

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU FENOTİPLERİ VE METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİSİ

### The Relationship Between Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes and Metabolic Dysfunction

Şeyma OSMANLIOĞLU<sup>1</sup>  Tülay OMMA<sup>2</sup>   
<sup>1</sup>Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara  
<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 19.01.2023

#### ÖZ

Polikistik over sendromunun (PKOS) hangi fenotipinin daha yüksek metabolik riske sahip olduğu tartışmalıdır. Bu çalışma üçüncü basamak bir hastanede metabolik sendrom (MetS) insidansını ve farklı fenotipler için metabolik riski karşılaştırmayı amaçladı. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne klinik hiperandrojenizm ve/veya düzensiz menstrüasyon şikayetleri ile başvuran ve Rotterdam kriterlerine göre tanı konulan PKOS olguları retrospektif olarak incelendi. Hastalar Rotterdam kriterlerine göre dört fenotipe ayrıldı ve gruplar MetS prevalansı ve metabolik risk açısından karşılaştırıldı. Toplam 100 hasta çalışmaya alındı. MetS prevalansı fenotip A'da %30.3, fenotip B'de %24.1, fenotip C'de %15.4 ve fenotip D'de %36 idi. Fenotip A'da obezite (BKİ > 30 kg/m<sup>2</sup>) ve HOMA-IR > 2.5 insidansı daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Tüm hastalar obez ve obez olmayan hastalar olarak gruplandırıldığında, metabolik sendrom varlığı obez hastalarda anlamlı oranda fazla görüldü (p < 0.001) ve LH/FSH oranı obez hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p = 0.011). Sonuç olarak metabolik sendrom varlığı obez hastalarda ve LH/FSH oranı obezite varlığında anlamlı olarak yüksekti ancak dört fenotip arasında fark görülmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Fenotip, Metabolik sendrom, Polikistik over sendromu, Risk faktörü.

#### ABSTRACT

Which phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) has a greater metabolic risk is controversial. This study aimed to compare the incidence of metabolic syndrome (MetS) and metabolic risk for different phenotypes in a tertiary hospital. Women who applied to the Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic with complaints of clinical hyperandrogenism and/or irregular menstruation and were diagnosed as PCOS according to the Rotterdam criteria were retrospectively analyzed. Patients were classified into four phenotypes according to the Rotterdam criteria, and the groups were compared in terms of MetS prevalence and metabolic risk. A total of one hundred patients were included in the study. Prevalence of MetS was 30.3% in phenotype A, 24.1% in phenotype B, 15.4% in phenotype C, and 36% in phenotype D. Although the incidence of obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) and HOMA-IR > 2.5 were higher in phenotype A, differences were not statistically significant. In the overall collective the presence of metabolic syndrome was significantly higher in obese patients (p < 0.001), and LH/FSH ratio was found to be significantly higher in the presence of obesity (p = 0.011). In summary, the presence of metabolic syndrome was significantly higher in obese patients and the LH/FSH ratio was significantly higher in the presence of obesity, but no difference was found between the four phenotypes.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Phenotype, Polycystic ovary syndrome, Risk factor.

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak prevalansı %6 ile %20 arasında değişmektedir (Krentowska ve Kowalska, 2022). PKOS' un patogenezi karmaşıktır ve bir dizi genetik ve çevresel faktörü içerir. Sendromun en önemli özelliklerinden biri, PKOS hastalarının %44 ila %70'ini etkileyen hiperinsülinemi ve insülin direncidir (Krentowska ve Kowalska, 2022). Bunun sonucunda, PKOS hastaları obezite, metabolik sendrom (MetS), glukoz tolerans bozuklukları veya dislipidemi geliştirme riski altındadır (Anagnostis, Tarlatzis, ve Kauffman, 2018). PKOS, farklı fenotipleri içerebilen heterojen bir hastalıktır. Uzun yıllar boyunca sadece klasik fenotip olan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm PKOS tanısına dahil edilmiştir (Zawadzki, 1992). Rotterdam kriterleri (Fauser vd., 2004) çok farklı klinik görünümleri olan hastaları içeren daha kapsamlı bir sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre, PKOS tanısı dört farklı fenotip gösteren hastaları kapsar: [1] hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve polikistik overler; [2] hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ancak normal overler; [3] hiperandrojenizm ve polikistik overler ancak normal ovulasyon siklusları; ve [4] kronik anovulasyon ve polikistik overler ancak klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm yokluğu.

Hangi fenotipin en yüksek metabolik risk ile ilişkili olduğuna dair evrensel bir sonuç olmamasına rağmen, bir dizi çalışma PKOS fenotiplerinin metabolik özelliklerini analiz etmiştir. PKOS'un hem üreme hem de metabolik özelliklerinin etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği de gösterilmiştir (Krentowska ve Kowalska, 2022).

Bu çalışmada, tek bir merkezde göreceli prevalans ve PKOS fenotiplerinin MetS prevalansı ve kardiyometabolik risk profili dahil olmak üzere klinik ve endokrin karakterleri hakkında detaylı inceleme yapmak hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2015-2022 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine, klinik hiperandrojenizm ve/veya düzensiz menstrüasyon nedeniyle başvuran kadın hastalarda, Rotterdam kriterlerine göre teşhis edilen PKOS vakaları retrospektif olarak tarandı (Fauser vd., 2004). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbiri son 3 ayda herhangi bir ilaç kullanmamıştı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olup, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: E-22-893).

Klinik hiperandrojenizm, hirsutizm, akne veya androjenik alopesi varlığı olarak tanımlandı. Hirsutizm, modifiye Ferriman-Gallwey-Lorenzo skorları (Barber vd., 2007) ile değerlendirildi ve  $\geq 6$  skoru olan hastalarda pozitif olarak kabul edildi; akne, 0'dan 3'e kadar bir skorlama sistemi ile derecelendirildi (Lookingbill vd., 1988) ve alopesi, Ludwig skorlama sistemi (Ludwig, 1977) ile değerlendirildi. Çalışmanın klinik bulguları, klinik hiperandrojenizm, beden kitle indeksi (BKİ), yaş, bel çevresi (BÇ) ve menstrüasyon döngüsünün özelliklerinin değerlendirilmesini içeriyordu.

Sabah aç karnına alınan venöz kanda glukoz, insülin, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid (TG) seviyeleri ölçüldü.

Diğer endokrin hirsutizm nedenlerinden ayırt etmek ve PKOS tanısını doğrulamak için folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2), tiroid uyarıcı hormon (TSH), total testosteron (TT), serbest testosteron (fT), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) konsantrasyonları, spontan veya gestagen ile indüklenen bir siklusun foliküler fazı (3 ila 5. günler arasında) sırasında belirlendi. İnsülin direnci (İR), homeostatik model değerlendirme insülin direnci indeksi (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplandı: açlık plazma insülini (U/L) x açlık kan şekeri (mg/dL) /405. Serum hormon seviyeleri, daha önce laboratuvarımızda doğrulanmış yöntemlerle ölçülmüştür.

Oligo-amenore (menstrüasyonlar arasında  $>45$  gün veya bir yılda altı veya daha az menstrüasyon), biyokimyasal hiperandrojenizm, serum total testosteron veya serbest testosteronun referans aralığın üstünde olması olarak tanımlandı. Bu hiperandrojenizm değerleri mevcut laboratuvarın üst sınırları kullanılarak hesaplanmıştır. Serum 17-OHP  $>1.8$  ng/mL olan hastalarda konjenital adrenal hiperplazi ekarte edildi.

Tüm hastalarda over morfolojik özellikleri pelvik ultrason ile değerlendirildi. Over boyutu (her iki overde ana üç over çapının ölçülmesiyle) ve over mikrokistlerinin varlığı, boyutu ve sayısı belirlendi. Abdominal ve transvajinal ultrason ile elde edilen veriler tanı için faydalı kabul edildi. Ultrasonografide polikistik over görünümü, en az bir overde 2–9 mm boyutunda  $\geq 12$  folikül ve/veya artmış over hacmi,  $>10$  mL olarak tanımlandı.

Gebe olan, kronik sistemik hastalığı olan (Diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu vb.), son 6 ay içinde oral kontraseptif ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar gibi herhangi bir ilaç kullanan, virilizasyona neden olan başka herhangi bir endokrin bozukluğu ve eksik test sonuçları olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Rotterdam kriterlerine (Fauser vd., 2004) göre PKOS tanısı konan kadınlar dört farklı fenotipe ayrıldı: [1] hiperandrojenizm, oligo/anovulasyon ve polikistik overler; [2] hiperandrojenizm ve oligo/anovulasyon ancak normal overler; [3] hiperandrojenizm ve polikistik overler ancak normal ovulasyon siklusu; veya [4] oligo/anovulasyon ve polikistik overler ancak klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm yokluğu. Bu fenotiplere sırasıyla aşağıdaki adlar atanmıştır: [1] tip A PKOS; [2] tip B PKOS; [3] tip C PKOS ve [4] tip D PKOS.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki istatistiksel analizler için IBM SPSS versiyon 25 kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile, sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. Sonuçlar medyan ve çeyrekler arası aralıklar (IQ) olarak sunuldu. Gruplar Kruskal Wallis varyans analizi ile, ikili gruplar ise Bonferoni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  değeri tüm istatistiksel analizlerde anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 PKOS hastası dahil edildi: 33 fenotip A, 29 fenotip B, 13 fenotip C ve 25 fenotip D (Tablo 1). Dört fenotip grubu arasında, yaş, BKİ ve BÇ açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Tablo 1.** Antropometri ve PKOS Fenotipi

	<b>A Fenotipi (n=33)</b>	<b>B Fenotipi (n=29)</b>	<b>C Fenotipi (n=13)</b>	<b>D Fenotipi (n=25)</b>	
	<b>Medyan (25-75%)</b>	<b>Medyan (25-75%)</b>	<b>Medyan (25-75%)</b>	<b>Medyan (25-75%)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	24 (21-30)	23 (20-29)	22 (20-27)	25 (23-30)	0.26
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.7 (24.3-35)	27.9 (25.2-32.8)	27.2 (22.9-34.4)	26.5 (19.8-34.7)	0.93
<b>BÇ (cm)</b>	95 (93-104.5)	95 (82-100.5)	88.5 (79.8-93.5)	78 (72-108)	0.25

PKOS, Polikistik Over Sendromu; BKİ, Beden Kitle İndeksi; BÇ, Bel Çevresi

Dört fenotip grubu metabolik ve hormon parametrelerine göre karşılaştırıldı (Tablo 2). Dört fenotip grubu, açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, HbA1c, toplam kolesterol, HDL, LDL, TG, AST, ALT, GGT, TSH, T-Testosteron, S-Testosteron ve 17-OHP açısından benzerdi.

Tüm hastalar obez (BKİ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) ve obez olmayan hastalar olarak gruplandırıldığında, metabolik sendrom varlığı obez hastalarda anlamlı oranda fazla görüldü ( $p < 0.001$ ), ancak dört fenotip grup metabolik sendrom varlığı açısından benzerdi ( $p = 0.55$ ).

NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS prevalansı fenotip A'da %30.3, fenotip B'de %24.1, fenotip C'de %15.4 ve fenotip D'de %36 idi. MetS bileşenleri de dört PKOS fenotipi arasında karşılaştırıldı. A–D fenotiplerinde BÇ  $> 88$  cm prevalansı sırasıyla %83.7, %69.3, %50.05 ve %44.4 idi, gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p = 0.254$ ). TG  $\geq 150$  mg/dL prevalansı

A–D fenotiplerinde sırasıyla %15.96, %17, %18.2 ve %21.74 idi, gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p=0.558$ ). HDL <50 mg/dL prevalansı A–D fenotiplerinde benzerdi ( $p=0.53$ ), sırasıyla %52.59, %46.2, %18.2 ve %43.48. A–D fenotiplerinde açlık kan şekeri >100 mg/dL prevalansı sırasıyla %24.1, %10.2, %16.68 ve %16.67 idi, gruplar arasında fark gözlenmedi ( $p=0.34$ ).

**Tablo 2.** Metabolik Profil ve PKOS Fenotipi

	A Fenotipi (n=33) Medyan (25-75%)	B Fenotipi (n=29) Medyan (25-75%)	C Fenotipi (n=13) Medyan (25-75%)	D Fenotipi (n=25) Medyan (25-75%)	P
<b>Açlık Kan Şekeri (mg/dL)</b>	93 (85.5-99.5)	90 (84.5-94)	92.5 (83.3-98.8)	90.5 (86-94.8)	0.33
<b>Açlık İnsülini (IU/mL)</b>	19 (12.6-24.9)	12.9 (9.2-18.5)	10.6 (7.8-20.1)	14.3 (7.9-26.7)	0.4
<b>HOMA-IR</b>	4.2 (2.9-5.7)	2.7 (2-4.1)	2.2 (1.6-4.8)	3.3 (1.7-5.8)	0.12
<b>HbA1c %</b>	5.3 (5.2-5.7)	5.3 (5.1-5.6)	5.3 (5.0-5.5)	5.5 (5.3-5.7)	0.22
<b>T-Kolesterol (mg/dL)</b>	169 (148-194)	168 (145-204.5)	165 (148-197)	158 (153-188)	0.61
<b>HDL (mg/dL)</b>	46 (42-56)	51 (42.3-63.8)	59 (51-67)	51 (42-64)	0.53
<b>LDL (mg/dL)</b>	93 (76-119)	97 (79.3-117.3)	94 (74-109)	92 (75-99)	0.89
<b>TG (mg/dL)</b>	100 (69-129)	111 (72.5-140.5)	118 (62-132)	81 (65-145)	0.56
<b>AST (U/L)</b>	17.5(15-21.8)	18 (14.3-27.8)	17 (14.5-19.5)	17 (14.8-20.3)	0.96
<b>ALT (U/L)</b>	17 (12.5-27.5)	16 (12-28.5)	18 (11-30)	17.5 (10.3-21)	0.75
<b>GGT (U/L)</b>	16.5 (11.8-21.8)	12 (11-23)	13 (11-19)	15 (12-20.8)	0.14
<b>TSH (mIU/L)</b>	1.9 (1.5-2.8)	2.4 (1.9-2.8)	2.3 (1.9-3.5)	2.5 (1.3-3.3)	0.34
<b>DHEA-S (µg/dL)</b>	355.2 (266.2-526.4)	307 (220.8-444.3)	246.7 (202.2-339.6)	323.5(203.0-406.1)	0.34
<b>T-Testosteron (ng/dL)</b>	45.3 (35.4-70)	40.2 (26.4-63.2)	43 (29.8-57.9)	48.5 (40.2-55.7)	0.82
<b>S-Testosteron (ng/dL)</b>	2.8 (1.2-3.7)	2.5 (1.6-5.4)	1.8 (0.6-2.3)	1.2 (0.7-2.3)	0.18
<b>LH/FSH</b>	1.2 (0.8-2.4)	1 (0.9-1.9)	2.7 (2.2-2.9)	2 (1.2-2.8)	0.27
<b>17-OHP (ng/mL)</b>	1.5 (1.1-2.1)	2 (0.8-2.7)	1.5 (1.3-1.6)	1.4 (1.1-1.7)	0.82

HOMA-IR, homeostatik model değerlendirme – insülin direnci; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TG, trigliseritler; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transferase; TSH, tiroid uyarıcı hormon; DHEA-S, dehidroepiandrosteron sülfat; T-, Toplam; S-, Serbest; 17-OHP, 17a-hidroxyprogesterone

Fenotip A'da obezite insidansı ( $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) daha yüksek olmasına rağmen (A: %45.1; B: %27.2; C: %28.5; D: %28), gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P > 0.591$ ). Aynı şekilde,  $HOMA-IR > 2.5$  olan hasta sayısı fenotip A'da daha yüksek olmasına rağmen (A: %82.9; B: %59.2; C: %50.1; D: %52), fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P > 0.094$ ). LH/FSH oranı dört fenotip grubu arasında farklılık göstermezken, tüm hastaların obezite açısından değerlendirildiği analizde, obezite varlığında LH/FSH oranının anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p=0.011$ ). Hiperandrojen fenotiplerin (A, B ve C), D fenotipi ile kıyaslandığı analizlerde, anlamlı fark sadece HbA1c değerinde görüldü, medyan ve IQ'ları sırasıyla (5.3 (5.12-5.57) ve 5.5 (5.3-5.73,  $p=0.047$ ) idi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda en çok görülen A fenotipi iken (%33), onu B (%29), D (%25) ve C (%13) takip etmektedir. Hastaların etnik kökenine bakılmaksızın yapılan bir derlemede, en yaygın fenotipin A olduğu bildirilmiştir (Krentowska ve Kowalska, 2022).

Çalışmamızda dört fenotip grupları arasında metabolik ve hormon parametreleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Yakın tarihte yapılan bir literatür analizi, yapılan çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğunu öne sürmüştür (Krentowska ve Kowalska, 2022). Bazı çalışmalar hastalar arasında metabolik parametreler açısından hiçbir farklılık gözlemlenirken, diğer çalışmalar hiperandrojenik fenotiplere sahip PKOS hastalarının normoandrojenik fenotipe göre daha yüksek metabolik risk altında olduğu göstermiştir. Ayrıca, hiperandrojenik, oligo/anovulasyon görülen iki fenotip arasında da önemli farklılıklar gözlenirken ve bazı kanıtlar A fenotipinin daha fazla risk taşıdığına işaret etmiştir.

PKOS gelişimindeki birincil faktörlerden biri, sendromun hem üreme hem de metabolik özelliklerini etkileyen ve artan vücut ağırlığı ile yakından ilişkili olan insülin direnci ve hiperinsülinemidir (Diamanti-Kandarakis, Evanthia ve Dunaif, 2012). İnsülin direnci ve obezite (özellikle santral obezite) androjen üretimini ve salgılanmasını çoklu mekanizmalarla etkiler. Bu nedenle, hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezitenin PKOS'un metabolik özellikleri üzerindeki etkileri bir bütün olarak incelenmelidir. Çalışmamızda obez hastalarda metabolik sendromun anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüş, ancak fenotipler arasında anlamlı fark görülememiştir. Bu durum, hasta sayısının az oluşu ve gruplar arasındaki dağılımın homojen olmayışı ile ilişkilendirilebilir.

Artan androjen konsantrasyonları, birkaç farklı yolla visceral obeziteye neden olur. Testosteronun lipolizi inhibe ettiği ve yağ dokusunda lipogenezi desteklediği, böylece visceral yağ birikimine yol açtığı gösterilmiştir (Rosenfield, Robert ve Ehrmann, 2016). Ek olarak, hiperandrojenizm adiposit hipertrofini neden olur ve subkutan yağ dokusunun farklılaşmasını inhibe eder, bu da inflamasyon süreçlerine duyarlılığın artmasına, apoptoz ve fibrozun yanı sıra serbest yağ asitlerinin artan salınımına neden olur (Blouin vd., 2010; Echiburú vd., 2018). Normal kilolu PKOS hastalarının, benzer BKİ'ye sahip sağlıklı kadınlara göre, androjenler ve insülin direnci ile korele (Dumesic vd., 2016) visceral obezite gösterme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Jena D vd., 2018). Bu durum adipoz doku fonksiyonundaki değişikliklerin bu faktörlere bağlı olduğunu doğrulamaktadır. İnsülin direncinin, özellikle genetik olarak yatkın kadınlarda, zayıf hastalarda bile mevcut olan PKOS'un yapısal bir özelliği olduğuna inanılmaktadır (Diamanti-Kandarakis vd., 2012; Stepto vd., 2013). Hiperinsülinemi

ayrıca, hiperandrojeneminin etkilerini daha da kötüleştiren, SHBG'nin hepatik üretiminin azalmasıyla da ilişkilidir (Zeng, Xie, Liu, Long ve Mo, 2020).

PKOS'lu kadınlar, insülin direnci ve BMI açısından eşleşen, ancak bel-kalça oranı açısından farklılık gösteren sağlıklı kadınlara kıyasla bile daha fazla aterojenik lipoprotein paterni sunarken, androjen konsantrasyonları ile çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin ve küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoproteinlerin seviyeleri arasında önemli korelasyonlar gözlemlendi (Phelan vd., 2010). Zayıf PKOS hastalarının, sağlıklı kadınlara kıyasla hiperandrojenizm ile yakından ilişkili olan daha yüksek aterojenik lipid profiline sahip olduğu da gözlemlendi (Hernández-Mijares vd., 2013).

Sözü edilen metabolik ve hormonal bozukluklar, PKOS'ta ovulasyon disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Hiperinsülineminin hipotalamik-hipofiz-over eksenini etkilediği ve LH/FSH oranının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Wang, Wu, Guo ve Li, 2019). Ayrıca over teka hücrelerinin LH'ye duyarlılığını artırarak androjen sentezinin artmasına neden olurken, azalmış FSH konsantrasyonları bozulmuş folikülogenez ve anovulasyon ile ilişkilidir (Wang vd., 2019). Çalışmamızda, obez hastalarda LH/FSH oranının anlamlı oranda yüksek olduğu görülürken, fenotipler arasında LH/FSH oranı açısından farklılık gözlenmemiştir. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşu ile açıklanabilir.

Bu gözlemler, hiperandrojenik PKOS fenotipleri olan hastaların visceral obezite, insülin direnci ve bunların metabolik sonuçları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Bunun yanında, hiperinsülinemi ve over disfonksiyonu arasındaki ilişki nedeniyle hem hiperandrojenizm hem de oligo/anovulasyon ile tanımlanan fenotipleri olan PKOS hastalarının diğer PKOS hastalarına kıyasla daha olumsuz metabolik profil göstermesi beklenir.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda normoandrojenik fenotipli PKOS hastaları sağlıklı kadınlarla benzer metabolik parametreler göstermiştir (Krentowska ve Kowalska, 2022). Normoandrojenik PKOS fenotipinin, muhtemelen hiperandrojenizmin yokluğundan dolayı en hafif üreme ve metabolik anormallikler ile karakterize olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerin olmayışı, çalışmanın bir diğer zayıf yönüdür. Son yıllarda ultrasonografik teknikteki gelişmelerle birlikte, PKOM teşhisi için 12 folikül eşiğinin çok düşük olduğu ve sağlıklı kadınların PKOS'lu olarak tanımlanmasına neden olabileceği sıklıkla öne sürülmüştür (Dewailly vd., 2014). Bu nedenle  $\geq 20$  (Teede vd., 2018) veya  $\geq 25$  folikülün eşik alınması (Dewailly vd., 2014) önerilmiştir.

Her ne kadar, hasta sayısının az oluşu ve sağlıklı kontrollerin dahil edilmeyişi nedeniyle çalışmamızda gösterememiş olsak da literatür analizinde etnik kökene bakılmaksızın, hiperandrojenizm ile ilişkili fenotipleri olan hastaların normoandrojenik fenotiplerden daha yüksek metabolik risk altında olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, normoandrojenik fenotipli hastalar daha hafif metabolik profil gösterebilirler de sağlıklı kadınlardan da önemli ölçüde farklıdır. PKOS'taki metabolik anormallikler, hiperandrojenizm, insülin direnci ve viseral obezitenin ortak etkileri ile ilişkilidir.

Çalışmamız, hasta sayısının azlığı ve sağlıklı kontrollerin eksikliğinin yanında analizin retrospektif doğasıyla da sınırlıdır. Literatürde sözü geçen dört fenotip grupları arasındaki farklılıkları doğrulamak için ayrıntılı PKOS fenotipik verileri ve uzun takip süreleri olan büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Anagnostis, P, Tarlatzis, B. C. ve Kauffman, R. P. (2018). Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*, 86, 33–43.
- Barber, Thomas M., John, A. H. Wass, Mark I. McCarthy ve Stephen Franks. (2007). Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 66 (4), 513–517. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2007.02764.X>.
- Blouin Karine, Mélanie Nadeau, Martin Perreault, Alain Veilleux, Renée Drolet, Picard Marceau, ...André Tchernof. (2010). Effects of Androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. *Clinical Endocrinology*, 72 (2), 176–188. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2009.03645.X>.
- Dewailly Didier, Marla E Lujan, Enrico Carmina, Marcelle I Cedars, Joop Laven, Robert J Norman, ...F Escobar-Morreale. (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society pcom in the general population pcom in particular situations polycystic ovaries as an indicator of ill health is there any evidence in healthy women that pcom confers risk of ill health? Does PCOM in PCOS confer any extra health risk? Defining PCOM in 2013: Which guidelines? Guidelines for clinical practice guidelines for research conclusions. *Human Reproduction Update*, 20 (3), 334–352. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>.
- Diamanti-Kandarakis, E. ve Andrea D. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endoc Rev.*, 33 (6), 981–1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>.
- Dumesic, Daniel A., Alin L. Akopians, Vanessa K. Madrigal, Emmanuel Ramirez, Daniel J. Margolis, Manoj K. Sarma, ...Chazenbalk GD. (2016). Hyperandrogenism Accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101 (11), 4178–4188. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2586>.
- Echiburú Bárbara, Francisco Pérez-Bravo, José E. Galgani, Daniel Sandoval, Carolina Saldías, Nicolás Crisosto, ...Teresa Sir-Petermann. (2018). Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 130 (February), 15–21. <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2017.12.009>.
- Fauser, Bart C.J.M., Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, ...Lobo (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19 (1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH098>.



- 
- Hernández-Mijares, A., Bañuls, C., Gómez-Balaguer, M., Bergoglio, M., Víctor, V. M. ve Rocha, M. (2013). Influence of obesity on atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, 43 (6), 549–556. <https://doi.org/10.1111/EJC.12080>.
- Jena, D., Choudhury, A. K., Mangaraj, S., Singh, M., Mohanty, B. K. ve Baliar\_sinha, A. K. (2018). Study of Visceral and subcutaneous abdominal fat thick\_ness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endo\_crinol Metab.*, 22 (3), 321–327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6063187/pdf/IJEM-22-321.pdf>.
- Krentowska, A. ve Kowalska, I. (2022). Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38 (1). <https://doi.org/10.1002/DMRR.3464>.
- Lookingbill, D. P., Egan, N., Santen, R. J. ve Demers, L. M. (1988). Correlation of serum 3 $\alpha$ -androstane diol glucuronide with acne and chest hair density in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67 (5), 986–991. <https://doi.org/10.1210/JCEM-67-5-986>.
- Ludwig, E. (1977). Classification of the Types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology*, 97 (3), 247–54. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.1977.TB15179.X>.
- Phelan, N., A. O'Connor, T. Kyaw-Tun, N. Correia, G. Boran, H. M. Roche ve James Gibney. (2010). Lipoprotein subclass patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with equally insulin-resistant women without PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (8), 3933–39. <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2444>.
- Rosenfield, Robert L. ve David A. Ehrmann. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (pcos): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.*, 37 (5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>.
- Stepo Nigel, K., Samantha Cassar, Anju E. Joham, Samantha K. Hutchison, Cheryce L. Harrison, Rebecca F. Goldstein ve Helena J. Teede. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic clamp. *Human Reproduction*, 28 (3), 777–784. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES463>.
- Teede Helena J, Marie L Misso, Michael F Costello, Anuja Dokras, Joop Laven, Lisa Moran, ...Robert J Norman. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 33 (9), 1602–1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
- Wang, J. D., Wu, H. Guo ve Li, M. (2019). Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*, 236, 116940.
- Zawadzki, J. K. (1992). Diagnostic Criteria for polycystic ovary syndrome (a Rational Approach). *Polycystic Ovary Syndrome*, 377–384. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10025339338/>.
- Zeng X, Xie Y-J, Liu Y-T, Long S-L ve Mo Z-C. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta* | 10.1016/j.Cca.2019.11.003.” *Clin Chim Acta*, 502, 214–221.