

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ ve KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Barış Önder PAMUK

Ankara, 2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI



**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ ve KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Barış Önder PAMUK

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Nilgün GÜVENER DEMİRAĞ

Ankara, 2006

TEŞEKKÜR

Tüm üst ihtisas eğitimim boyunca, bana yardımlarını esirgemeyen, beni her konuda destekleyip, gözeten Sayın Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ ve Sayın Doç. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü'ye, ayrıca bana bu bilimsel ortamı ve imkanları sağladığı için Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana destek olan eşime ve varlığıyla bizi mutlu kılan oğluma en içten sevgilerimle.

Dr.Barış Önder PAMUK

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri ve Karotis İntima Media Kalınlığı

Nitrik oksit sentazın endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'in artmış plazma konsantrasyonları, kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromu hastalarında plazma asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

PKOS olan 35 hasta ve yaş, vücut kitle indeksi olarak eşleştirilmiş 31 kontrol çalışmaya alınmıştır. PKOS, Rotterdam kriterlerine göre tanımlanmıştır. Follikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), serbest testosteron ve total testosteron düzeyleri ölçüldü. Serum insülin ve plazma glukoz düzeyleri oral glukoz tolerans testi öncesinde, bazal düzeyleriyle ölçüldü. İnsülin direnci, 'homeostasis model assesment' (HOMA IR) formülüyle değerlendirildi. Aynı zamanda, total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL K), trigliserid (TG), homosistein, fibrinojen, C reaktif protein (CRP) serum konsantrasyonları belirlendi. Plazma ADMA düzeyleri ölçüldü. Ana karotid arter intima media kalınlığı (İMK), değerlendirmesi ultrasonografik olarak yapıldı.

Androjen düzeyleri, TG, homosistein, insülin düzeyleri ve HOMA IR PKOS grubunda daha yüksek düzeylere sahipti ($p>0.05$). İki grup arasında, ADMA düzeyleri ve İMK'nda anlamlı farklılık yoktu. Aynı zamanda AKŞ, TK, HDL K, LDL K, fibrinojen ve CRP düzeylerinde de iki grup arasında farklılık yoktu. İMK; DHEAS ile anlamlı korelasyon gösteriyordu ancak ADMA ile ilişkisi saptanmadı.

Bilgilerimize göre, bu çalışma PKOS hastalarında ADMA düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçları, ADMA düzeyleri ve İMK'nın PKOS hastalarında, sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, asimetrik dimetilarjinin, subklinik ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Asymmetric Dimethylarginine Levels and Carotid Intima Media Thickness in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Increased plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, has been associated with cardiovascular risk factors. The aim of this study was evaluate plasma ADMA levels and subclinical atherosclerosis in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy controls.

Thirty-five patients with PCOS and age, body mass index (BMI) matched thirty-one healthy subjects were included in the study. PCOS was defined according to Rotterdam criterion. Serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone sulfat (DHEAS), free testosterone and total testosterone were measured. Serum insulin and plasma glucose levels measured at baseline before the oral glucose tolerance test. Insulin resistance was evaluated by homeostasis model assesment (HOMA IR). Also serum concentrations of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL C), triglycerides (TG), homocysteine, fibrinogen, C reactive protein(CRP) were determined. Plasma ADMA levels were measured. Intima media thickness (IMT) assessment of the common carotid artery (CCA) were performed ultrasonographically.

The PCOS group had higher levels of androgens, TG, homocysteine, insulin, and HOMA IR. ($p < 0.05$). There were no significant differences in ADMA levels and IMT between two groups. Also FPG, TC, HDL C, LDL C, fibrinogen and CRP levels were not different among the groups ($p > 0.05$). IMT was significantly correlated with DHEAS but no association was determined with ADMA.

To our knowledge, this is the first study that assessed ADMA levels in patients with PCOS. The results of the study showed that ADMA levels and IMT were not different in PCOS patients from healthy controls.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, asymmetric dimethylarginine, subclinical atherosclerosis, carotid intima media thickness

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce özet	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini	viii
Şekiller dizini	x
Tablolar dizini	xi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1.Giriş	2
2.2.Polikistik Over Sendromunun Tanısı	2
2.3.Polikistik Over Sendromunun Epidemiyolojisi	4
2.4.Polikistik Over Sendromu Semptom ve Bulguları	6
2.4.1Menstrüel düzensizlik	6
2.4.2.Hiperandrojenizm	6
2.4.2.1.Hirsutizm	6
2.4.2.2.Androjenik alopesi	7
2.4.2.3.Akne	7
2.4.3.Akantozis nigrikans	8
2.4.4.Obezite	8
2.4.5.Polikistik over ultrasonografi kriterleri	10
2.5.Polikistik Over Sendromu Patogenezi	10
2.6.PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	12
2.6.1.Biyokimyasal belirleyiciler	12
2.6.1.1.İnsülin direnci	12
2.6.1.2.Hiperandrojenemi	12
2.6.1.3.Dislipidemi	13
2.6.1.4.Proinflamatuvar ve aterojenik göstergeler	13
2.6.2.Klinik belirleyiciler	14
2.6.2.1.Obezite	14

2.6.2.2.Hipertansiyon	14
2.6.3.PKOS'nun kardiyovasküler epidemiyolojisi	14
2.6.4.PKOS ve subklinik kardiyovasküler hastalık	15
2.6.4.1.Fonksiyonel çalışmalar	15
2.6.4.2.Morfolojik çalışmalar	16
2.7.Karotis İntima Media Kalınlığı	17
2.7.1.Ölçüm nerden ve nasıl yapılmalı?	17
2.7.2.İntima media kalınlığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki	20
2.8.Asimetrik Dimetilarjinin	21
2.8.1.Asimetrik dimetilarjinin metabolizması	22
2.8.2.Asimetrik dimetilarjinin ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	24
3. Hastalar ve Yöntemler	27
4. Bulgular	30
5. Tartışma	33
6. Sonuçlar	38
7. Kaynaklar	39

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ADMA:	Asimetrik dimetilarjinin N ^G , N ^G -dimetil-L-arjinin
AKA:	Ana karotis arter
ASRM:	Amerikan Üreme Tıp Birliği
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP:	C-reaktif protein
CYP-21:	Sitokrom p450c21
DDAH:	Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM:	Diabetes mellitus
ESHRE:	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Birliği
ET-1:	Endotelin-1
FSH:	Folikül stimulan hormon
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL-K:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HT:	Hipertansiyon
İKA:	İnternal karotis arter
İMK:	İntima media kalınlığı
IVRT:	İzovolumetrik gevşeme zamanı
İRS:	İnsülin direnci sendromu
KAH:	Koroner arter hastalığı
KİMK:	Karotis intima-media kalınlığı
KV:	Kardiyovasküler
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K:	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LH:	Luteinizan hormon
L-NMMA:	N ^G -monometil-L-arjinin
Mİ:	Miyokard infarktüsü
NCEP:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz

OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PAI-1:	Plazminojen aktivator inhibitör tip-1
PKOS:	Polikistik over sendromu
PRMT:	Protein-arjinin metiltransferaz
PWV:	Nabız dalga hızı
SHBG:	Seks hormon bağlayıcı proteinin
SKB:	Sistolik kan basıncı
SMDA:	Simetrik dimetilarjinin N ^G , N ^G -dimetil-L-arjinin
TG:	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
VKİ:	Vücut kitle indeksi
USG:	Ultrasonografi

SEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutizm skorlama sistemi	9
Şekil 2. Hipotalamus-hipofiz-over aksı ve insülinin rolü	11
Şekil 3. Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü	19
Şekil 4. Uzak duvar ana karotis arter intima media kalınlığı ölçümü	19
Şekil 5. L-arjinin ve endojen metilarjininler L-NMMA, ADMA ve SDMA'in yapısı	21
Şekil 6. Arjinin metile formlarının sentezi	23
Şekil 7. ADMA ile ilişkili biyokimyasal yolakların şematik görünümü	24

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. PKOS tanısı için önerilen tanı kriterleri	5
Tablo 2. ADMA artışının gösterildiği patofizyolojik durumlar	25
Tablo 3. PKOS ve kontrol grubunun klinik ve hormonal karakteristik özellikleri	30
Tablo 4. PKOS ve kontrol grubunda metabolik ve biyokimyasal parametreler	31
Tablo 5. PKOS ve kontrol grubunda KİMK ve plazma ADMA düzeyleri	31

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, doğurganlık çağındaki kadınların %10'unda görülen bir hastalıktır. Bu yaş grubundaki kadınlarda en sık rastlanan endokrinopatidir (1;2).

Yapılmış olan çalışmalar, PKOS'nun artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle birlikteliğini ortaya koymuştur (3). PKOS olan hastalarda dislipidemi (4;5), hipertansiyon (6-8) ve diabetes mellitus (DM) (9;10) görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), nitrik oksit (NO) sentazın endojen kompetitif inhibitörüdür. Kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi patolojik durumlarda bulunduğu konsantrasyonlarda, vasküler NO üretimini inhibe etmekte, arteriyel yolla verildiğinde ise arteriyel vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (11). 1992'de Vallance ve arkadaşlarının, ADMA'nın NO sentazın endojen inhibitörü olduğunu tanımlaması sonrasında, ADMA dolaşım konsantrasyonunun hiperkolesterolemi (11), ateroskleroz (12), hipertansiyon (13), DM (14) ve diğer kardiyovasküler (KV), metabolik hastalıklarda artmış olduğu gösterilmiştir. ADMA'nın kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir gösterge olduğu belirlenmiştir (12;15).

Ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü, aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmede kullanılan kolay uygulanabilir ve güvenilir bir methoddur. Karotis arter intima media kalınlığındaki artış inme ve miyokard infarktüsü gibi KV olayları öngörmekte, artmış KV riski belirlemede kullanılmaktadır (16;17). Obezite (18;19), insülin direnci (20;21) gibi birçok metabolik anormallik KİMK artışı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; PKOS hastalarında, kardiyovasküler morbidite, mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen ADMA düzeylerini ve erken ateroskleroz göstergesi olan KİMK değişkenlerini değerlendirmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Giriş

PKOS ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından 1935’de tanımlanmış (22), tanımlanmasından bugüne kadar da üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olmuş ve oligo-ovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olarak kalmıştır (1;23). Temel özellikleri androjen fazlalığı, ovulatuvar fonksiyon bozukluğu ve/veya polikistik over morfolojisinin bulunması olmakla birlikte semptomatolojisinde büyük değişkenlikler gösterebilen heterojen bir hastalıktır. Klinik olarak ortaya çıkışında infertiliteyle, oligomenore-amenoreyle, androjen fazlalığı semptomlarıyla ve obeziteyle birlikteliği saptanabilir (1). PKOS olan kadınlarda sadece üreme fonksiyonlarında değil, metabolik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde de önemli etkilenmeler olmakta ve bunlar yaşam boyu devam etmektedir (3).

2.2.Polikistik Over Sendromunun Tanısı

Stein ve Leventhal’in PKOS’nu tanımlamasından bugüne kadar, heterojen bir bozukluk olan PKOS’nun tanısı tartışmalı bir konu olarak kalmıştır. İlk olarak sunumu yapılan, bilateral polikistik overi ve oligo-amenoresi bulunan yedi hastanın dört tanesinde obezite, beş tanesinde hirsutismus ve bir tanesinde akneiform lezyonlar rapor edilmişti (22). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS’nun görece olarak tekdüze olan karakteristiğinin androjen fazlalığı olduğu gösterilmiştir (24). Hiperandrojenizm yükselmiş androjen düzeylerinin laboratuvar analiziyle gösterilmesi veya klinik muayene ile, özellikle hirsutismus varlığıyla saptanabilir. Tanıda temel olarak kabul gören diğer iki özellik;

- i-Ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, hastaların %80-100’ünde görülür,
- ii-Polikistik over morfolojisi; ultrasonografi ile tespit edilir ve hastaların %70-95’inde saptanır.

PKOS tanısı, bir dışlama tanısıdır. Diğer androjen fazlalığı ve ovulatuvar bozuklukların tanı için dışlanması gerekir. Bu durumlar; 21-hidroksilaz eksikliği ile birlikte olan, sitokrom p450c21 (CYP-21) geninde mutasyon ya da eksikliğe bağlı olarak gelişen ve otozomal resesif kalıtılan, hirsutizmi olan kadınların etnik kökene bağlı olarak %1-10’unu etkileyen klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi; hiperandrojenik

özellikleri ile birlikte Cushing sendromu ile sonuçlanan adrenokortikal karsinomlar ve Cushing hastalığı (< %1'den az bir kısmı oluşturur); over ve adrenal kökenli androjen sekrete eden neoplazmlar (1:300-1:1000 hiperandrojenizmi olan kadında görülür); egzojen anabolik ilaç alımını içerir. Tartışmalı olmakla birlikte birçok araştırmacı, hiperandrojenik insülin rezistan akantozis nigrikans (HAIRAN) sendromunu da PKOS olan birçok hastadan çok daha yüksek derecede hiperinsülinizm ve insülin direncine sahip olmaları, lipodistrofi gibi belirleyici özellikleri olması nedeniyle dışlamaktadır (25). Tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi gibi ovulatuvar fonksiyon bozukluğuna neden olan hastalıklar ve polikistik over morfolojisine neden olabilen hipotalamik amenore gibi hastalıklar da dışlanmaktadır (26).

PKOS ile birlikteliği gösterilmiş olan diğer durumlar, obezite (bölgesel olarak %30-60 oranında görülür) (27;28), insülin direnci ve hiperinsülinizm (%50-70), (10;29), LH / FSH oranının > 2 veya > 3 olmasıdır (30-50), (30;31). Bununla birlikte bu özellikler PKOS dışında çok yaygın olarak görülmeleri (obezite ve insülin direnci v.b.), rutin laboratuvar değerlendirilmelerinde hastaların büyük çoğunluğunda gözlenmemeleri nedeniyle genellikle önerilen tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadırlar (25).

Bugüne kadar iki major kriter PKOS tanısı için önerilmiştir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD)) sponsorluğunda 1990 yılında (32) ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Birliği (ESHRE), Amerikan Üreme Tıp Birliği (ASRM) sponsorluğunda 2003 yılında (3) uzlaşma grupları kriterlerini önermişler, bunlar ve bunların modifikasyonları tanı için kullanılmıştır (Tablo 1). Polikistik over morfolojisinin üzerine vurgu yapılmayarak, tanısız bir kriter olarak değerlendirilmediği NIH, 1990 (32) ardından Rotterdam'da 2003'te düzenlenen uzmanlar konferansında uzlaşmaya varılan tanı kriterlerinde polikistik over morfolojine önemli bir yer verilmiştir (3). Bu önerilen yeni tanı kriterleri ile NIH,1990 (32) kriterleri yok sayılıp ortadan kaldırılmamış, PKOS tanı kriterleri genişletilmiştir. Bununla birlikte PKOS olarak kabul edilen, aşağıda belirtilen yeni fenotipler eklenmiştir (3),

- i. Androjen fazlalığı olmadığı halde, polikistik overi ve ovulatuvar bozukluğu olan hastalar,
- ii. Ovulatuvar bozukluk bulgusu olmadığı halde, polikistik overi ve hiperandrojenizm kliniği ve/ veya biyokimyasal bulguları olan hastalar.

2.3.Polikistik Over Sendromu Epidemiyolojisi

PKOS'nun prevalansı, hastalığın tanısında kullanılan kriterlere bağılı olarak değişmekte olup, değişik populasyonlarda saptanmıştır. 277 kadının dahil edildiği bir çalışmada, NIH, 1990 kriterlerine göre PKOS prevalansı %4 olarak belirlenmiş ve beyazlar ile siyahlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (33). Bunu takip eden daha geniş bir çalışmada, 18-45 yaşları arasında 400 birbirini izleyen kadında (223 siyah, 177 beyaz) PKOS prevalansı %6.6 olarak saptanılmış ve beyazlar ile siyahlar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (1).

192 Yunan kökenli kadının 1990 NIH kriterlerine göre değerlendirildiği çalışmada PKOS prevalansı, %6.8 olarak saptanmıştır (34). İspanya'da yapılan bir diğer çalışmada da %6.5 gibi benzer prevalans saptanmıştır (35). Oxford niversitesinde yapılan bir çalışmada ise, 230 gönüllünün katılmasıyla prevalans NIH 1990 kriterlerine göre %8 olarak saptanmıştır (36).

Yapılan alışmalarda NIH, 1990 kriterleri esas alındığında üreme çağındaki kadınlarda PKOS, %6.5-8 arasında saptanmaktadır. Rotterdam 2003 gibi daha geniş tanı kriterlerinin kullanıldığı prevalans çalışmaları ise henüz yeterli değildir. Michelmore ve arkadaşlarının, ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisine ek olarak menstrüel düzensizlik, akne, hirsutizm, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin $> 25\text{kg/m}^2$ olması, artmış serum testosteron düzeyleri ve artmış luteinizan hormon (LH) ($>10\text{ IU/L}$) düzeylerini kriter olarak aldığı daha geniş bir tanımlamayla 224 hastanın %26'sında PKOS saptanırken, NIH, 1990 kriterlerine göre %8 olarak saptanılmıştır (36).

Tablo 1. PKOS tanısı için önerilen tanı kriterleri

NIH, 1990 (32)

Aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığı:

- Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- Oligo-ovulasyon
- İlişkili hastalıkların dışlanması

Homburg, 2002 (37)

Aşağıdakilerden bir veya fazlasının bulunduğu durumda overler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

- Menstrüel bozukluk
- Hirsutizm
- Akne
- Anovulatuvar infertilite

Eğer USG polikistik over morfolojisinde ise, PKOS tanısı konulur. Eğer USG polikistik over morfolojisinde değilse, ek biyokimyasal testler yapılır ve aşağıdakilerden biri bulunur ise ilişkili diğer durumların dışlanması ile tanı konur.

- Testosteron düzeylerinde yükselme
- Androjen indeksinde yükselme
- LH düzeylerinde yükselme
- Subnormal glukoz: insülin oranı (<4.5)

ESHRE / ASRM(Rotterdam), 2003 (3)

İlişkili olan hastalıkların dışlanması, aşağıdaki iki kriterin varlığı

- Oligo ve/veya anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
- Polikistik overler

Modifiye NIH kriterleri (38)

Aşağıdakilerin tümünün varlığı

- Androjen fazlalığı (Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)
- Over fonksiyon bozukluğu (Oligo/anovulasyon ve/ veya polikistik over morfolojisi)
- Diğer androjen fazlalığı ve ovulatuvar bozuklukların dışlanması

2.4.PKOS Semptom ve Bulguları

2.4.1.Menstrüel düzensizlik

Jinekolojik sunumun en sık nedeni, tipik olarak oligomenore-amenore olarak görülen menstrüel düzensizliktir. Bu genellikle, düzensiz ve yetersiz ovulasyon ile birliktelik ve doğurganlıkta azalma ile karakterizedir. Tipik semptomatik bir kadında menarş normal zamanda gerçekleşir ya da gecikir. Başlangıçtaki sikluslar düzensizdir ve daha sonra hastada araya giren yüksek stres dönemleri ile veya ağırlık artışıyla ortaya çıkan amenore periyotları görülür. Oral kontraseptif ilaç kullanımı, bu anormalliği maskeler ve düzenli uterin kanamaları sağlar. Oral kontraseptif ilacın kesilmesi ise oligo-amenore ile sonuçlanır. Bazı zamanlar düzensizlik daha da artar ve çok aşırı kanamalar meydana gelir. Bu epizotlar, aşırı ve karşılıksız östrojen sekresyonuyla birlikte olan anovuluar sikluslar ile ilişkilidir. Bu ise endometriyal hiperplazi gelişim riskini beraberinde getirir. PKOS'na bağlı amenorede, tipik olarak epizodik yükselme gösteren luteinizan hormon (LH) düzeyleri görülmesine karşılık follikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri düşük ya da normal düzeydedir. Serum prolaktin düzeyleri ılımlı derecede yükselebilir, serum östrodiol düzeyleri normal sınırlar içerisindedir. Progesteron düzeyleri ise ovulasyon ve anovulasyon dönemlerinde tipik değişiklikler gösterir (39).

2.4.2.Hiperandrojenizm

Üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan endokrinopati olup, bu yaş grubundaki kadınların %5-10'unda görülür (40). Hiperandrojenizm, ortak fenotipik özelliklere sahip bir grup heterojen hastalığı kapsar. En sık görülen hiperandrojenik bozukluk PKOS olup, androjen fazlalılığı olan kadınlardaki prevalansı %80-85 civarındadır (41). Hiperandrojenizm, genellikle hirsutismus, akne, androjenik alopesiyle birlikte gösterir. Anlamlı insülin direnci olan hastalardaysa akantozis nigrikans görülebilir. İlimli düzeyde klitoromegali görülebilir, ancak virilizasyonun diğer bulguları nadirdir (39).

2.4.2.1.Hirsutizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipindeki terminal kılların fazlalığı durumudur ve hiperandrojenizmin sık rastlanan bir bulgusudur. Populasyona ve hirsutizmi gösteren metoda göre %15 kadar kadında görüldüğü bildirilmiştir (33). Androjen fazlalığının belirlenmesinde en sık kullanılan klinik tanı kriteridir, hiperandrojenizmi olan kadınların %70-80'inde görülür (40;42). Bunun tersi olarak da, % 70-80 hirsutizmi olan kadında hiperandrojenizm görülmektedir (40;43).

Hirsutismin varlığı, genellikle Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ile belirlenmektedir. Ferriman-Gallwey bu subjektif değerlendirmeyi vücudun onbir değişik bölgesindeki (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt sırt, üst ve alt karın, kol, önkol, uyluk, alt bacak) kıllanma artışının; 0 (*terminal kılların bulunmaması durumu*) ve 4 (*yaygın terminal kıllanma artışı*) arasında derecelendirilmesi esasına göre tanımlamışlardır (44). Hatch ve arkadaşları (45), Ferriman-Gallwey tarafından değerlendirilen ve daha az androjen duyarlı olan alt bacak ve önkolun değerlendirme dışı kaldığı onbir bölgeden dokuzunun değerlendirilmeye alındığı bir skorlama sistemini önermişlerdir. Bu sistem modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması olarak da kabul edilmekte olup, skorun ≥ 6 olarak belirlenmesi hirsutizm olarak kabul edilmektedir (Şekil 1).

Hirsutizm prevalans ve yaygınlığı, özellikle ırksal farklılık göstermektedir. Koyu renk tenli PKOS olan kadınlarda, daha sık görülürken PKOS olan Japon kadınlarda daha nadir görülmektedir (46). PKOS’unda hirsutizm androjen fazlalığını, özellikle lokal dihidrotestosteron baskınlığını yansıtır. Ağırlık kaybının, hirsutizmin üzerine negatif etkisinin olduğu gösterilmiştir (47).

2.4.2.2. Androjenik alopesi

Kafa derisindeki terminal kılların ilerleyici olarak kaybı olup, erkeklerde kelliğe sık olarak birliktelik gösterir. Kadınlarda daha az sıklıkta görülmekle birlikte, PKOS olan kadınlarda sıklığı artmaktadır (48). Alopesi ile birlikte sunumun gerçekleşmesi için, kelliğe ailevi yatkınlık ve dolaşımdaki androjen düzeylerinin yüksek düzeyleri önem taşımaktadır. Bununla birlikte, androjen düzeylerinde artış olan her kadında da androjenik alopesi görülmemektedir. Yapılan bir çalışmada, 89 androjenik alopesisi olan, karışık etnik kökenli kadının polikistik over insidansı %67 olarak saptanılmış iken, kontrol grubunda bu oran daha önceki çalışmalarla tutarlı olarak %25 düzeyinde saptanılmıştır. Androjenik alopesisi olan kadınların, %21’inde hirsutizm saptanırken, kontrol grubunda %4 oranında saptanmıştır. Ayrıca androjenik alopesisi olan grupta, testosteron, androstenodion, serbest androjen indeksi kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (49).

2.4.2.3. Akne

Akne, pilosebace ünitenin sık rastlanan bir bozukluğudur. Adölesan dönemde meydana gelir ve erişkin döneme dek devam edebilir. En sık olarak yüz, boyun, göğüs, omuzlar ve sırtta görülür (50). Bu rahatsızlık yaşam kalitesini önemli derecede etkilemekte, sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır (51). PKOS olan kadınların, üçte birinde görülmektedir (48). Androjenik alopesi ve hirsutismustan farklı olarak, akne

görülen kadınlarda birincil problem sebace sekresyondaki artıştır, androjen düzeyleri genellikle artmamıştır (52).

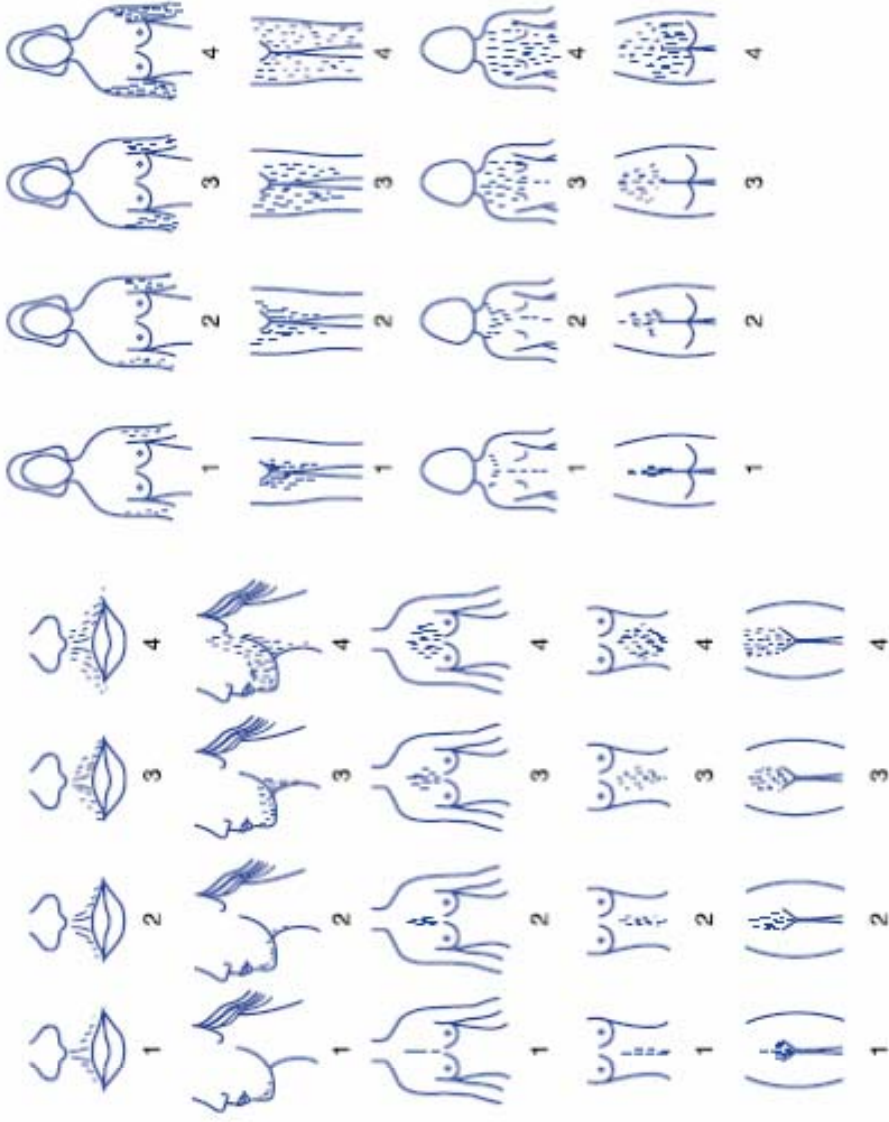
2.4.3.Akantozis nigrikans

Mukakütanöz erüpsiyondur. En sık olarak, aksilla, deri kıvrımları ve ensede görülür. Artmış pigmentasyon ve papillomatozis ile ortaya çıkar. İnsülin direnci ve kompanseuar olarak artan insülin sekresyonunun göstergesidir. PKOS olan kadınlarda %1-3 sıklıkta görülürken (48), adölesan dönemdeki PKOS olgularında daha sık görülebilmektedir (53).

2.4.4.Obezite

Geniş çalışma serilerinde, PKOS olan kadınların %35-50'sinin toplu (overweight) [vücut kitle indeksi (VKİ) > 25 kg/m²] veya obez (VKİ > 27 kg/m²) olduğu gösterilmiştir (54;55). Abdominal obezite, artmış bel / kalça oranıyla birliktelik sıktır (56). Obezite, Tip2 DM gelişimi açısından risk artışına yol açar. Obez PKOS olgularının %30'unda 'Bozulmuş Glukoz Toleransı' (BGT) bulunur ve kırklı yaşlarda %7.5 oranında aşikar diabet ortaya çıkar (57). PKOS hastalarında sıklıkla görülen santral obezite, miyokard infarktüsü riskini, yedi kat arttırır (58). Kilo kaybının menstrüel sıklık düzeninin sağlanması, ovulasyonun restorasyonu, biyokimyasal indekslerin normalleşmesi, insülin direncinin gerilemesi üzerine olan yararlı etkileri gösterilmiştir (59;60). PKOS olan obez kadınlardaki BGT ve Tip2 DM'un yüksek prevalansı nedeniyle, obez PKOS hastalarının, (VKİ>27 kg/m²) oral glukoz tolerans testiyle değerlendirilmeleri önerilmektedir (57).

PKOS ve obezite arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, serum insülin, LH, androjen, hipotalamik endorfin ve leptin düzeylerinin anovulasyonu olan toplu kadınlarda artmış olduğu gösterilmiştir. Ancak kilo kaybıyla birlikte menstruasyon düzeyinin sağlanması, LH sekresyon sıklığında, amplitüdünde ve leptin düzeylerinde değişiklik oluşturmamaktadır (59).



Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutizm skorlama sistemi. Dokuz vücut bölgesinden her biri, 0 (terminal kılların bulunmaması durumu) ve 4 (yaygın terminal kıllanma artışı) arasında derecelendirilir ve toplamı alınır. Modifiye F-G skorunda ≥ 6 hirsutizmi tanımlar.

2.4.5.Polikistik over ultrasonografi kriterleri

Polikistik overler için kabul edilen ultrasonografi kriterleri;

- i- Oniki ve daha üzerinde follikül varlığı,
- ii- Follikül çaplarının 2-9 mm boyutlarında ölçülmesi ve / veya over hacminin 10 cm^3 'ün üzerinde saptanmasıdır.

Vajinal ve abdominal ultrasonografi tanıda farklılık oluşturmamakta olup tek bir polikistik over, tanıyı desteklemek için yeterlidir. Follikülerin dağılımı ve stromal tanımlamalar tanısal kriterlere dahil edilmemiştir. Stromal ekojenite ve stromal hacimdeki artış polikistik overler için karakteristik olmakla birlikte, over hacminin ölçülmesi, stromanın ölçülmesi için klinik pratikte güvenilir bir ölçüdür. Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda, bu kriterler uygulanamaz. Değerlendirmenin yapılabileceği en iyi dönem ise, düzenli menstruasyon gören bir kadında menstrüel siklusun 3-5. günleri arasındadır (61;62).

2.5.Polikistik Over Sendromu Patogenezi

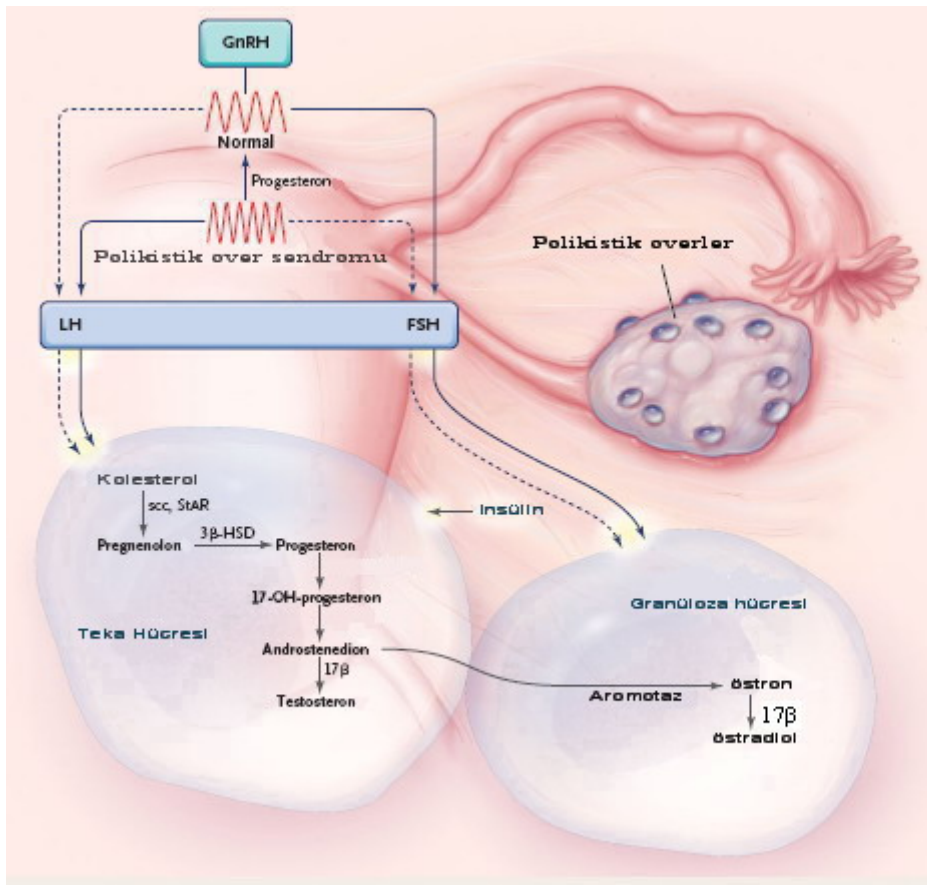
PKOS'ndaki tüm anormallikleri açıklayabilecek tek bir etiyolojik faktör bulmak mümkün değildir. LH ile uyarılmaya yanıt olarak, overin teka hücreleri androjen sentezlerler (Şekil 2). Androjen biyosentezi, sitokrom p-450c17 aracılığıyla, androstenodion oluşumu için gerekli 17- α -hidroksilaz, 17,20-liyaz aktivitesiyle gerçekleşir. Androjenik steroid daha sonra, 17- α -hidroksisteroid dehidrogenaz aracılığı ile testosterona dönüşür yada aromotaz enzimi aracılığıyla, östrona dönüşür. İn vivo ve in vitro çalışmalar göstermiştir ki, PKOS olan kadınların over teka hücreleri; androjenik prekürsörleri, testosterona dönüştürmekte normal teka hücrelerine göre daha hızlı ve verimli işlev göstermektedir (63;64).

LH teka hücrelerindeki androjen sentezini düzenlerken, FSH ise granüloza hücrelerindeki aromotaz aktivitesini, dolayısıyla androjenik öncüllerden ne kadar östrojen sentez edileceğini düzenler. Bu nedenle LH konsantrasyonu görece olarak FSH konsantrasyonunu aştığında, overlerin androjen sentez yeteneği artar (65).

Hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarısının sıklığı, gonadotrop içerisindeki LH ve FSH göreceli sentez oranını belirler (Şekil 2). Artmış uyarım sıklığı, LH α -subünitinin, FSH α -subünitine göre görece daha fazla transkripsiyonuna neden olur (66). PKOS olan kadınlarda, LH sekresyon atımı sıklığında (puls) artış görülmektedir, bu da GnRH sekresyon atımı sıklığında artma olması gerektiğini

göstermektedir (Şekil 2) (67). Progesterinlerin GnRH uyarımını, yavaşlatmalarından dolayı, PKOS olan kadınların dolaşımlarındaki düşük progesterin düzeyleri GnRH uyarılabilirliğini, hızlandırabilir, LH düzeylerini arttırabilir ve overin aşırı androjen üretimine yol açabilir (68).

İnsülin PKOS’nda hiperandrojenemi patogenezinde doğrudan ve dolaylı olarak rol oynar (Şekil 2). İnsülin teka hücresinin androjen üretimini LH ile sinerjistik olarak güçlendirir, ayrıca testosteron bağlayan anahtar protein olan seks hormon bağlayıcı proteinin (SHBG), karaciğerdeki üretimini baskılar. Böylece dolaşımdaki serbest, aktif testosteronun dolaşımdaki oranını arttırır (65).



Şekil 2. Hipotalamus-hipofiz-over aksı ve insülinin rolü (41) FSH: Follikül stimulan hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, LH: Luteinizan hormon, sec: ‘side-chain cleavage enzyme’, StAR: ‘Steroidogenic acute regulatory protein’, 3 β-HSD: 3 β-hidroksisteroid dehidrogenaz.*Düz çizgiler, kesik çizgilere göre daha yüksek düzeyde uyarıyı göstermektedir.

2.6.PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Aynı yaş grubundan, normal menstrüel siklusları olan kadınlar ile PKOS olan kadınlar karşılaştırıldığında, hipertansiyon (6;8) ve dislipideminin (4;69) dahil olduğu çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının PKOS olan kadınlarda artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PKOS, subklinik ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğunun varlığıyla ilişkilendirilmiştir (70-72). Veriler, PKOS'nun erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık için yüksek risk oluşturduğuna işaret etmektedir. PKOS'nun yüksek prevalansı hesaba katıldığında, kadınlarda erken yaşlarda görülen aterosklerotik kalp hastalıklarının önemli bir kısmının zemininde yatan bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

2.6.1.Biyokimyasal belirleyiciler

2.6.1.1.İnsülin direnci

PKOS'nun tanımlanmasından sonra yapılan çalışmalar ile hastalık patogenezi hakkında bilgiler edinilmeye çalışılmıştır. Elimizdeki son kanıtlara dayanarak, en önemli ilerlemenin, insülin direnci ve hiperinsülineminin patogenezdeki merkezi rolünün gösterilmesi olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada hem obez hem de zayıf olan PKOS'lu kadınlardaki insülin direncinin varlığı gösterilmiştir (73-76). Hiperandrojenemi ile insülin direnci arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır (77). Bunun başlıca nedeni, hiperinsülineminin overin androjen üretimini uyarıcı etkisidir (78). Bununla birlikte hiperandrojeneminde, insülin direncine katkıda bulunan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (79).

İnsülin direnci, Tip2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1(PAI-1) artışı, endotelin-1 düzeylerinin artışı, endotel fonksiyon bozukluğu gibi birçok kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormalliklerin bütünü, insülin direnci ile birlikte sendrom X, insülin direnci sendromu (IRS) veya dismetabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci ile olan ilişkisinin ışığında, PKOS'nun kadınlarda dismetabolik sendromun bir bileşeni olabileceği düşünülmektedir (80-82).

2.6.1.2.Hiperandrojenemi

Cinsiyet farklılığının, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlıkta önemli olduğu düşünülmüş; Östrojenin kardiyovasküler risk faktörleri açısından koruyucu, androjenlerin ise risk faktörlerini arttırıcı olası etkileri olabileceği varsayılmıştı. Ancak erkeklerde yapılan çalışmalarda androjenler ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır (83;84). PKOS olmayan kadınların dahil edildiği çalışmalarda da, endojen

androjen ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki bağlantı araştırılmış, androjenlerin anlamlı bir rolünün olmadığı gösterilmiştir (85).

Pre-postmenapozal kadınlarda karotis arter intima media kalınlığının (KİMK), endojen dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve testosteron konsantrasyonuyla negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (86). Erkeklerde endojen androjen azaltılması, kadınlarda testosteron uygulanmasının kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkilerinin olmadığı görülmüştür (87). Bununla birlikte dişi primatlara testosteron uygulanmasının lipid düzeylerinden bağımsız olarak aterogenezi arttırdığı gösterilmiştir (88).

2.6.1.3. Dislipidemi

Dislipidemi, PKOS'nda en sık görülen metabolik anormallik olmaya aday olup, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzunda belirlenmiş olan değerlere göre %70'lere varan oranlarda görülmektedir. Sınırdan veya yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve yüksek trigliserid (TG) düzeyleri obez ve zayıf PKOS olan kadınlarda sıklıkla görülmektedir (89-91). Düşük HDL-K düzeyleri, PKOS olan kadınların %70'ine yakınında saptanmıştır (92). Bütün bu değişiklikler insülin direnciyle yakın olarak ilişkilidir, bununla birlikte artmış androjen düzeyleri hepatik lipaz aktivitesini uyararak HDL-K düzeylerindeki düşmeye katkıda bulunabilir (93). LDL-K alt gruplarının, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (94). Küçük, yoğun LDL partikülleri, koroner arter hastalığı gelişiminde 3-7 kat artmış görece riske yol açmaktadır (95). Yapılan birçok çalışmada da PKOS olan kadınlarda bu aterojenik LDL partiküllerinin kontrol grubuna göre artmış düzeyleri gösterilmiştir (96).

2.6.1.4. Proinflamatuvar ve aterojenik göstergeler

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS olan hastalarda, fibrinolitik aktivitenin azaldığı, PAI-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (9;97). Diğer kardiyovasküler risk belirleyicileri olan C-reaktif protein (CRP) (98;99), Von Willebrand Factor (100), endotelin-1(ET-1) (71), homosistein(101), oksidatif stres belirleyicilerinin (102) düzeylerinde artma ve adiponektin düzeylerinde ise azalma (103), PKOS olan kadınlarda gösterilmiştir.

2.6.2.Klinik belirleyiciler

2.6.2.1.Obezite

PKOS olan kadınlar, yaş olarak eş kontrol gruplarına göre genellikle daha obezdirler, VKİ ve bel / kalça oranları da daha yüksektir (104). Obezite, ateroskleroz için risk faktörü olan hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi ve trombosit aktivasyonundaki artışla da ilişkilidir (105-107). Android veya santral obezite paterni, bel / kalça oranındaki artışla birliktelik gösterip anlamlı ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Ağırlık artışı, özellikle santral yağ depolanması, BGT ve Tip2 DM gelişimine katkıda bulunmaktadır (108). Kesin olarak kanıtlanmış bir hipotez olmamakla birlikte, PKOS'undaki santral obezite ve kardiyovasküler hastalıkla düşük plazma adiponektin düzeyleri ilişkili olabilir (109).

2.6.2.2.Hipertansiyon

PKOS olan kadınların yaş olarak eşleştirilmiş kontrollere göre, daha yüksek hipertansiyon insidansına sahip oldukları gösterilmiştir (110-112). Ayrıca PKOS olan hastalarda sistolik kan basıncı düzeylerinde de artış gösterilmiştir. 24 saatlik kan basıncı izleminde sistolik kan basıncı düzeylerinin VKİ, insülin sensitivitesi ve vücut yağ dağılımı için ayarlama yapılması sonrasında da PKOS olan kadınlarda kontrollere göre yüksek düzeyleri gösterilmiştir (7).

2.6.3.PKOS'nun kardiyovasküler epidemiyolojisi

Kardiyovasküler risk faktörlerinin, PKOS olan kadınlarda yaygın olmasına karşın, PKOS olan hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansında artışı gösteren kesin kanıtlar yetersizdir. Hesaplanan risk faktör profiline göre, Dahlgren ve arkadaşları histopatolojik kanıtları bulunan küçük bir hasta grubunda kontrol grubuna göre öngörülen miyokard infartüsü riskini 7.4 olarak saptamışlardır (58). Bununla birlikte İngiltere'de yapılan, 345 PKOS tanısı olan hastanın alındığı retrospektif kohort çalışmasında diabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obeziteyi içeren risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesine karşın koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalite oranlarında farklılıklar saptanmamıştır. Ancak aynı çalışmada, diabet ve serebrovasküler hastalık gelişimi açısından olasılık oranları anlamlı olarak yüksek, sırasıyla 2.3 ve 2.8 olarak saptanmıştır (110). Yapılan başka bir vaka kontrollü çalışma sonucunda 10 yıllık izlem sonucunda beyaz PKOS olan kadınlarda kardiyovasküler olay olasılık oranı 5.91 olarak saptanmıştır (104). Kesin PKOS tanı kriterlerinin kullanılmadığı, daha geniş bir çalışmada 82.439 kadından, 20-35 yaşları arasında oligo-amenore öyküsü olan kadınların (%15) 14 yıl takip

edilmesi sonrasında ölümlerle sonuçlanan ve sonuçlanmayan koroner kalp hastalığı görece riski 1.25 ve 1.67 olarak belirlenmiştir (113).

2.6.4.PKOS ve subklinik kardiyovasküler hastalık

2.6.4.1.Fonksiyonel çalışmalar

Ventriküler Fonksiyon

Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, diabetik kardiyomyopatinin erken bir göstergesidir (114), kardiyovasküler olaylar açısından artmış risk altındaki hipertansif hastalarda da tanımlanmıştır (115). Etiyolojisi, çok faktörlü olup koroner arter hastalığı, hipertansiyon, otonomik nöropati, mikroanjyopati, dislipidemi, insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (116). Özel miyokardiyal mekanizmalar, kardiyomyosit substrat metabolizması ve bioenerjetiklerinde değişme, kollajen metabolizması değişiklikleri, inflamasyon ve fibrozisi içerir (117).

Vaka kontrollü yapılan çalışmalarda, PKOS olan kadınlarda, erken sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan izovolumetrik gevşeme zamanında (IVRT) artış saptanmıştır. PKOS grubunda, plazma insülin düzeyleri ve İVRT arasında anlamlı direk ilişki bulunmuştur (118). Bu sonuç ile uyumlu olacak şekilde, bir başka çalışmada da PKOS olan hastalarda, hiperinsülinemi ve sol ventrikül kitlesi arasında bağımsız korelasyon saptanmıştır (119). Elimizdeki veriler, insülin direncinin PKOS olan kadınlarda, miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu yönündedir.

Arteriyel Sertlik (Stiffness)

Periferik dolaşımdaki arteriyel sertlik, sistolik kan basıncında, nabız basıncında, ventriküler yüklenmede artış ile ilişkilendirilmiştir ve ultrasonografik olarak nabız dalga hızının (PWV) ölçülmesiyle belirlenebilir (120). Böbrek yetmezliği gibi bazı özel hasta gruplarında, artmış arteriyel sertliğin kardiyovasküler olaylar için belirleyici risk faktörü olduğu gösterilmiştir (121).

Bir vaka kontrollü çalışmada PKOS grubunda brakial arterde PWV artışı gösterilmiştir (122). Benzer şekilde Lakhani ve arkadaşları tarafından, PKOS ve ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi bulunan kadınlarda internal ve eksternal karotid arter sertliğinin kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir (123).

Endotel Fonksiyonu

Klinik çalışmalar; NO yapım azlığı yada yıkım fazlalığı ile meydana gelen endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıyla kendini gösteren endotel disfonksiyonunun, periferik ve koroner endotel fonksiyon bozukluğu ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmektedir (124). Endotel hücresindeki NO sentezinin, endotel hücre adhezyon

moleküllerinin ve kemokinlerin sentezini azalttığı, trombosit aktivasyon ve agregasyonunu engellediği, bu şekilde önemli antiinflamatuvar ve antitrombotik etki gösterdiği belirlenmiştir (125). Yapılan birçok çalışmada da PKOS olan kadınlarda endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (126-128).

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, PKOS’unda görülen endotel disfonksiyonu ve insülin direnci bağlantısını göstermektedir (129). İnsülin direnci, NO biyolojisini etkileyerek endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Klasik olarak fosfatidil 3 kinaz ve Akt sinyalizasyonunda bozulmaya yol açmakta, endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz aktivitesini ve NO salınımını düşürmektedir (130).

2.6.4.2.Morfolojik çalışmalar

Karotis Duvar Kalınlığı

Pek çok çalışmada, karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) artışının kardiyovasküler olayların gelişiminde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Guzik ve arkadaşları, PKOS olan hastalarda ultrasonografik olarak ölçülen KİMK’nın kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermişlerdir (131). Talbott ve arkadaşları ise, KİMK’nın yalnızca yaşlı PKOS olan kadınlarda farklılık gösterdiğini ve birlikte bulunan kardiyovasküler risk faktörleri için ayarlama yapılması sonrasında PKOS’nun, KİMK için bağımsız bir belirleyici olmadığı sonucuna varmışlardır (132). Daha yakın zamanda yapılan iki çalışmada, genç PKOS hastaları ve kontrol grupları arasında KİMK’nın anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (127;133). Vural ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; PKOS, VKİ ve düşük seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)’nin KİMK için bağımsız belirleyiciler olduğu ve insülin direncinin bu sonuçların ortaya çıkmasında en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır (133). Orio ve arkadaşlarının çalışmalarında, KİMK’nın serbest androjen indeksi ile güçlü pozitif korelasyonu gösterilmiş ve PKOS hastalarında hiperandrojeneminin, ateroskleroz ilerleyişine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (127). Yapılan bir başka çalışmada ise, KİMK artışının, plazma DHEAS ve androstenodion düzeyleriyle negatif korelasyona sahip olduğu saptanmıştır (127;134).

Arteriyel Kalsifikasyon

Koroner arter kalsifikasyonu, aterosklerozun derecesini yansıtır ve gelişebilecek kardiyovasküler olayların göstergesidir. Koroner dolaşım elektron ışınli bilgisayarlı tomografi (EBCT)’nin, PKOS olan kadınlardaki koroner kalsifikasyonu göstermek için uygulandığı çalışmada, VKİ, dislipidemi için ayarlama yapılması sonrasında kontrol grubuna göre PKOS olan kadınlarda artmış arteriyel kalsifikasyonu göstermiştir (135). Yapılan bir başka vaka kontrollü çalışmada, dokuz yıl izlem sonucunda PKOS olan

kadınlarda koroner ve aortik kalsifikasyonun artmış insidansı gösterilmiştir. Kalsifikasyonunun derecesinin, metabolik sendrom parametrelerinden olan santral obezite, kan basıncı artışı, dislipidemi ve özellikle de insülin direnciyle bağlantılı olduğu görülmüştür (132).

2.7.Karotis İntima Media Kalınlığı

İntima media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi (USG) ile ölçülmüştür (16). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK' nin ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir. 1990' lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır(136). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK, subklinik ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (137).

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en dıştaki tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima-media kalınlığı; intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (138).

Ultrasonografi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz, bu nedenle toplam İMK olarak değerlendirilir (139). İntima-media kalınlığının artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (137). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyon (HT)'a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (140). Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken bir bulgudur (141). Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak aterosklerozda meydana gelebileceği gibi, primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan birçok faktörde aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır (142).

2.7.1.Ölçüm nasıl ve nereden yapılmalı?

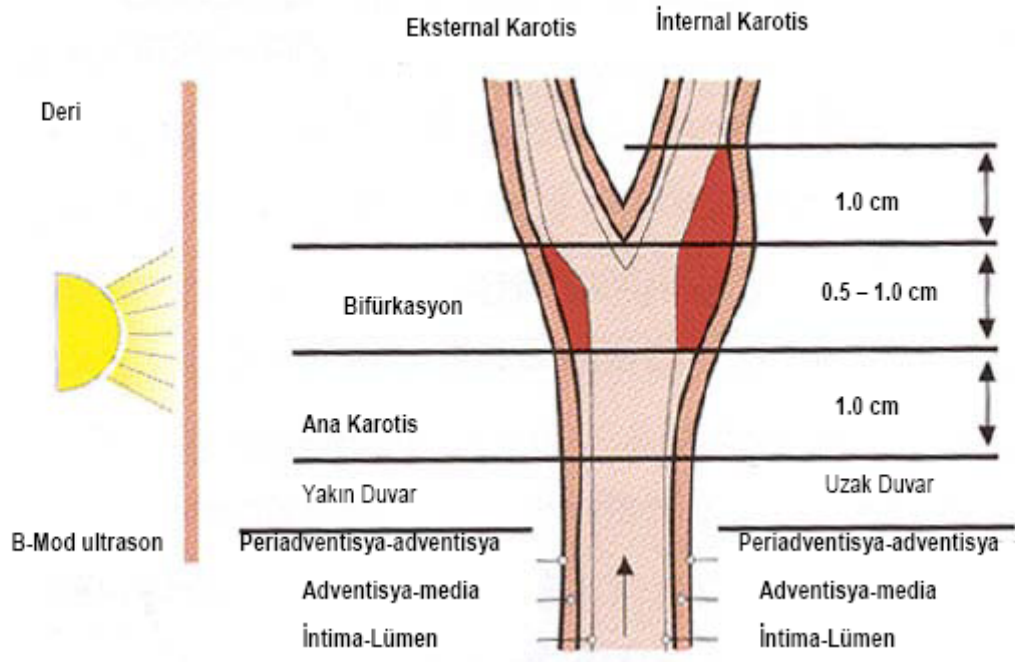
İntima-media kalınlığı ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir. Bunun nedeni büyüklükleri, yüzeysel yerleşimleri ve de kısıtlı hareketliliklerindedir. Dokular

arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK' nın görüntülenmesine olanak sağlar. İntima-media kalınlığı ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir (143;144). Karotis arterin bifürkasyonda genişlediği yerlerden ve internal karotis arter (İKA)' in yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı USG ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur. Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHZ' lik transduser gerekmektedir (16;137;143;144). Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek, yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir (Şekil 4, 5). Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK > 0.6 mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK > 0.3 mm ise USG ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir (144). Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KİMK' nın yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir (137). İn vitro çalışmalarda B mod USG ile karotis arterlerdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığını gösterilmiştir (143;144).

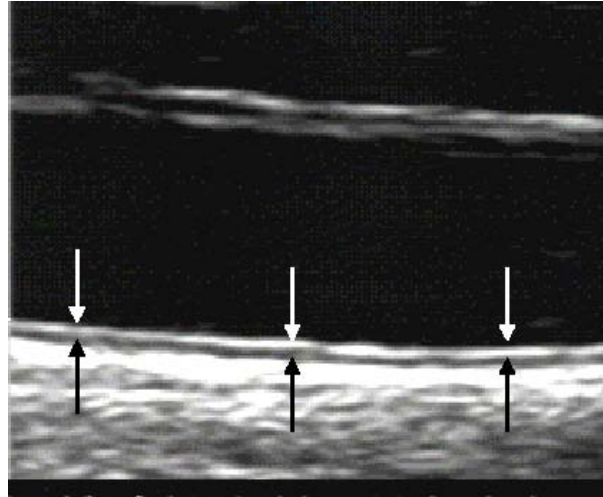
Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden çalışmacılar İMK ölçümü için bir çok bölgeden ölçümü önerse de, şu ana kadar KİMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir (137). Bazı araştırmacılar bir çok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. Bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken diğer çalışmalarda her ikisi de incelenmektedir. Benzer ayrıcalıklar İMK ölçümünün yeri hakkında da vardır. Bazı çalışmalarda, sadece ana karotis arter (AKA) alınırken diğerlerinde ana, bifürkasyon ve internal karotis arter segmentleri incelenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda sadece uzak duvardan ölçüm yapılırken, diğer çalışmalarda her iki duvardan da ölçüm yapılmaktadır. En sık kullanılan ölçüm yeri ise AKA uzak duvardır. Bunun nedenleri, en kolay görüntülenebilen segment olması ve de tekrarlanılabilen ölçümlerin yapılabilmesidir.

İntima-media kalınlığı ile risk faktörleri ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki bölgeye spesifiktir. Ana karotis arter İMK internal ya da bifürkasyondaki İMK' dan ya da her ikisinden KAH' nı predikte etmede daha zayıftır. Karotis segmentlerindeki İMK farklılıkları da risk faktörlerine göre değişmektedir. Aynı zamanda karotis arterinin bir yerinden alınan ölçüm diğer bölgedeki İMK' yı gerçek olarak predikte edemez. Bu nedenle karotis bifürkasyonu, İKA' da değerlendirilip birçok karotis segmentinden alınan

ölçümlerin ortalaması güvenilebilirliği artırmaktadır (143;144).



Şekil-3: Ana karotis, bifürkasyonu ve internal karotis arterde İMK ölçümü.. İntima-media kalınlığı ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir (137).



Şekil-4: Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

Karotis arter intima media kalınlığı ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve de kalp ritminden etkilenmez. İntima-media kalınlığı diyastolde (EKG' de R dalgası) lümen çapı en dar, İMK en geniş olduğu an ölçülür (145).

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (146). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyon için ortalama değerlerin 1 veya 2 standart sapmanın üzerinde olması kabul edilmiştir. Karotis arter intima media kalınlığı progresyon hızında ise 0.020.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (144-146). Çoğu çalışmada 1-1.5 mm arası KİMK' da artış, 1.5 mm üzeri veya duvarın %50' sini geçen diskret lezyona plak, lümenin %50' sini daraltan lezyona ise darlık denmektedir (137).

2.7.2.İntima-media kalınlığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki

Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada KV risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (136;138;147). Salonen ve ark. B-mod USG ile yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir (138). ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) çalışmasında KİMK, yaş, vücut-kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB), sigara, LDLK ile ilişkili bulunmuştur (148). Rotterdam çalışmasında ise yaş, erkek cinsiyet, VKİ, sistolik KB (SKB), HT, total kolesterol, diyabet, geç miyokard infarktüsü (Mİ) ve inme arasında pozitif bir ilişki bulunurken HDL-K seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (149).

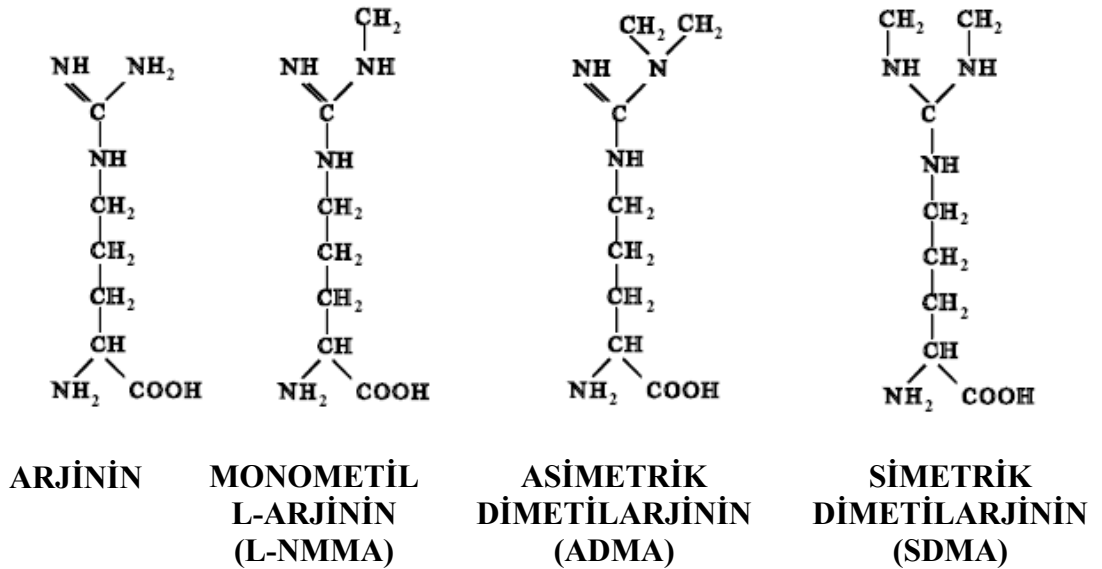
Erken ateroskleroz değişik risk faktörlerine göre değişik arterleri hatta o arterlerinde değişik bölgelerini tutabilmektedir. Sigara başka risk faktörü olmayan orta yaş gurubu kişilerde erken ateroskleroza gösteren İMK' yı arttırmaktadır. En büyük farklılık bifürkasyon, İKA ve de sağ femoral arterde gözlenmiştir. Bu nedenle sigara içenlerde erken ateroskleroza gösterebilmek için bifürkasyon, İKA ya da femoral arter İMK ölçümünü önerilmektedir (150).

Gençlerde ise risk faktörlerinin karotik arterin değişik bölgelerindeki İMK' ya etkileri tam bilinmemektedir. *Bogalusa Heart* çalışmasında ortalama yaşı 32 olan sağlıklı asemptomatik 518 olgu incelenmiştir. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre 1- bulbusdaki İMK diğer segmentlere oranla daha fazladır, 2- erkeklerde kadınlara oranla AKA İMK ve İKA İMK daha fazladır, 3- yaş, siyah ırk, SKB, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol (ters ilişkili) ve serum insülin düzeyi (sadece bulbusda ters ilişkili) ana KİMK ve bulbus KİMK' nın bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Risk faktörlerinin bulbus ve AKA' ya etkisi eşit bulunması nedeniyle AKA İMK veya bulbus İMK' nın ölçümü ateroskleroz veya

HT'un gençlerde etkisini gösterebilmek için yapılabilir. Aynı zamanda yüksek riskli gençleri belirlemede KİMK ölçümünün rutin olarak yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (151).

2.8.Asimetrik Dimetilarjinin

Arjininin post translasyonel modifiye formu olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA), protein dönüşümü işlemi sırasında tüm hücrelerde üretilir. ADMA'in kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir (15;152). Yalnızca proteinler içerisindeki L-arjinin rezidülerinin protein-arjinin metiltransferaz (PRMT)'lar olarak adlandırılan enzimlerin katalize ettiği reaksiyon ile metilasyona uğradığı, serbest amino asitlerin metilasyona uğramadığı saptanmıştır (153;154). Bugüne kadar tanımlanan arjinin analogları, N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G, N^G-dimetil-L-arjinin (ADMA), N^G, N^G-dimetil-L-arjinin (simetrik dimetil arjinin; SDMA)'dir (Şekil 5). Asimetrik olarak metilasyona uğrayan arjinin rezidüleri, (L-NMMA ve ADMA) nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin kompetitif inhibitörüdür, ancak SDMA'nin bu fonksiyonu bulunmamaktadır (153).



Şekil 5. L-arjinin ve endojen metilarjininler L-NMMA, ADMA ve SDMA'in yapısı

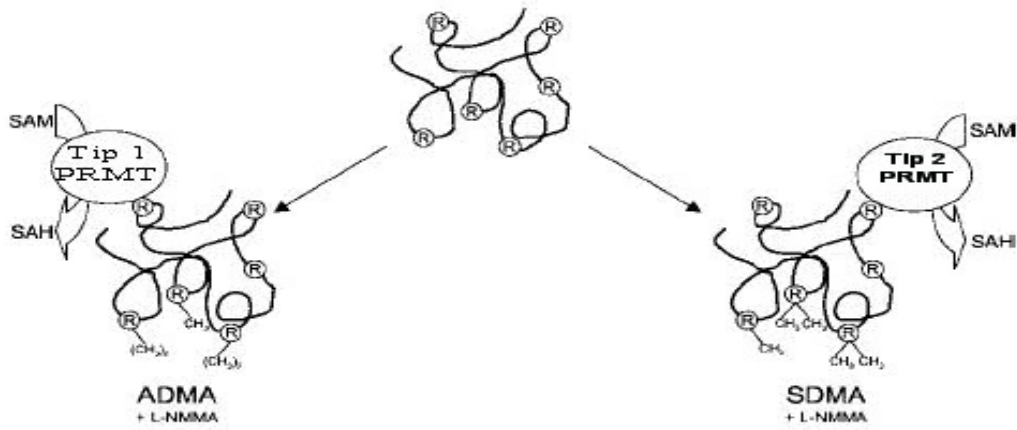
Başlangıçta L-NMMA'nin doğal olarak oluşan bir bileşik olduğu bilinmeden, farmakolojik olarak kullanılması planlanan bir ajan olarak geliştirilmişti. Palmer ve arkadaşları tarafından, vasküler endotel hücre kültürlerinde NO oluşumunun L-NMMA tarafından inhibe edildiği gösterilmişti (155). Daha sonra yapılan çalışmalarda da L-NMMA'in tavşan aorta tonusunda endotel bağımlı artış oluşturduğu, asetilkolin ile uyarılan endotel bağımlı gevşemenin ise inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar da, vasküler endotelial NOS'in bazal ve uyarılmış durumlarda inhibisyonuyla tutarlılık gösterdiğini ortaya koymuştu. İn vivo olarak L-NMMA'nın tavşan (156), rat (157) ve guinea domuzlarında (158) ortalama kan basıncında artışa yol açtığı gösterildi. İnsanlarda, L-NMMA'in brakial artere lokal infüzyonunun, bazal kan akımında %50 azalma oluşturduğu ve asetilkolin ile uyarılan dilatör yanıtta da azalmaya yol açtığı gösterildi (159). NO'in kan basıncının ve vasküler tonusun en önemli belirleyicilerinden olduğu tanımlanmıştı. Bunu izleyen çalışmalarda, ADMA'in NOS üzerine L-NMMA'in benzeri inhibitör etki gösterdiği, SDMA'in ise NOS aktivitesini deştişirmediği gösterilmiştir. ADMA'in dolaşımında doğal olarak oluşan L-NMMA'den 10 kat yüksek konsantrasyonda bulunduğunun gösterilmesiyle de ADMA'in L-arjinin/NO yolağında önemli bir endojen düzenleyici olabileceği hipotezi ortaya konulmuştur (160).

2.8.1. Asimetrik Dimetilarjinin Metabolizması

Protein metilasyonu, protein metiltransferazlar olarak adlandırılan enzimlerle metil grubunun polipeptit zincire eklenmesini içeren posttranslasyonel modifikasyondur. Bu enzimler S-adenozilmetionini metil donorü olarak kullanırlar (161;162). PRMT aktiveitesi ilk olarak Paik ve Kim tarafından tanımlanmıştır (163). Protein-arjinin metilasyonunun 30 yıldır bilinmesine karşılık PRMT'ları kodlayan genler son on yılda tanımlanmış ve bu enzimlerin hücresel işlevleri anlaşılmaya başlanmıştır. PRMT'lar substratlarına ve reaksiyona giren ürünlerin özelliğine göre iki gruba ayrılmaktadır ve bugüne kadar PRMT1'den PRMT6'ya kadar altı gen klonlanmıştır. Metil transferaz aktiveitesi, PRMT2 hariç diğer PRMT gen ürünleri için gösterilmiştir. Tip 1 ve 2 enzimlerinin her ikisi de L-NMMA oluştururken, Tip1 enzimler ADMA ve Tip2 enzimler SDMA oluşturmaları ile farklılık gösterirler (Şekil 6) (164)

ADMA yıkılan proteinlerden serbestleştiği zaman, vücuttan eliminasyonu böbreklerden atılım ve enzimatik inaktivasyon ile gerçekleştiği gösterilmiştir (165). Böbrekler yolu ile metabolizasyon ADMA eliminasyonu için tanımlanan ilk mekanizma olmakla birlikte (160;166), dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH)'lar ile yıkımın son dönemlerde yapılan çalışmalarda daha önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.

ADMA'nın %90'dan fazlasının DDAH aktivitesiyle metabolize olduğu gösterilmiştir (167;168). DDAH, ADMA'yi dimetilamin ve L-sitrülin'e yıkmaktadır (Şekil 7). Böbrek ve karaciğerde yüksek aktivitesinin bulunmasıyla birlikte, tüm dokularda DDAH'ın aktivitesi saptanmıştır (169). DDAH'ın, DDAH-1 ve DDAH-2 olmak üzere doku ekspresyon paternleri farklı iki allelik izoformu bulunur. DDAH-1 nöronal NOS'ında sunumun olduğu birçok dokuda bulunurken, DDAH-2 başlıca endotelial NOS sunumunun olduğu vasküler dokularda bulunur (170). DDAH aktivitesi, oksidatif stres ile azalırken, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve oksidize LDL ile in vitro olarak artırılır (171).

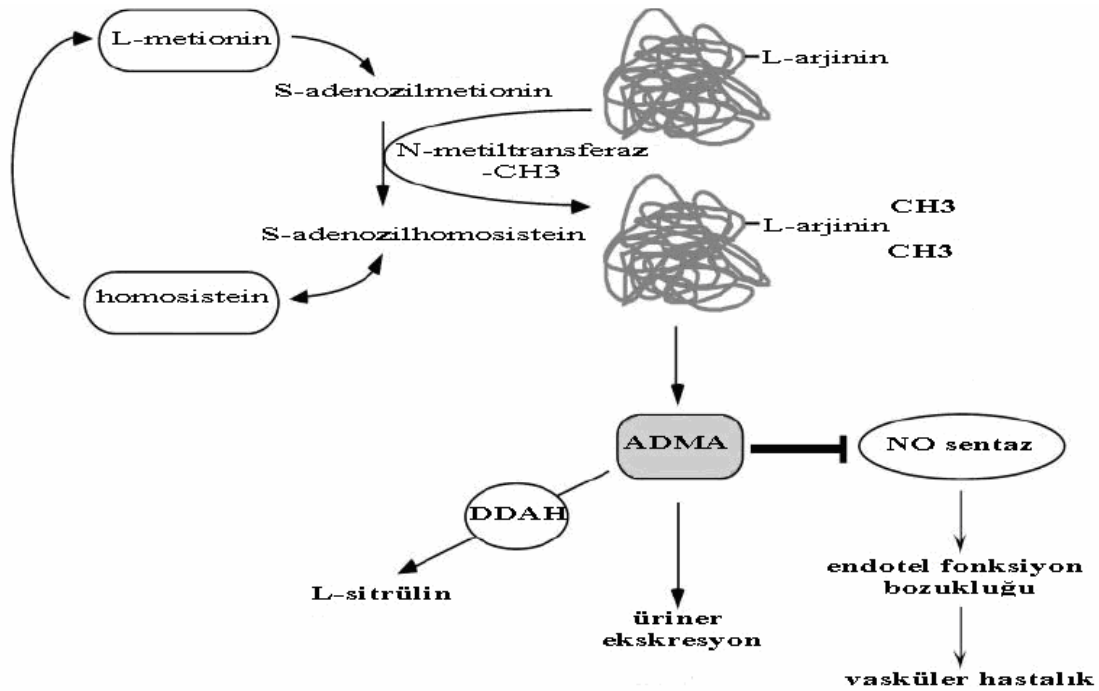


Şekil 6. Arjinin metile formlarının sentezi. R, arjinin rezidülerini; SAH, S-adenozilhomosisteini SAM, S-adenozilmetionini; göstermektedir.

NO, kardiyovasküler sistemde, vasküler tonusu da içeren çok çeşitli düzenleyici mekanizmalara katılır. Endotel bağımlı vazodilatasyonun en önemli aracısı konumundadır. NO aynı zamanda, vasküler düz kas proliferasyonunun inhibisyonu ile vasküler yapıyı düzenler. Trombosit adezyonu ve agregasyonunun inhibisyonu, monosit adezyonunun inhibisyonu ile vasküler sistemde hücre-hücre etkileşiminde düzenleyici role sahiptir. Bu nedenlerle NO vasküler homeostazisin endotel bağımlı düzenlenmesinde hayati rol oynar (172). Endotelial L-arjinin / NO yolağının fonksiyon bozukluğu, birçok kardiyovasküler risk faktörünün aracılığında vasküler sistem üzerinde zararlı etkiler oluşturur. Bu

kardiyovasküler risk faktörleri arasında, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, DM, homosistein ve vasküler inflamasyon bulunmaktadır (173-178).

ADMA'nın eNOS'un katalitik mekanizmasıyla direk etkileşiminin yanında, deneysel çalışmalar göstermiştir ki; yüksek ADMA düzeylerinin varlığında, eNOS'un iki domaini arasındaki elektron akışı bozulmakta ve endotel kaynaklı NOS, NO yerine süperoksit radikallerinin üreticisi haline gelmektedir. Bu mekanizma yüksek ADMA düzeyleri varlığında artmış oksidatif stresi ve ADMA'nın endotel fonksiyonlarını bozucu etkisini açıklamaktadır (179).



Şekil 7. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ile ilişkili biyokimyasal yolların şematik görünümü. DDAH: dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz, NO: Nitrik oksit

2.8.2. Asimetrik Dimetilarjinin ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Vallance ve arkadaşlarının ADMA'nın, NOS'un endojen inhibitörü olduğunu göstermelerinin ardından yapılan birçok çalışmada yüksek ADMA düzeyleriyle kardiyovasküler hastalık ilişkisi gösterilmiştir. Hiperkolesterolemi (11), hiperhomosisteinemi (180), DM (14), periferik arter hastalığı (181), hipertansiyon(13;182), kronik kalp yetmezliği (183), koroner arter hastalığı (152) ve diğer hastalıklarda yüksek ADMA düzeylerinin artmış prevalansı gösterilmiştir (Tablo 2).

Miyazaki ve arkadaşları, 116 klinik olarak sağlıklı kişide ateroskleroz gelişiminde önemli bir gösterege olan karotis intima-media kalınlığı ve ADMA düzeylerini değerlendirmişlerdir. ADMA düzeylerinin, karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (184). Bunu izleyen bir diğer prospektif çalışmada, bir yıl izlenen hemodiyaliz hastalarında ADMA'nın intimal kalınlaşmada progresyonu için öngörü sağlayabileceği gösterilmiştir (185). Yüzelli orta yaşlı, sigara kullanmayan erkeğin alındığı çalışmada da yüksek ADMA düzeylerinin, akut koroner olaylar için 3.9 kat artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

Tablo 2. ADMA artışının gösterildiği patofizyolojik durumlar

	Artış (x kat)	Kaynak
Kronik böbrek yetmezliği	2-7	Zoccali ve ark 2001(15)
Hipertansiyon	2	Surdacki ve ark1999(13)
Pulmoner HT	2-3	Goranflo ve ark2001(186)
Stabil KAH	2	Valkonen ve ark2001(12)
Periferik arter hastalığı	2-3	Böger ve ark 1997(181)
İnme	2	Yoo ve ark 2001(187)
Hiperkolesterolemi	2	Böger ve ark 1998(11;187)
Hiperhomosisteinemi	2	Sydow ve ark 2003(180)
Kronik kalp yetmezliği	2-3	Usui ve ark 1998(183)
Hipertiroidizm	2	Hermenegildo, ark2002(188)
Tip2 DM	2-3	Abbasi ve ark 2001(14)
Karaciğer yetmezliği	2	Tsikas ve ark 2003(189)

İkiyüz-yirmibeş hemodiyaliz hastasının kardiyovasküler sonuçlar ve total mortalite açısından üç yıl izlemi sonucunda, çalışma başlangıcındaki ADMA düzeyleri en yüksek çeyrekte bulunan hastaların, ADMA düzeylerinin ortalama düzeyin altında olan hastalara göre herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir nedene bağlı olarak yoğun bakıma alınan hastaların değerlendirilmesinde ADMA düzeylerinin en yüksek çeyrekte olduğu grubun en düşük çeyrekteki gruba göre, 17 kat fazla mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir (15).

153 kararlı anjina pektoris tarifleyen ve elektif koroner anjioplasti uygulanan hastanın dahil edildiği çalışmada, başlangıçtaki ADMA düzeylerine göre hastalar üç gruba ayrılmış ve 16 ay izlenmiştir. İzlem boyunca toplam 51 kardiyovasküler olay gelişmiş ve ADMA düzeylerindeki yksekliliğin artmış kardiyovasküler olay riskiyle, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut koroner sendromu olan hastalarda, ADMA düzeylerinin kararlı anjina pektorisi olan hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (190).

AtheroGene çalışmasındaki 1874 hastanın, 2.6 yıl izlemi sonucunda yüksek ADMA düzeylerinin, artmış kardiyovasküler olay gelişim riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (191).

3. HASTALAR ve YÖNTEMLER

Araştırmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, yaşları 17-35 arasında olan 35 PKOS'lu hasta ve yaş, VKİ olarak eşleştirilmiş 31 sağlıklı gönüllü kontrol alındı. PKOS tanısı, PKOS uzlaş grubunun tanı kriterlerine göre tanımlandı. Aşağıda sayılan üç kriterden ikisinin varlığı ile PKOS tanımlanmıştır (Rotterdam kriterleri) (3).

1-Oligomenore ve/veya anovulasyon (Bir yıl içerisinde altıdan az menstruel periyot varlığı)

2-Hiperandrojenizm klinik ve/veya laboratuvar bulguları

i.Klinik: Modifiye Ferriman-Gallwey hirsutizm skorunun ≥ 6 olması (Şekil 1)

(45), akneiform lezyonlar ve androjenik alopesi varlığı.

ii.Laboratuvar:

Total testosteron $>2\text{nmol/l}$

DHEAS $>10\ \mu\text{mol/l}$

3-Her bir overde 2-9 mm çapında 12'nin üzerinde follikül ve/veya artmış over volümü ($>10\ \text{cm}^3$) bulunması.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun tüm üyelerinden aydınlatılmış onay ile yazılı izin alındı. Çalışma için dışlanma kriterleri olarak, diabetes mellitus, hipertansiyon, bilinen kardiyovasküler hastalık varlığı, tütün kullanımı, gebelik, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm, tiroid hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, Cushing sendromu, gebelik olarak belirlendi ve başlangıçta yapılan uygun öykü, laboratuvar, fizik muayene ile değerlendirildi. Tüm hasta ve kontrol grubundaki kadınların tiroid, böbrek, karaciğer fonksiyonları normal sınırlarda saptandı.

Kontrol grubundaki kadınlar, normal menstrüel siklus düzenine sahipti (27-32 gün) ve luteal fazda progesteron düzeyinin $>6\ \text{ng/ml}$ ölçülmesiyle ovulasyon varlığı doğrulanmıştır. Hirsutizmi bulunmayan kontrol grubundaki kadınların, PKOS aile öyküsü de bulunmuyordu.

Çalışma döneminde ve öncesinde (son altı ay içerisinde) oral kontraseptif, antiandrojen, antidiyabetik, statin grubu ilaçları, glukokortikoid ilaçları, diğer hormonal ilaçları kullananlar, sigara kullananlar çalışma dışında bırakıldı.

Fizik muayene, kontrol ve hasta grubunda aynı doktor tarafından yapıldı. Otuz-beş genç PKOS (<35 yaş) olan hasta ve yaş, VKİ olarak eşleştirilen otuz-bir gönüllü kontrol

çalışmaya alındı. Vücut yağ dağılımı, bel / kalça oranının ölçülmesiyle değerlendirildi. Modifiye Ferriman-Gallwey skorunun ≥ 6 saptanması hirsutizm olarak değerlendirildi.

Araştırma gurubuna seçilen bireylerin, günlük 300 gram karbonhidrat içeren üç günlük diyet sonrasında, çay veya kahve içmeden hastaneye gelmeleri istendi ve 08:00-10:00 arasında 10-14 saat açlık sonrasında, 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı ve 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Aynı gün kan basıncı, vücut ağırlığı (VA), boy, bel ve kalça ölçümleri yapıldı. Transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmeleri yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

Açlık kan örneklerinden, açlık kan şekeri (AKŞ), HDL kolesterol, TG, C-reaktif protein (CRP) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Aeroset otoanalizörü, Abbott Laboratories, Abbott, IL). LDL kolesterol Friedewald formülüyle hesaplandı; [LDL kolesterol= Total kolesterol-(HDL kolesterol+Trigliserid/5)]. Serum LH, FSH, Total testosteron, DHEAS düzeyleri ve plazma insülin düzeyleri kemilüminesant enzim immunassay (EİA) ile ölçüldü. (Immulate 2000, Diagnostic Products Corp, Los Angeles , CA). ADMA düzeylerinin belirlenmesi için etilendiamintetraasetat (EDTA) ile muamele edilmiş tüplere örnekler alındı, buz üzerinde hızla taşınarak, 4°C’de santrfüj uygulandı ve analiz zamanına kadar -40 °C’de saklandı. Plazma ADMA düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany).

İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-Homeostasis model assesment of insülin resistance) yöntemiyle, aşağıda verilen formülle hesapladı (192).

$$\text{İnsülin Direnci (HOMA IR)} = \frac{\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) * \text{AKŞ}(\text{mmol/L})}{22,5}$$

Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı ve boy ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçüldü. Vücut kitle indeksi hesaplamasında, VA (kg)/Boy (m²) formülü kullanıldı. Standart mezura kullanılarak kosta yayı alt kenarı ve iliyak krest arası orta noktadan bel çevresi, trokanter major hizasından kalça çevreleri ölçüldü.

Karotis intima-media kalınlık tayini

KİMK ölçümünde yüksek rezolüsyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (broad band) özelliğinde 5-12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan USG cihazı (Hitachi EUB 6500, Japan-2003) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi. Ölçümlerde sağ ve sol AKA kullanıldı. Hasta yatar

pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde her iki taraftan yapılan ölçümlerin ortalaması, KİMK olarak kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “SPSS® for Windows version 13.0” bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler median (minimum – maximum) değerleri olarak verildi. Tek yönlü Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıp dağılmadığı test edildi. Bu testte İMK hariç diğer değişkenlerin, normal dağıldığı gözlemlendi. Grupların karşılaştırılmasında (PKOS karşı normal) normal dağılımı olan sürekli değişkenler için öğrenci t testi, normal dağılımı olmayan İMK’ nin analiz edilmesinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Benzer şekilde değişkenlerin birbiri ile olan ilişkisini incelemeye normal dağılımdan gelen veriler Pearson korelasyon testi; İMK ile olan ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman Rank testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare analizi uygulandı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18-35 arasında değişen; 66 gönüllü, PKOS tanısı alan hasta ve sağlıklı kontrol alındı. PKOS grubundaki 35 hastada ve kontrol grubundaki 31 kişide yaş, VKİ ve bel kalça oranlarında farklılık saptanmadı. Serbest ve total testosteron, DHEAS, LH düzeyleri ve LH / FSH oranları PKOS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$)(Tablo 3).

Tablo 3. PKOS ve kontrol grubunun klinik ve hormonal karakteristik özellikleri

	PKOS (n=35)	Kontrol (n=31)	P
Yaş (yıl)	26 (18-35)	27 (18-33)	AD
VKİ (kg/m ²)	29.7 (23.9-34.4)	28.4 (23.1-33.8)	AD
Bel / Kalça oranı	0.80 (0.74-0.89)	0.77 (0.71-0.91)	AD
<i>Serum hormon düzeyleri</i>			
LH (IU/l)	8.98 (0.94-18.15)	7.37 (4.20-13.40)	0.01
FSH (IU/l)	5.25 (1.12-11.04)	5.61 (3.22-18.51)	AD
LH/FSH	2.0 (0.30-4.94)	1.23 (0.45-2.70)	0.003
Östradiol (pg/ml)	44 (20-125)	48 (20-134)	AD
Serbest testosteron (pg/ml)	1.88 (0.12-6.43)	1.61 (0.20-2.82)	0.01
Total testosteron (nmol/l)	0.64 (0.20-1.56)	0.39 (0.13-0.94)	0.004
DHEAS (µmol/l)	5.50 (1.39-11.48)	4.15 (1.51-8.25)	0.03

Veriler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

AD: Anlamlı değil, DHEAS= Dehidroepiandrosteron sülfat, FSH= Follikül stimulan hormon, LH= Luteinizan hormon, PKOS= Polikistik over sendromu, VKİ= Vücut kitle indeksi.

Her iki grupta; AKŞ, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. CRP düzeylerinde, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Açlık insülin düzeyi, trigliserid, homosistein düzeyleri ve insülin direnç düzeyini belirlemek için hesaplanan HOMA-IR değerlerinde PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. PKOS ve kontrol grubunda metabolik ve biyokimyasal parametreler

	PKOS	Kontrol	P
AKŞ (mg/dl)	89 (76-109)	92 (78-99)	AD
Açlık insülin (µU/ml)	10.3 (2.5-34.1)	6.5 (2.90-12.3)	0.00
HOMA-IR	2.20 (0.57-7.24)	1.42 (0.60-2.98)	0.00
Total kolesterol (mg/dl)	156 (118-197)	162 (127-199)	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45 (27-62)	49 (34-65)	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	96 (45-143)	93 (69-128)	AD
Trigliserid (mg/dl)	118 (98-145)	78 (40-135)	0.00
Homosistein (µmol/l)	10.17 (5.10-26.18)	8.21 (2.78-19.74)	0.02
CRP (mg/dl)	2.4 (0.12-10.0)	1.0 (0.1-7.2)	AD
Fibrinojen (mg/dl)	312 (237-490)	300 (210-409)	AD

Veriler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. AD: Anlamli değil, AKŞ= Açlık kan şekeri, CRP= C reaktif protein, HOMA-IR= Homeostasis model assessment of insulin resistance,

Ultrasonografik olarak ölçülen KİMK ve plazma ADMA düzeyleri değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. PKOS ve kontrol grubunda KİMK ve plazma ADMA düzeyleri

	PKOS	Kontrol	P
KİMK	0.52 (0.45-0.72)	0.49 (0.4-0.71)	0.51
ADMA	0.48 (0.10-0.75)	0.42 (0.05-0.79)	0.2

Veriler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. ADMA= Asimetrik dimetilarginin, KİMK= Karotis intima media kalınlığı, PKOS= Polikistik over sendromu

Plazma ADMA düzeylerinin; VKİ, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, serbest- total testosteron düzeyi ile anlamlı ilişkisi gözlenmedi. KİMK da, ADMA düzeyleriyle anlamlı ilişki taşıyordu.

KİMK; HOMA-IR, serbest testosteron düzeyleriyle anlamlı ilişki göstermiyordu. Bununla birlikte KİMK, DHEAS düzeyleriyle istatistiksel anlamı olan pozitif ilişki gösteriyordu ($r=0.393$, $p=0.02$).

HOMA-IR; Yaş, VKİ, total kolesterol, serbest testosteron düzeyleriyle anlamlı ilişkiye sahip değildi. DHEAS ile ise, istatistiki anlamı olan pozitif ilişki gösteriyordu ($r=0.438$, $p=0.008$).

5. TARTIŞMA

PKOS olan kadınlar; insülin direnci, dislipidemi ve androjen aşırılığının kardiyovasküler sistem üzerine olan birleşik etkilerinin incelenmesine uygun bir biyolojik model oluşturmakta olup, kadın metabolik sendromu ya da sendrom XX olarak tanımlanması önerilmektedir (193). Erken adölesan dönemde ortaya çıkarak, subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilmektedir (4;112;193). Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada, yüksek ADMA düzeyleriyle kardiyovasküler hastalık ilişkisi gösterilmiştir (11;13;14;180;181). Bu çalışmada PKOS olan hastalarda bugüne kadar araştırılmamış olan ve kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak kabul edilen ADMA düzeylerini, erken ateroskleroz göstergesi olarak kabul edilen KİMK'nı inceledik.

Çalışma sonunda elde ettiğimiz veriler, plazma ADMA ve ultrasonografik olarak ölçülen KİMK'nın, PKOS olan hastalar ve kontrol grubundaki bireyler arasında farklı olmadığını gösterdi. Literatür gözden geçirildiğinde plazma ADMA düzeylerinin 15 hastadan oluşan sağlıklı gönüllü hasta grubundan, hemodiyaliz programındaki 225 kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubuna kadar, farklı gruplardaki ölçümlerinin yapıldığı belirlendi. Bu farklı gruplardaki ADMA düzeyleri, sağlıklı kontrol gruplarında 0.40 $\mu\text{mol/l}$ 'den, böbrek hastalığı olanlarda 4.7 $\mu\text{mol/l}$ 'ye kadar değişiklik gösteriyordu (15;160;166;194). Son olarak Japonya'da yapılan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olmayan 712 kişinin alındığı epidemiyolojik çalışmada, plazma ADMA düzeyleri 0.50 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptanılmıştır (195). Yaşın, ADMA düzeyleri için güçlü bir belirleyici olduğu belirlenmiştir. ADMA düzeylerinin belirlendiği bu en geniş çalışmada, yaş ortalamasının 62.6 ± 11.2 ve bizim çalışmamızda ise $25.8 \pm 3,7$ gibi büyük farklılık göstermesinin bizim çalışmamızda saptadığımız 0.45 ± 0.15 $\mu\text{mol/l}$ ortalama düşük değerinin en önemli nedeni olduğu düşünüldü.

Ultrasonografi ile KİMK ölçümü, aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmede kullanılan kolay uygulanabilir ve güvenilir bir metoddur (16;17;196). Karotis arter intima media kalınlığındaki artış inme ve Mİ gibi KV olayları öngörmekte, artmış KV riski belirlemede kullanılmaktadır. Obezite (18;19), insülin direnci (20;21) ve hiperandrojenizm (197) gibi birçok metabolik anormallik KİMK artışı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bizim çalışmamızda, PKOS ve kontrol grupları arasında KİMK değerlendirmesinde iki grup arasında farklılık olmadığı görüldü. Daha önce yapılmış olan iki çalışmada, sırasıyla 40-45 yaşlarının üzerindeki PKOS olan hastaların, yaş ve VKİ için ayarlama yapılması sonrasında, kontrol grubuna göre KİMK değerlerinin artmış olduğunu ortaya koymuştu (131;198). Bu çalışmalardan Talbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt grup analizi yapılması sonrasında, 15-30 yaşları ve 30-44 yaşları arasındaki gruplarda, yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre, PKOS hasta gruplarının karotis intima media kalınlıklarının farklılık göstermediği belirlenmişti. Bizim hasta grubumuz da 35 yaş altındaki gençlerden (ortalama 25 yaş) oluşuyordu. Son dönemde; 35 yaşının altındaki (ortalama, 29 yaş), 19 PKOS hastasının alındığı bir çalışmada, yaş, kan basıncı, insülin düzeyleri için ayarlama yapılmasıyla PKOS hastalarının KİMK'nın kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir (0.54 ± 0.1 mm ve 0.40 ± 0.1). (123) Bununla birlikte bizim çalışmamızda, VKİ olarak eşleştirilmiş kontrol grubunun ortalama KİMK değeri daha yüksekti. Potansiyel olarak çalışmamızdaki kontrol grubunun, VKİ'nin daha yüksek olmasının, bu farklılığın nedeni olabileceği düşünüldü (28.7 ve 24.2 kg/m^2). Yine son dönemlerde yapılan bir çalışmada da, 35 yaş altındaki PKOS hastalarının yaş, VKİ olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre KİMK değerleri açısından farklılık göstermediği saptanmıştır (199). Bu sonuçlar, bizde PKOS hastalarında uzamış kardiyovasküler risk faktörleri maruziyetinin, maruziyetin süresiyle bağlantılı şekilde erken subklinik ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği izlenimini bırakmıştır.

Orio ve arkadaşlarının çalışmalarında, KİMK'nın serbest androjen indeksi ile güçlü pozitif korelasyonu gösterilmiş ve PKOS hastalarında hiperandrojeneminin, ateroskleroz ilerleyişine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (127). Yapılan diğer birkaç çalışmada ise, KİMK artışının, plazma DHEAS ve androstenodion düzeyleriyle negatif korelasyona sahip olduğu saptanmıştır (127;134). Mayer ve arkadaşları da, yaptıkları çalışmada DHEAS yüksek olan PKOS'lu kadınlarda, KİMK düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu belirlemişler ve endojen DHEAS'ın kardiyovasküler koruyucu etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir (200). Bu sonuçlar ile uyumsuz olarak 900 postmenapozal kadının alındığı prospektif bir çalışmada, DHEAS'ın yüksek düzeylerinin HT, total kolesterol yüksekliği ve tütün kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle pozitif korelasyonu saptanmış, ancak fatal kardiyovasküler olaylarla ilişkisi gösterilememiştir (201). Ayrıca 182 postmenopozal kadının alındığı bir çalışmada da, DHEAS düzeyleriyle KİMK arasında ilişki gösterilememiştir (202). Bizim çalışmamızda da, KİMK'nın, testosteron düzeyleri ile ilişkisi bulunmazken, DHEAS düzeyleriyle güçlü pozitif ilişkisi

belirlendi. PKOS'una eşlik eden hiperandrojenemi, erkek tipi lipoprotein paternine (TG artışı ve HDL kolesterol azalması) neden olabilmesiyle (90), KİMK artışına neden olabileceğini aklımıza getirdi. Yapılmış olan bir çalışmada da, dehidroepiandrostenodionun, makrofajlardan köpük hücresi oluşumunu arttırabileceği ve aterojenik etkisinin olabileceği gösterilmiştir (203). Literatürdeki verilerin yetersiz ve çelişkili olması nedeniyle, hiperandrojeneminin vasküler sistem üzerindeki etkilerinin net olarak ortaya konabilmesi için daha geniş deneysel ve klinik çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ADMA'in kardiyovasküler olayların bağımsız ve güçlü göstergesi olduğunun gösterilmiş olmasına karşın (12;15;204), ADMA'in ateroskleroz ile bağlantısını gösteren çalışmalar yetersizdir. İlk olarak Miyazaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 116 sağlıklı bireyde ADMA düzeylerinin KİMK için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (184). Daha sonra ise Zoccali ve arkadaşları, 90 hemodiyaliz hastasında, ADMA'in KİMK ile anlamlı ilişkisini ortaya koymuştur (185). Son olarak, Furuki ve arkadaşlarınca yapılan, 40 yaş üzerindeki, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 712 kişinin alındığı bir epidemiyolojik çalışmada plazma ADMA düzeylerinin, KİMK için güçlü, bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (205). Bizim çalışmamızda ise ADMA ile KİMK arasında ilişki saptanmamıştır. Miyazaki'nin ve Furuki'nin yaptığı çalışmalarda yaş ortalamasının bizim çalışmamızdakine göre yüksek olması (sırasıyla 52 yıl, 62.6yıl ve 26 yıl); Zoccali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise böbrek yetmezliğine bağlı olarak ADMA birikimi ve bizim çalışmamızdakine göre yüksek konsantrasyonlara ulaşmasının ($4.22\pm 1.73 \mu\text{mol/l}$ ve $0.45\pm 0.15 \mu\text{mol/l}$) bizim çalışmamızdaki ADMA ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmamasının nedenleri olabileceklerini düşündürdü.

İnsülin direncinin, PKOS patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (74). Hem obez, hem de zayıf PKOS hastalarında, insülin direnci ve Tip2 DM'un artmış oranları gösterilmiştir. PKOS ve obezitenin insülin direnci sıklığı ve ciddiyeti üzerine sinerjistik etkisinin olduğu belirlenmiştir (74;108). Ayrıca PKOS'unda, hiperandrojenemi ve insülin direnci arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır (77). Bu, başlıca hiperinsülineminin ovaryan androjen üretimini uyarıcı etkisini yansıtmakla birlikte(78), hiperandrojenemi de insülin direncine katkıda bulunmaktadır (79). Bizim çalışmamızda da, HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci, serbest-total testosteron düzeyleri, DHEAS düzeyleri PKOS hasta grubunda yüksek bulundu. HOMA-IR ile DHEAS arasında anlamlı ilişki saptanırken, HOMA-IR ile serbest-total testosteron düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direnci ile ADMA düzeyleri ve

KİMK arasında anlamlı ilişkinin bulunmadığı görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda, ADMA ve insülin direncinin yakın ilişkisi gösterilmişti (206). Bizim çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun gençlerden oluşuyor olmasının, insülin direnci ile hiperandrojenizm, KİMK ve ADMA düzeyleri arasında farklılık görülmemesinin nedeni olabileceği düşünüldü.

Kardiyovasküler risk belirleyicisi olan biyokimyasal göstergelerden, homosisteinde anlamlı yükseklik saptanılmasına karşın, CRP ve fibrinojen düzeylerinde, anlamlı fark saptanılmadı. Homosistein düzeyleriyle, KİMK kalınlığı ve ADMA düzeyleri arasında ilişki saptanılmadı. Daha önce 'in vitro' hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, fizyolojik olmayan yüksek dozda homosistein konsantrasyonunun ADMA düzeylerinde artmaya yol açtığı (207), yine 'in vivo' hayvan modellerinde hiperhomosisteineminin ADMA düzeylerindeki artışla ilişkisi gösterilmişti (208). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile uyumlu olarak homosistein düzeylerinin ADMA düzeyleriyle korelasyonun bulunmadığını göstermiştir (209;210).

CRP düzeylerinin, daha önce PKOS'lu hastalarda, düşük düzeyli kronik inflamasyonun varlığı olarak gösterilen yüksek düzeyleri saptanılmıştı (98). Ancak çalışmadaki gruplarda, sigara kullananların bulunması ve sigara kullanımının CRP düzeylerinde artışa yol açtığı bilinmesi çelişki olarak düşünüldü (211;212). Son dönemlerde yapılmış olan çalışmalarda, bizim çalışmamızla uyumlu olarak PKOS olan hastalarda CRP düzeylerinde farklılığın olmadığı gösterilmiştir (213;214).

Fibrinojen düzeyleri, PKOS'lu hastalarda daha önce değerlendirilmiş ve birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar bulunmuştur. Atiomo ve arkadaşları, PKOS'lu hastalarda fibrinojen düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Ancak çalışmada, kontrol grubu vücut ağırlığı olarak eşleştirilmemiş bireylerden oluşmuştu (215). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise obez ve obez olmayan PKOS hastalarının vücut ağırlığı olarak eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre yüksek fibrinojen düzeylerine sahip olmadıkları görülmüştü (90;100;213). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarla uyumlu olarak vücut ağırlığı ve VKİ olarak eşleştirilmiş olan PKOS ve kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

Lipid düzeyleri değerlendirildiğinde, yalnızca trigliserid düzeylerinde PKOS'lu hasta grubunda anlamlı fark olduğu görüldü. Yapılan birçok çalışmada, PKOS olan hastalarda tipik insülin direnci karakteristiği olarak yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri gösterilmişti (90). Bizim çalışmamızda, trigliserid düzeyleri ve insülin direnci arasında korelasyon olmamasına karşın, iki grup arasında trigliserid düzeyleri

açısından anlamlı farklılık belirlendi. İnsülin direncini belirlediğimiz yöntemin, 'altın standart' özellikteki bir yöntem olmamasının, insülin direnci ve trigliserid yüksekliği arasındaki korelasyonun zayıf olarak görülmesine yol açabileceğini akla getirdi.

Sonuç olarak çalışmamız; bilgilerimize göre PKOS hastalarında ilk defa değerlendirilmiş ADMA düzeylerinin ve ultrasonografik olarak ölçülen KİMK değerlerinin yaş, VKİ olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini ortaya koymuştur.

6. SONUÇLAR

1. Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin; PKOS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığı bulunmuştur.
2. Erken ateroskleroz ile ilişkili morfolojik değişiklikleri gösteren ana karotis arter intima media kalınlık ölçümü, PKOS grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında değişiklik göstermedi.
3. Kardiyovasküler risk faktörü, inflamasyon göstergeleri olan CRP, fibrinojen düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında farklılık taşımadığı, homosistein düzeylerininse hasta grubunda anlamlı yüksek değerleri saptanmıştır.
4. Dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerinin, intima-media kalınlığıyla anlamlı pozitif ilişkisi gösterilmiştir.

7. 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 June;89(6):2745-9.
- (2) Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 October;18(5):671-83.
- (3) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004 January;19(1):41-7.
- (4) Talbott E, Clerici A, Berga SL et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998 May;51(5):415-22.
- (5) Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992 April;166(4):1191-6.
- (6) Bjorntorp P. The android woman--a risky condition. *J Intern Med* 1996 February;239(2):105-10.
- (7) Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996 January;11(1):23-8.
- (8) Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 April;83(4):1143-50.
- (9) 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 January;22(1):141-6.
- (10) 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 January;84(1):165-9.
- (11) Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998 November 3;98(18):1842-7.
- (12) Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001 December 22;358(9299):2127-8.

- (13) Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 April;33(4):652-8.
- (14) Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001 November 15;88(10):1201-3.
- (15) Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001 December 22;358(9299):2113-7.
- (16) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986 December;74(6):1399-406.
- (17) Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997 February;28(2):348-53.
- (18) Takami R, Takeda N, Hayashi M et al. Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001 July;24(7):1248-52.
- (19) De MM, Panico S, Iannuzzi A et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke* 2002 December;33(12):2923-8.
- (20) Rajala U, Laakso M, Paivansalo M, Pelkonen O, Suramo I, Keinanen-Kiukaanniemi S. Low insulin sensitivity measured by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima-media thickness of the carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 November;87(11):5092-7.
- (21) Wagenknecht LE, D'Agostino R, Jr., Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997 May;28(5):999-1005.
- (22) Stein IF . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1935;29:181-91.
- (23) Hull MG. Ovulation failure and induction. *Clin Obstet Gynaecol* 1981 December;8(3):753-85.
- (24) Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003 August;80(2):252-4.
- (25) Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 June;20(2):193-205.

- (26) Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 October;18(5):813-23.
- (27) Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001 December 1;111(8):607-13.
- (28) Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003 November;18(11):2289-93.
- (29) Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003 August;80(2):255-8.
- (30) Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 November;82(11):3728-33.
- (31) Taylor AE, McCourt B, Martin KA et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 July;82(7):2248-56.
- (32) Zawadski J.K, Dunaif A. **Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach.** In: A.Dunaif JRGaFH, ed. Boston: Blackwell Scientific, 1992: 377-84.
- (33) Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 September;83(9):3078-82.
- (34) amanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 November;84(11):4006-11.
- (35) Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 July;85(7):2434-8.
- (36) Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 December;51(6):779-86.
- (37) Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002 October;17(10):2495-9.
- (38) Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005 May;83(5):1343-6.

- (39) Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 October;18(5):813-23.
- (40) Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 February;89(2):453-62.
- (41) Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 March 24;352(12):1223-36.
- (42) Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 January;91(1):2-6.
- (43) O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 August;41(2):231-6.
- (44) FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961 November;21:1440-7.
- (45) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981 August 1;140(7):815-30.
- (46) Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992 December;167(6):1807-12.
- (47) Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 January;36(1):105-11.
- (48) Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989 July;31(1):87-120.
- (49) Cela E, Robertson C, Rush K et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003 November;149(5):439-42.
- (50) Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004 July;51(1 Suppl):S36-S38.
- (51) Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004;8 Suppl 4:3-5.
- (52) Slayden SM, Moran C, Sams WM, Jr., Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001 May;75(5):889-92.
- (53) Sampaolo P, Livieri C, Montanari L, Paganelli A, Salesi A, Lorini R. Precocious signs of polycystic ovaries in obese girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994 July 1;4(4):310-5.

- (54) Kiddy DS, Sharp PS, White DM et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 February;32(2):213-20.
- (55) Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 July;26(7):883-96.
- (56) Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989 July;21(7):391-7.
- (57) 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 January;84(1):165-9.
- (58) Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 December;71(8):599-604.
- (59) Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002 August;13(6):251-7.
- (60) Hoeger K. Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001 March;28(1):85-vii.
- (61) Robert Y, Ardaens Y, Dewailly D. *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge University Press, 2000.
- (62) Dewailly D, Robert Y, Helin I et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 November;41(5):557-62.
- (63) Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999 June;13(6):946-57.
- (64) Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 December;86(12):5925-33.
- (65) Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 March 24;352(12):1223-36.
- (66) Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991 January;128(1):509-17.
- (67) Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease:

- indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 January;66(1):165-72.
- (68) Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 November;85(11):4047-52.
- (69) Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992 April;166(4):1191-6.
- (70) Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997 April;46(4):454-7.
- (71) amanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 October;86(10):4666-73.
- (72) Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 March 13;103(10):1410-5.
- (73) Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 August;57(2):356-9.
- (74) Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 September;38(9):1165-74.
- (75) Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992 October;41(10):1257-66.
- (76) Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 August;75(2):577-83.
- (77) Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 January;50(1):113-6.
- (78) Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 June;83(6):2001-5.

- (79) Rizza RA. Androgen effect on insulin action and glucose metabolism. *Mayo Clin Proc* 2000 January;75 Suppl:S61-S64.
- (80) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 December;37(12):1595-607.
- (81) Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991 March;14(3):195-202.
- (82) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- (83) Wu FC, von EA. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003 April;24(2):183-217.
- (84) Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003 June;24(3):313-40.
- (85) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ* 1995 November 4;311(7014):1193-6.
- (86) Bernini GP, Sgro' M, Moretti A et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 June;84(6):2008-12.
- (87) van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 September;47(3):337-42.
- (88) Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 May;15(5):562-70.
- (89) Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001 December 1;111(8):607-13.
- (90) Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 November;61(5):946-51.
- (91) Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000 January;73(1):150-6.
- (92) Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 April;90(4):1929-35.

- (93) Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 October;82(10):3389-94.
- (94) Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996 September 18;276(11):875-81.
- (95) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988 October 7;260(13):1917-21.
- (96) Dejager S, Pichard C, Giral P et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 April;54(4):455-62.
- (97) Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 November;45(5):623-9.
- (98) Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 June;86(6):2453-5.
- (99) Boulman N, Levy Y, Leiba R et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2160-5.
- (100) Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994 March;61(3):455-60.
- (101) Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3):157-62.
- (102) Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001 July;34(5):407-13.
- (103) Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 September;18(9):1790-6.
- (104) Talbott E, Guzick D, Clerici A et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 July;15(7):821-6.
- (105) Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003 December;254(6):555-63.

- (106) Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990 July;10(4):497-511.
- (107) Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002 October 23;288(16):2008-14.
- (108) Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001 September;16(9):1995-8.
- (109) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002 September;51(9):2734-41.
- (110) Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 May;52(5):595-600.
- (111) Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992 March;57(3):505-13.
- (112) Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 August;37(2):119-25.
- (113) Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):2013-7.
- (114) Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98(1-2):33-9.
- (115) Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002 June 19;39(12):2005-11.
- (116) Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993 July;22(1):318-25.
- (117) Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. *Clin Sci (Lond)* 2003 November;105(5):537-40.
- (118) Tiras MB, Yalcin R, Noyan V et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999 August;14(8):1949-52.

- (119) Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 August;89(8):3696-701.
- (120) Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002 December;20(12):2317-25.
- (121) London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004 April;11(2):202-9.
- (122) Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 February;87(2):742-6.
- (123) Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond)* 2000 June;98(6):661-5.
- (124) Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005 November;20(6):547-51.
- (125) Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004 June 1;109(21 Suppl 1):II27-II33.
- (126) Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 November;89(11):5592-6.
- (127) Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 September;89(9):4588-93.
- (128) amanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005 May;152(5):749-56.
- (129) Yki-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003 September;17(3):411-30.
- (130) Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002 May;45(5):623-34.
- (131) Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 April;174(4):1224-9.
- (132) Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 November;89(11):5454-61.

- (133) Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005 September;20(9):2409-13.
- (134) Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2740-6.
- (135) Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 June;88(6):2562-8.
- (136) O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002 November 21;90(10C):18L-21L.
- (137) Ökçün B KS. Karotis intima-media kalınlığı . *T Klin Kardiyoloji* 2003;16(6):532-42.
- (138) Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993 March;87(3 Suppl):II56-II65.
- (139) Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002 September;17(5):526-30.
- (140) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 April 29;362(6423):801-9.
- (141) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1992 January;12(1):120-34.
- (142) Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000 November;50(5):397-404.
- (143) Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001 May;141(5):694-703.
- (144) Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002 November;144(5):753-9.
- (145) Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002 December;165(2):309-16.
- (146) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999 April;30(4):841-50.

- (147) Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004 February;9(1):46-54.
- (148) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997 September 15;146(6):483-94.
- (149) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997 September 2;96(5):1432-7.
- (150) van den Berkortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van LH, de BT, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000 June;150(2):397-401.
- (151) Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002 November 1;90(9):953-8.
- (152) Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001 December 22;358(9299):2127-8.
- (153) Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970 November 10;245(21):5751-8.
- (154) McDermott JR. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J* 1976 January 15;154(1):179-84.
- (155) Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988 June 16;333(6174):664-6.
- (156) Rees DD, Palmer RM, Hodson HF, Moncada S. A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol* 1989 February;96(2):418-24.
- (157) Whittle BJ, Lopez-Belmonte J, Rees DD. Modulation of the vasodepressor actions of acetylcholine, bradykinin, substance P and endothelin in the rat by a specific inhibitor of nitric oxide formation. *Br J Pharmacol* 1989 October;98(2):646-52.
- (158) Aisaka K, Gross SS, Griffith OW, Levi R. NG-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthesis, is a potent pressor agent in the guinea pig: does nitric oxide regulate blood pressure in vivo? *Biochem Biophys Res Commun* 1989 April 28;160(2):881-6.
- (159) Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989 October 28;2(8670):997-1000.

- (160) Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992 March 7;339(8793):572-5.
- (161) Aletta JM, Cimato TR, Ettinger MJ. Protein methylation: a signal event in post-translational modification. *Trends Biochem Sci* 1998 March;23(3):89-91.
- (162) Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993 December;5(6):977-83.
- (163) Paik WK, Kim S. Protein methylase I. Purification and properties of the enzyme. *J Biol Chem* 1968 May 10;243(9):2108-14.
- (164) Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003 December;4(4):33-40.
- (165) Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003 October 1;59(4):824-33.
- (166) Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999 March;10(3):594-600.
- (167) Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem* 1989 June 15;264(17):10205-9.
- (168) Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide-generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* 1993 February 1;300(2):657-62.
- (169) Achan V, Tran CT, Arrigoni F, Whitley GS, Leiper JM, Vallance P. all-trans-Retinoic acid increases nitric oxide synthesis by endothelial cells: a role for the induction of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circ Res* 2002 April 19;90(7):764-9.
- (170) Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease: increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-lpr/lpr mice, and reduction of spontaneous glomerulonephritis and arthritis by orally administered NG-monomethyl-L-arginine. *J Exp Med* 1994 February 1;179(2):651-60.
- (171) Santa MJ, Vallance P, Charles IG, Leiper JM. Identification of microbial dimethylarginine dimethylaminohydrolase enzymes. *Mol Microbiol* 1999 September;33(6):1278-9.
- (172) Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996 November 15;127(1):1-11.

- (173) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990 July 5;323(1):22-7.
- (174) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993 November;88(5 Pt 1):2149-55.
- (175) Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993 December;88(6):2510-6.
- (176) Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997 March 4;95(5):1119-21.
- (177) Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998 November 3;98(18):1842-7.
- (178) Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000 August 29;102(9):994-9.
- (179) Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003 December;4(4):41-51.
- (180) Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003 January;57(1):244-52.
- (181) Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997 April 15;95(8):2068-74.
- (182) Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Friend A, Shah V, Dillon MJ. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 1997 August;15(8):901-9.
- (183) Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998;62(26):2425-30.
- (184) Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999 March 9;99(9):1141-6.
- (185) Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 February;13(2):490-6.

- (186) Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 April;37(4):489-92.
- (187) Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001 October;158(2):425-30.
- (188) Hermenegildo C, Medina P, Peiro M et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 December;87(12):5636-40.
- (189) Tsikas D, Rode I, Becker T, Nashan B, Klempnauer J, Frolich JC. Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF2alpha in end-stage liver disease. *Hepatology* 2003 October;38(4):1063-4.
- (190) Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003 November;24(21):1912-9.
- (191) Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005 September 2;97(5):e53-e59.
- (192) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 July;28(7):412-9.
- (193) Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003 October;14(8):365-70.
- (194) Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 March;27(3):765-9.
- (195) Furuki K, Adachi H, Matsuoka H et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery An epidemiological study. *Atherosclerosis* 2006 April 29.
- (196) Postiglione A, Rubba P, De SB, Patti L, Cicerano U, Mancini M. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1985 July;16(4):658-61.
- (197) Golden SH, Maguire A, Ding J et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *Am J Epidemiol* 2002 March 1;155(5):437-45.
- (198) Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 November;20(11):2414-21.

- (199) Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 October;90(10):5711-6.
- (200) Mayer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4630-5.
- (201) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 1995 March 15;91(6):1757-60.
- (202) Golden SH, Maguire A, Ding J et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *Am J Epidemiol* 2002 March 1;155(5):437-45.
- (203) Ng MK, Nakhla S, Baoutina A, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Dehydroepiandrosterone, an adrenal androgen, increases human foam cell formation: a potentially pro-atherogenic effect. *J Am Coll Cardiol* 2003 December 3;42(11):1967-74.
- (204) Krempl TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 2005 September;26(18):1846-51.
- (205) Furuki K, Adachi H, Matsuoka H et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery An epidemiological study. *Atherosclerosis* 2006 April 29.
- (206) Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002 March 20;287(11):1420-6.
- (207) Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001 November 20;104(21):2569-75.
- (208) Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 June;20(6):1557-64.
- (209) Paroni R, Fermo I, Fiorina P, Cighetti G. Determination of asymmetric and symmetric dimethylarginines in plasma of hyperhomocysteinemic subjects. *Amino Acids* 2005 June;28(4):389-94.
- (210) Jonasson TF, Hedner T, Hultberg B, Ohlin H. Hyperhomocysteinaemia is not associated with increased levels of asymmetric dimethylarginine in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Clin Invest* 2003 July;33(7):543-9.

- (211) Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 October 1;22(10):1668-73.
- (212) Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999 July;20(13):954-9.
- (213) Bickerton AS, Clark N, Meeking D et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 2005 February;58(2):151-4.
- (214) Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004 April;150(4):525-32.
- (215) Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998 February;69(2):236-41.