta bel/kalça oranı HDL 2 ile (aterosklerozda koruyuculuk açısından en önemli lipoprotein fraksiyonu) çok anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (24). Çalışmamızda, beklediğimizin tersine, fark az da olsa, android obezitesi olmayan hastalarda insülin direnci insidansı daha yüksek bulundu (%25'e karşılık %35).

Sonuç olarak polikistik over sendromlu hastalarda obezite sık rastlanan bir bulgudur. Çalışmamızın sonuçlarına göre hem obezite, hem de PKOS insülin direnci için ayrı birer risk faktörüdür. PKOS tek başına insülin direnci için önemli bir risk faktörü iken, obezitenin de eşlik etmesi bu riski büyük ölçüde artırmaktadır. Çalışmamızda da insülin direncinin obezite kontrol grubu hastalarında, PKOS'lu obez olmayan hastalardan daha yüksek bulunması, obezitenin PKOS'a göre yüksek insülin direnci açısından daha büyük bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. İnsülin direncinin polikistik over sendromuna hiperandrojenizmin eşlik ettiği hastalarda, hiperandrojenizmi olmayanlara oranla daha yüksek saptanması, hiperandrojenizmin de insülin direnci için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle polikistik over sendromlu hastaların, özellikle de obez ve hiperandrojenemik olanların, insülin direnci açısından daha yakın takibini önermekteyiz.

## Kaynaklar

1. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J*. 2001;94:190-196.
2. Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the woman with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2000;7:275-278.
3. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust*. 1998;169:537-540.
4. Polson OW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet*. 1988; 870-3.
5. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinsun J, Worswieck L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol*. 1992; 37:127-131.
6. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1963; 14: 631-5.
7. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laomas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 499-502.
8. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 100:371-372.
9. Lunde O, Magnus P, Sandvik L. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1989; 28: 23-25.
10. Cresswell J, Fraser R, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. *Acta Obstet Scand*. 2003; 82(1):61-4.
11. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50:113-116
12. Prunty FTG. Hirsutism, virilism, and apparent virilism, and their gonadal relationships. *J Endocrinol*. 1967; 38:203-205.
13. Conway GS, HonGor JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol*. 1989; 30:459-463.
14. Futterweit W, Duaif A, Yeh HC, Kiugsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19:831.
15. Park KH, Kim JY, Ahn CW, Song YD, Lim SK, Lee HC. PCOS and insulin resistance. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001; 74(3):261-7.
16. Meirov D, Yossepowitch O, Rosler A, Brzezinski A, Schenker JG, Laufer N, Raz I. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod*. 1995; 10(8):1951-6.
17. Yıldız BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;100:62-66.
18. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, Balen A, Dunger D. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55(4): 439-46.
19. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16(4):275-84.
20. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol*. 1996; 10(5):319-26.
21. Peiris AN, Sothmann MS, Alman EJ, Kissebah H. The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril*. 1989; 52:69-73.
22. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia R, Melchionda N, Fahrenri R, Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal fat distribution in premenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 1991; 14:839-844.
23. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J*. 1984; 289: 1257-62.
24. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhr W, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl J Med*. 1990; 322: 229-234.