

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

Gülseren Pamuk¹, Barış Önder Pamuk², Hüseyin Can³

¹Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Uzm. Dr., İzmir.

²Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Doç. Dr., İzmir.

³Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı/ İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Yrd.Doç. Dr., İzmir.

İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Can

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Karabağlar/İzmir

e-posta: drhuseyincan@hotmail.com

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovulasyon ve hiperandrogenizm ile karakterize bir hastalık olup, sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre değişkenlik göstermektedir. Kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet, PKOS'un beklenen ve incelenmesi gereken iki majör uzun erimli olası sekelidir. PKOS insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi gibi çok sayıda kardiyovasküler risk faktörüyle birliktelik göstermesine karşın, PKOS'da kardiyovasküler olayların arttığını gösteren kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bu derlemede PKOS'daki kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalık epidemiyolojisi ve PKOS'u subklinik kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendiren güncel araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: PKOS, kardiyovasküler, diyabet

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS), is a disease characterised by chronic anovulation and hyperandrogenism. The prevalence of PCOS varies depending on which criteria are used to make the diagnosis. Cardiovascular disease and type 2 diabetes are two potential, major, long-term sequelae of this condition that need to be examined. Although PCOS is increasingly defined as being associated with numerous cardiovascular risk factors such as insulin resistance, hypertension, dyslipidemia eg., there is no definitive evidence for increased cardiovascular events in PCOS. This article aims to review the spectrum of cardiovascular risk factors, the cardiovascular epidemiology and especially the most recent studies of subclinical cardiovascular disease in PCOS, examining cardiovascular structure and function.

Key words: PCOS, cardiovascular disease, diabetes

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

Polikistik over sendromu (PKOS), sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte, doğurganlık çağındaki kadınların %15-20'sini etkileyen endokrin bir bozukluktur.^{1,2} Çok sayıda reproduktif ve metabolik bozukluğun eşlik ettiği sendrom, amenore, hirsutizm ve polikistik overlerin birlikteliğiyle bundan yaklaşık 70 yıl önce Stein ve Leventhal adlı iki jinekolog tarafından tanımlanmıştır.³ Son 20 yıla kadar obezitenin dışında PKOS'daki metabolik anormallikler iyi tanımlanmamışken, insülin duyarlılığındaki azalma, kompensatuar hiperinsülineminin sendrom ile birlikteliği son yirmi yıl içinde gösterilmiştir.^{4,5} Daha sonrasında da PKOS'daki hiperinsülineminin, ılımlı glikoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikteliğiyle insülin direnci sendromuna (Sendrom X) benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur.⁶

Tanımlanmasının üzerinden uzun bir zaman geçmiş olmasına karşın, tanı kriterleri bugüne kadar tam olarak ortaya konmamış ve tartışmalara neden olmuştur. Son olarak European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM)'in ortak uzlaşi bildirgesiyle aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı ile PKOS'un tanımlanması kararlaştırılmıştır.

- i. oligo ve / veya anovulasyon
- ii. hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)
- iii. polikistik overlerin görüntülenmesi (Over volümünün 10 ml üzerinde olması ve/veya 12'den fazla, 9 mm'den küçük folliküllerin bulunması).⁷

Doğurganlık çağındaki PKOS'u olan kadınlarda kardiyovasküler olayların varlığı ile ilgili kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, elde edilen veriler klasik PKOS'u olan kadınlarda daha sık kardiyovasküler olaya rastlandığını desteklemektedir.⁸ PKOS'u olan genç hastaların metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle birlikteliği gösterilmiştir.^{9,10}

Vasküler endotel fonksiyonundaki bozukluklar ve koagülasyon sistemindeki değişiklikler de PKOS'u olan kadınlarda uzun dönemde artmış olduğu düşünülen kardiyovasküler riskin nedeni olabilir. Bu nedenle bu risk faktörlerinin değerlendirilmesi gelecekteki istenmeyen kardiyovasküler etkilerden korunmak açısından önem taşımaktadır.

PKOS'nun obeziteyle güçlü ilişkisi¹¹⁻¹³ nedeniyle, sendromun birçok risk faktörüyle birlikteliğine karşın halen olası art-

mış kardiyovasküler olayların (miyokard infarktüsü, SVO) yalnızca artmış obezite ile mi yoksa PKOS'un varlığı ile mi ilişkili olduğu tartışma konusudur.

PKOS'un kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi son yıllarda daha çok tanımlanmaktadır. Bununla birlikte kardiyovasküler olayların PKOS'lu kadınlarda artmış olduğuna dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak eldeki veriler, PKOS'un sadece kendisinin ilişkili olduğu risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını göstermektedir. Bu makalede PKOS'un kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkisinin güncel bilgiler ve veriler ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

PKOS'da Biyokimyasal Kardiyovasküler Risk Faktörleri
Hiperandrojenizm

Kardiyovasküler hastalıklara duyarlılıktaki cinsiyet farklılığı, seks steroidlerindeki farklılığa bağlanmakta ve östrojenin olası kalp koruyucu ve androjenlerin ise olası kalbe zarar verici olduğu kabul edilmekteydi.¹⁴ Bununla birlikte erkeklerde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki androjenler ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.¹⁵ PKOS bulunmayan kadınları içeren az sayıda çalışmada da endojen androjenlerin, kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerinde etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Menopoz öncesindeki ve sonrasındaki kadınların bir ateroskleroz göstergesi olan karotis intima media kalınlıklarının endojen dehidroepiandrostenedion sülfat ve testosteron düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁷ Erkeklerde androjen eksikliğinin ve kadınlarda cinsiyet bozukluğunun düzeltilmesi amacıyla testosteron uygulanmasının kardiyovasküler morbidite ve mortalite etkisi gösterilememiştir.¹⁸ Bununla birlikte, deneysel modeller ile dişi primatlara testosteron uygulanması, lipid etkisinden bağımsız olarak ateroskleroze artması ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹ Kardiyovasküler hastalıkların prevalansında kabul edilen tutarlı cinsiyet farklılığında hormonal faktörler dışında, çevresel ve genetik faktörlerin androjenlerden daha büyük bir rol oynadığı görülmektedir.

Hiperinsülinemi ve İnsülin direnci

İnsülin direncininin PKOS patogeneğinde önemli rolünün olduğu ve eşlik eden obezitenin varlığı ile de insülin direncinin arttığı gösterilmiştir.²⁰ Hem zayıf hem de obez PKOS olan has-

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

talarda insülin direncinin vücut kitle indeksi ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu gösterilmiştir.²⁰⁻²² Aynı zamanda PKOS'lu hastalarda hiperandrojenemi ve insülin direnci arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.⁴ Hiperinsülineminin ovaryen androjen üretimini uyarıcı etkisinin bulunduğu aynı zamanda da hiperandrojeneminin de hiperinsülinemiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir.²³ Ayrıca hiperandrojeneminin hiperinsülinemiye neden olması ile PKOS'lu kadınlarda vasküler fonksiyonların bozulmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir.²⁴

Dislipidemi

PKOS'u olan kadınlarda dislipidemi %70'i aşan oranlarda görülmektedir.^{10,20,21} PKOS'lu kadınlar normal sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; düşük HDL düzeyleri, artmış LDL/HDL oranı ve yüksek trigliserid düzeyleri en sık karşılaşılan tablodur.²⁵ Bununla birlikte PKOS'da LDL ılımlı düzeyde yüksek saptanırken daha aterojenik olan yoğun LDL'nin (Dense LDL) daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir.²⁶ İnsülin ve vücut yağ dağılımı da yağ düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.²⁷ Yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol insülin duyarlılığı ile korelasyon göstermektedir.²⁸ Hem obez, hem de zayıf PKOS hastalarında düşük insülin duyarlılığı ve dislipidemi birliktelik göstermektedir.⁹ Bu anormal lipid profilinin menopoza sonrasında ileri yaşlarda devam etmediği çok net değildir. İleri yaşlarda PKOS olan kadınların alındığı bir çalışmada, hiperinsülineminin, dislipidemi ve hipertansiyonun büyük oranda vücut kitle indeksine bağımlı olduğu gösterilmiştir. Obezitenin PKOS olan hastalarda, diyabet ve ateroskleroz gelişiminde temel faktör olabileceği vurgulanmıştır.²⁹

Yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler, PKOS olan kadınlarda değişik lipid profillerinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca değişik etnik gruplar ve değişik coğrafi bölgelerdeki farklılıklar yalnızca vücut ağırlığındaki varyasyonlar ile açıklanamamaktadır. Bu da genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin oluşan lipid paterninde etkili olduğunu göstermektedir.^{30,31} Ek olarak, bunu destekler şekilde obez olmayan PKOS hastalarında, düzeyleri genetik olarak belirlenen lipidden zengin LDL kolesterol benzeri lipoproteininin de artmış düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir.³²

İnflamasyon

C-reaktif protein; düşük düzeyli inflamasyonun göstergesi ol-

ması, koroner kalp hastalıkları ve kardiyovasküler olaylar için bir prediktör olması nedeniyle önemlidir ve PKOS'lu hastalarda yüksek duyarlılık-C reaktif protein (yd-CRP) konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.^{33,34} PKOS olan kadınlarda lökosit sayısı, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Lökosit sayısı ile birlikte, ateroskleroz patofizyolojisinde anahtar faktör olduğu düşünülen lenfosit, monosit sayısı ve oranları da PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.³⁵ Aterosklerotik sürecin başlangıç ve ilerleyişinde inflamasyon merkezi öneme sahiptir. Yüksek lökosit sayısı da, koroner kalp hastalığında artış, iskemik inme ve kardiyovasküler hastalık mortalitesiyle direkt ilişkilidir.³⁶

PKOS'lu kadınlarda, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), yd-CRP düzeyleri yaş, vücut kitle indeksi eşleştirilmiş kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.^{33,37,38} PKOS'lu hastalarda, düşük düzeyli kronik inflamasyon artışının, PKOS durumundan çok santral yağ aşırılığına bağlı olduğu gösterilmiştir.³⁹

Ayrıca, yağ dokusundan aşırı salınan TNF- α , insülin duyarlı dokularda akut ve kronik etkileriyle insülin direncini indüklemektedir.⁴⁰ Obez PKOS hastalarında aşırı TNF- α 'nın yağ dokusu kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ancak obez olmayan PKOS hastalarındaki artışın nedeni açık değildir. Bununla beraber obez olmayan PKOS hastalarında artmış visseral obezitenin bunun sebebi olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer proinflamatuvar sitokin olan interlökin-18 düzeylerinin de PKOS olan kadınlarda artmış olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-18 (IL-18), interlökin-6 (IL-6) üretimini başlatan ve kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk göstergesi olan TNF- α 'nın da sentezini artırmaktadır.⁴¹ Ayrıca PKOS olan obez hastaların PAI-1 düzeylerinin VKİ olarak eşleştirilmiş olan kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴²

Sonuç olarak yukarıdaki veriler, düşük düzeyli kronik inflamasyonun PKOS'da artmış koroner kalp hastalık riskine katkıda bulunan yeni mekanizmalar olduğunu göstermektedir.

Klinik Faktörler

Obezite

Obezite; Tip2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için çok iyi tanımlanmış bağımsız bir risk faktörüdür ve ateroskleroz için risk faktörleri olan insülin direnci, hiper-

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

tansiyon, dislipidemi, subklinik inflamasyon ve artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Obezite prevalansının artışıdaki en büyük nedenin batı tarzı beslenme ve yaşam tarzı olduğu düşünülmektedir.⁴⁶ Hiperinsülinemi, normoglisemik normotansif hastalarda başlıca metabolik bozukluk olarak görülmektedir.⁴⁷ Diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak obezitenin, obez kadınlardaki kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Bölgesel yağ dağılımı, metabolik bozukluğun derecesinin önemli bir göstergesidir.⁴⁹ Visseral yağ depolanması, subkütan yağa göre dislipidemi ve hiperinsülinemi ile daha yüksek oranda korelasyon gösterir ve daha yakın ilişkilidir. PKOS olan hastaların %50'den fazlası obez hastalardır. Bu hastaların obeziteyi ise bel-kalça oranının arttığı santral veya 'android' paternindedir.⁵⁰ Viseral adipozitenin artışı, klinik olarak bu hastalardaki bel/kalça oranının 0.85'in üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.²⁸ Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da %70'in üzerinde android paternde yağ depolanması görülmektedir. Bel/kalça oranının 0.92'nin üzerinde olması ise genel populasyonda koroner kalp hastalığı riskinin üç kat artışıyla ilişkilendirilmiştir.⁵¹

Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar için bir belirleyici olarak kabul edilen düşük adiponektin düzeyleri de PKOS olan kadınlarda bazı çalışmalarla gösterilmiştir.⁵²

Hipertansiyon

PKOS olan genç hastaların kan basıncı, genellikle normal düzeydedir.⁵³ Bununla birlikte bu hastaların ayaktan günlük kan basıncı takipleri sonucu; kan basınçlarının düzensiz seyretmekte olduğu ve zaman zaman arttığı saptanmıştır. Bu ise hayatın ilerleyen dönemlerinde sürekli, kalıcı hipertansiyon görülebileceğini düşündürmektedir.⁵⁴ Ayrıca PKOS olan adolesanlar, hipertansiyon için erken bir belirleyici olan gece kan basıncı düzeylerinde yeterli düşmeme gibi durumlarla da ilişkilendirilmiştir.⁵⁵ Menopoz dönemindeki PKOS hastaları ise sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 2,5 kat artmış hipertansiyon prevalansına sahip görünmektedirler. Bu yüksek düzeyde hipertansiyon prevalansı ise büyük oranda obeziteyle ilişkilendirilmiştir.⁵⁶

Bununla birlikte elde edilen veriler dikkatle incelenmelidir. Çünkü kan basıncı düzeylerindeki küçük değişiklikler, genel popülasyonunun kardiyovasküler riski üzerine büyük etkiler yapabili-

mektedir.⁵⁷ Bundan dolayı PKOS olan hastalarda yapılacak olan hipertansiyon çalışmalarında, kan basıncının hassas ve değişik tekniklerle ölçülmesi ileriye dönük riskin belirlenmesinde yararlı olacaktır.

Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu ya da metabolik sendrom (Sendrom X), insülin direnci ile birlikte aşağıda sıralanan kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikteliği olarak tanımlanır. Başlangıçta, aşağıdaki beş faktörden üçünün varlığı ile tanımlanmıştır: Günümüzde son olarak International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity tarafından da aynı kriterler kullanılmaktadır.

- Açlık plazma glukozunun 100mg/dl üzerinde olması
- Kan basıncının 130/85 mm/Hg üzerinde ölçümü
- Açlık trigliserid ölçümünün 150mg/dL üzerinde olması
- Serum HDL-K değerinin kadınlarda 50 mg/dl altında ölçülmesi
- Kadınlarda bel çevresinin 88 cm'nin üzerinde ölçümü.⁵⁸

PKOS'da metabolik sendrom prevalansı ile ilgili değişik görüşler bulunmakla birlikte, bugün için yazarların çoğu PKOS'un metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu kabul etmektedirler.^{59,60} Obezitenin epidemik bir hal almasıyla birlikte hastalık prevalansı da hızla artmaktadır. 100 fazla kilolu (overweight) PKOS'lu kadının VKİ ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada PKOS'da metabolik sendrom prevalansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.⁶¹

Epidemiyolojik çalışmalar, insülin direnci ile birlikteliği olan metabolik sendromda kardiyovasküler hastalığın en yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymaktadır. 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde insülin direncinin bulunmadığı metabolik sendrom hastalarında kardiyovasküler hastalık prevalansı %8,7 saptanmışken, insülin direnci bulunan grupta %13,9 olarak saptanmıştır.⁶²

Bu sonuçlar da göstermektedir ki, obezite, insülin direnci ve metabolik sendromun, çoğunlukla PKOS'da birlikte bulunması, teorik olarak da PKOS'da artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bulunmasını destekler niteliktedir.

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

Erken Ateroskleroz Göstergeleri

PKOS'lu hastalar, yaş ve VKİ olarak eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek oranda subklinik vasküler patolojilere sahiptir. Bu PKOS'da daha hızlı ilerleyen aterosklerotik sürecin göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁶³

Birçok çalışmada, karotis intima media kalınlığının (KİMK) kardiyovasküler olayların ön belirtecini olduğu ve artmış KİMK'in ilerleyen yaş ve kardiyovasküler risk ile korelasyonunun olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Guzik ve arkadaşları, 40 yaşının üzerindeki PKOS hastalarında KİMK'in kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermişlerdir.¹³ Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmada ise Talbott ve ark. PKOS'lu kadınlarda KİMK'in yalnız ileri yaşta, postmenopozal kadınlarda, sağlıklı kontrollere göre artmış olarak bulduklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuca dayanarak da perimenopozaya kadar subklinik aterosklerozun PKOS'da saptanamadığını belirtmişlerdir.⁶⁵

Ancak elektron ışın bilgisayarlı tomografi gibi daha modern yöntemlerle koroner arter kalsifikasyonunun (KAK) değerlendirildiği çalışmalarda; PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre artmış arteriyel kalsifikasyon gösterilmiştir.⁶⁶ Ayrıca genç obez PKOS'lu hastaların KAK'ları değerlendirildiğinde yaş ve VKİ olarak eşleştirilmiş olan kontrol grubuna göre beş kat artmış KAK saptanmıştır.⁶⁷

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken karakteristik bir bulgusu olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonunun varlığı ve arteriyel duvarın normal fonksiyonunda bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Bu ise büyük oranda insülin direncine bağlanmıştır.^{68,69}

Kardiyovasküler Olaylar

Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin PKOS'da anlam-

lı olarak yüksek görülmesine karşın, henüz elimizdeki veriler PKOS'da artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin varlığını tam olarak kanıtlayamamaktadır.⁷⁰ Başlangıçta yapılmış olan çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda artmış ölümcül ya da ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık prevalansı göstermemişti.^{70,71} Bununla beraber ölümcül olmayan serebrovasküler hastalık prevalansı yüksek olarak saptanmıştı.⁷¹ Ancak son zamanlarda yapılmış olan "Kadınlarda İskemi Değerlendirme Çalışması" (WISE) PKOS olan kadınlarda kardiyovasküler olayların arttığını göstermiştir. Bu çalışmada PKOS'lu hastaların %32'sinde çok damarlı kardiyovasküler hastalık saptanırken, PKOS olmayan grupta %25 oranında saptanmıştır ve bunun artmış serbest testosteron ile korele olduğu gösterilmiştir.^{72,73}

İki ayrı çalışma da PKOS ve KVH arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlar göstermiştir. 713 postmenopozal kadının alındığı çalışmada (ortalama yaş:73,8), PKOS tanısı ile uyumlu olan (Pre-menopozal menstruel düzensizlik, hirsutizm ve çalışma sırasındaki biyokimyasal hiperandrojenizm) hastaların kardiyovasküler hastalık açısından artmış riski gösterilmiştir.⁷³ 414 hastanın alındığı vaka kontrol çalışmasında da (ortalama yaş: 60,4) kardiyovasküler hastalık açısından artmış odds oranları saptanmıştır.⁷⁴

Sonuç

Bugüne kadar biriken veriler, insülin direnci ve obezitenin; karotid, koroner ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun sorumlu olabileceğini göstermektedir. Epidemiyolojik çalışma sonuçları kesin olmamakla birlikte, bugünkü çalışma sonuçları PKOS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte PKOS'da kardiyovasküler olayların kesin prevalansı için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

KAYNAKLAR

1. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;18(6):1-13.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2745-9.
3. Stein IF, L. MI. Amenorrhea associated with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
4. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(1):113-6.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(3):499-507.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
7. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27(1):14-24.
8. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009;12 (Suppl 1):22-5.
9. 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;37(2):119-25.
10. 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;51(5):415-22.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-88.
12. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997;126(1):32-5.
13. 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;174(4):1224-9; discussion 1229-32.
14. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24(3):313-40.
15. Wu FC and von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24(2):183-217.
16. Barrett-Connor E and Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ* 1995;311(7014):1193-96.
17. Bernini GP, Sgro' M, Moretti A, et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):2008-12.
18. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):337-42.
19. 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;15(5):562-70.
20. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9):1165-74.
21. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-13.
22. 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;16(9):1995-8.
23. Luck JV Jr, Nestler SP, Simon MA. The Residency Review Committee for orthopaedic surgery. Establishing the standard for quality education. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(3):466-72.
24. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103(10):1410-5.
25. 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;61(5):946-51.
26. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(4):447-53.

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

27. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(2):167-72.
28. Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):45-51.
29. Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):767-76.
30. Berneis K, Rizzo M, Lazzarini V, Fruzzetti F, Carmina E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):186-9.
31. Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008;31(1):35-41.
32. Scanu AM. Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992;267(24):3326-9.
33. 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;86(6):2453-5.
34. 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;89(5):2160-5.
35. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):2-5.
36. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(4):437-41.
37. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331(7):468-9.
38. Amato G, Conte M, Mazziotti G, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1177-82.
39. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millán JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003;46(5):625-33.
40. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
41. Stephens JM, Butts MD, Pekala PH. Regulation of transcription factor mRNA accumulation during 3T3-L1 preadipocyte differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *J Mol Endocrinol* 1992;9(1):61-72.
42. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004;9(5):505-10.
43. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10(4):497-511.
44. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288(16):2008-14.
45. 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;254(6):555-63.
46. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272(3):205-11.
47. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997;100(5):1166-73.
48. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322(13):882-9.
49. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738.
50. Talbot E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):821-6.
51. Kirchengast S and Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16(6):1255-60.

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi
Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease

52. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51(9):2734-41.
53. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):508-13.
54. 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;11(1):23-8.
55. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):66-71.
56. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16(3):556-60.
57. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6279):1847-51.
58. 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) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
59. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obes Rev* 2005;6(4):283-96.
60. Haffner S and Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108(13):1541-5.
61. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5711-6.
62. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52(5):1210-4.
63. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54(2):255-9.
64. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002;20(12):2317-25.
65. Talbot 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;20(11):2414-21.
66. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2562-8.
67. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4609-14.
68. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5088-95.
69. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119(4):356.e1-6.
70. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51(7):581-6.
71. 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;52(5):595-600.
72. Shaw LJ, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1276-84.
73. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* 2007;14(2):284-92.
74. Azevedo GD, Duarte JM, Souza MO, Costa-E-Silva TD, Soares EM, Maranhão TM. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(5):876-83.