

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Polikistik over sendromlu hastalarda obezitenin klinik, metabolik ve hormonal özellikler üzerine etkisi

The impact of obesity on clinical, metabolic and hormonal features in patients with polycystic ovary syndrome

Serap Baydur Şahin¹, Fatih Sumer², Hacer Sezgin³, Teslime Ayaz², Osman Zikrullah Şahin⁴, Kadir İlkılıç², Emine Uslu Gür², Ekrem Algün¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı fazla kilolu ve obez polikistik over sendromu (PKOS)'lu hastalar ile normal kilolu PKOS'lu kadınları klinik, hormonal ve metabolik özellikler açısından karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya yaşları 15-39 arasında değişen 119 PKOS'lu hasta dahil edildi. Tüm hastalarda antropometrik, metabolik ve hormonal ölçümler yapıldı.

Bulgular: Fazla kilolu ve obez PKOS'lu hastalarla (n=78) normal kilolu hastalar (n=41) arasında Ferriman- Gallwey hirsutizm skoru açısından bir fark saptanmadı (p=0,373). Obez grubun %71,8'inde menstruel düzensizlik görülürken, normal kilolu grupta bu oran %60,9 idi (p=0,160). HOMA-IR değerleri obez grupta anlamlı derecede daha yüksekti (1,7±0,7'ye karşın 3,3±1,7, p<0,001). Serum trigliserid düzeyleri (87,2±49,8'e karşın 123,4±65,3 mg/dl) ve LDL-kolesterol düzeyleri (104,5±29,4'e karşın 121,7±32,9 mg/dl) obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,002, p=0,006). HDL-kolesterol düzeyleri ise obez grupta anlamlı derecede daha düşüktü (46,5±11'e karşın 56,7±11,7 mg/dl, p<0,001). Serbest testosteron düzeyleri ise fazla kilolu ve obez PKOS'lularda 3,54±2,5 pg/ml iken, normal kilolu grupta 2,36±1,2 pg/ml olarak saptandı (p=0,016). VKİ yaş (r=0,210), bel çevresi (r=0,916), sistolik (r=0,238) ve diyastolik kan basıncı (r=0,181), insülin (r=0,635), HOMA-IR (r=0,650), total-K (r=0,242), LDL-K (r=0,295), trigliserid (r=0,424) ve total testosteron (r=0,230) ile pozitif korele iken, HDL-K (r=-0,476) ile aralarında negatif bir ilişki saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada obezitenin PKOS'lu hastalarda hirsutizm ve menstruel düzen üzerine etkisi görülmedi, ancak insülin sensitivitesi ve lipid profilini kötüleştirdiği gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, obezite, hirsutizm, menstruel düzen, HOMA-IR

ABSTRACT

Objectives: Our aim was to compare the clinical, hormonal and metabolic features between overweight and obese patients with PCOS and normal weight women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: 119 patients with PCOS (15-39 years) were included in the study. We evaluated anthropometric, hormonal and metabolic parameters in all patients.

Results: Ferriman- Gallwey hirsutism score was similar in overweight or obese patients with PCOS (n=78) and normal weight patients with PCOS (n=41) (p=0.373). While 71.8% of the obese group had irregular menses, this ratio was 60.9% in normal weight group (p=0.160). HOMA-IR values were higher in the obese group (1.7±0.7 vs 3.3±1.7, p<0.001). Serum triglyceride (87.2±49.8 vs 123.4±65.3 mg/dl) and LDL-cholesterol levels (104.5±29.4 vs 121.7±32.9 mg/dl) were higher in obese group than the normal weight group (p=0.002, p=0.006). HDL-cholesterol levels were lower in obese group (46.5±11 vs 56.7±11.7 mg/dl, p<0.001). Free testosterone levels were 3.54±2.5 pg/ml in overweight and obese group and 2.36 ± 1.2 pg/ml in normal weight group (p = 0.016). While BMI was positively correlated with age (r=0.210), waist circumference (r=0.916), systolic (r=0.238) and diastolic blood pressure (r=0.181), insulin (r=0.635), HOMA-IR (r=0.650), total-C (r=0.242), LDL-C (r=0.295), triglyceride (r=0.424) and total testosterone (r=0.230), it was negatively correlated with HDL-C (r=-0.476).

Conclusion: Obesity did not influence hirsutism and menstruel regularity in patients with PCOS in this study, however obesity deteriorated insulin sensitivity and lipid profile. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (4): 567-571*

Key words: Polycystic ovary syndrome; obesity; hirsutism; menstruel regularity; HOMA-IR

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Rize, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Rize, Türkiye

³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Aile Hekimliği AD, Rize, Türkiye

⁴ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Nefroloji BD, Rize, Türkiye

Correspondence: Serap Baydur Şahin,

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Rize, Türkiye Email: serapbaydur@gmail.com

Received: 24.07.2014, Accepted: 26.09.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) hirsutizm ve/veya akne gibi hiperandrojenizm bulguları, menstruel düzensizlik, kronik anovulasyon ve infertilite ile karakterize, üreme yaşındaki kadınların % 5-10'nunu etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur [1,2]. PKOS, artmış tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiovasküler hastalık riski ile ilişkilidir [3-5].

PKOS'da obezite görülme sıklığı %30-70 olarak bildirilmektedir ve bu oran toplumun genel obezite prevalansına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir [6-9]. PKOS'ta obezite tipik olarak bel/kalça oranının arttığı santral obezite şeklinde olup, normal vücut ağırlığındaki hastalarda da bu oran artmış olarak bulunmuştur [10].

PKOS'da artan abdominal yağ dokusu hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve dislipidemi ile birliktelik göstermektedir [11-13]. Bununla birlikte, obezitenin hastalık fenotipine etkisi farklı populasyonlarda değişiklikler göstermektedir [14].

Bu çalışmadaki amacımız, fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlar ile normal kilolu PKOS'lu kadınları klinik, hormonal ve metabolik özellikler açısından karşılaştırmaktır.

YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde, Rotterdam tanı kriterlerine göre ilk defa tanı koyduğumuz ve daha önce tedavi edilmiş PKOS'lu hastalar dahil edildi [2]. Üniversitemiz etik kurulundan onay alındı. Rotterdam tanı ölçütlerine göre; i) Oligo veya anovulasyon, ii) hiperandrojenizmin klinik (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) ya da biyokimyasal bulguları, iii) ultrasonografide polikistik over görünümü kriterlerinden iki tanesinin olması ve hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi PKOS tanısını koydurmaktadır [2]. Hirsutizm, Ferriman-Gallwey (FG) skoru ile değerlendirildi. FG skorunun 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak tanımlanmaktadır [15].

Tüm hastalarda hiperprolaktinemi, Cushing sendromu (1 mg deksametazon supresyon testi), konjenital adrenal hiperplazi ve androjen sekrete eden tümörler ekarte edildi.

Klinik değerlendirme

Hastaların kilo, boy, bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ) kilogram

olarak vücut ağırlığının metrekaresi olarak boya bölünmesi ile hesaplandı (kg/m²). Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü. Tüm hastalar akne, akantozis nigrikans, androjenik alopesi açısından değerlendirildi.

Biyokimyasal ve hormonal ölçümler

Tüm hastalardan menstruel siklusun foliküler fazında, 8-12 saat açlık sonrası, sabah saat 08:00'de venöz kan örnekleri alındı. Üre, kreatinin, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG) ve insülin düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalara 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. İnsülin direnci, Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance (HOMA-IR)= açlık plazma glukozu (mmol/L) × açlık serum insülini (mU/mL)/22.5 formülüne göre hesaplandı [16]. HOMA-IR için eşik değer 2.7 olarak alındı [17].

Glukoz düzeylerini ölçmek için heksokinaz metodu ve lipid düzeylerini ölçmek için fotometrik metod (Abbott Architect c16000) kullanıldı. İnsülin düzeyi CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) (Abbott, Architect system, USA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, dehidroepiandrostenodion- sülfat (DHEAS), total testosteron ve TSH düzeyleri CMIA (Abbott Architect i2000, USA) metodu kullanılarak, serum 17 hidrokspirogesteron (17-OHP) düzeyleri ise radioimmunoassay (RIA) metodu ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 19.0 programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Bulgular ortalaması ± standard deviasyon olarak değerlendirildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. VKİ ile klinik, metabolik ve hormonal değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 15-39 arasında değişen, 78'i fazla kilolu ya da obez ve 41'i normal kilolu olmak üzere, toplam 119 PKOS'lu hasta dahil edildi. Fazla kilolu ya da obez hastaların %91'inde obezitesi santral tipteydi. Klinik olarak iki grup karşılaştırıldığına; FG skoru açısından aralarında anlamlı bir

fark saptanmadı ($13,5 \pm 4,2$ 'ye karşın $14,2 \pm 3,4$, $p = 0,373$). Obez grubun %71,8'inde menstruel düzensizlik görülürken, normal kilolu grupta bu oran %60,9 idi ($p = 0,160$). Akne ve androjenik alopesi görülme sıklığı sırasıyla her iki grupta benzer idi ($p = 0,462$, $p = 0,055$). Akantozis nigrikans obez grubun %53,8'inde mevcut iken, bu oran normal kilolu grupta %26,8 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,004$). Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri her iki grupta benzerdi ($p = 0,256$, $p = 0,075$). İki grubun klinik özellikler açısından karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Normal kilolu ve obez PKOS'lu hastaların klinik açıdan karşılaştırılması

Parametre	Fazla kilolu/ obez grup (n=78)	Normal kilolu grup (n=41)	p
Yaş	23,9±5,04	22,3±4,7	0,102
Bel çevresi (cm)	106,6±15,3	79,4±8,1	<0,001
VKİ (kg/m ²)	35,9±7,6	22,2±2,4	<0,001
SKB (mmHg)	126,4±14,4	122,9±17,8	0,256
DKB (mmHg)	76,3±10,9	72,5±11,5	0,075
FGS	13,5±4,2	14,2±3,4	0,373
Akne (%)	67,9	70,7	0,462
Akantozis nigrikans (%)	53,8	26,8	0,004
Androjenik alopesi (%)	53,8	70,7	0,055
Menstruel düzensizlik (%)	71,8	60,9	0,160

Ortalama \pm SD değerleri verilmiştir. SKB sistolik kan basıncı, DKB diyastolik kan basıncı

İki grup metabolik bozukluklar açısından karşılaştırıldığında; diyabet ve prediyabet, sıklığı açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,231$, $p = 0,563$), fakat HOMA-IR değerleri obez grupta anlamlı derecede daha yüksekti ($1,7 \pm 0,7$ 'ye karşın $3,3 \pm 1,7$, $p < 0,001$). Normal kilolu grupta insülin direnci %12,2 sıklıkta görülürken, bu oran obez grupta %57,1 idi ($p < 0,001$). Lipid parametrelerine bakıldığında, sırasıyla serum trigliserid düzeyleri ($87,2 \pm 49,8$ 'e karşın $123,4 \pm 65,3$ mg/dl) ve LDL-kolesterol düzeyleri ($104,5 \pm 29,4$ 'e karşın $121,7 \pm 32,9$ mg/dl) obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,002$, $p = 0,006$). HDL-kolesterol düzeyleri ise obez grupta anlamlı derecede daha düşüktü ($46,5 \pm 11$ 'e karşın $56,7 \pm 11,7$ mg/dl, $p < 0,001$).

İki grubun hormon profili karşılaştırıldığında, serbest testosteron düzeyleri fazla kilolu ve obez PKOS'lularda $3,54 \pm 2,5$ pg/ml iken, normal kilolu grupta $2,36 \pm 1,2$ pg/ml olarak saptandı ($p = 0,016$).

LH/FSH oranı, östradiol, DHEA-S, 17-OHP, prolaktin ve TSH düzeyleri her iki grupta benzerdi (tablo 2).

Tablo 2. Normal kilolu ve obez PKOS'lu hastaların metabolik bozukluklar ve hormonlar açısından karşılaştırılması

Değişken	Fazla kilolu/ obez grup (n=78)	Normal kilolu grup (n=41)	p
Açlık glukozu (mg/dl)	96,8±13,1	94,9±7,7	0,394
HOMA-IR	3,3±1,7	1,7±0,7	<0,001
Diyabet sıklığı (%)	5,9	0	0,231
Prediyabet sıklığı (%)	31	30,3	0,563
Total kolesterol (mg/dl)	192±38	180,5±37,2	0,121
Trigliserid (mg/dl)	123,4±65,3	87,2±49,8	0,002
LDL kolesterol (mg/dl)	121,7±32,9	104,5±29,4	0,006
HDL kolesterol (mg/dl)	46,5±11	56,7±11,7	<0,001
LH/FSH	1,2±0,4	1,2±0,4	0,784
Östradiol (pg/ml)	41,7±32,9	39,5±18,1	0,698
Total testosteron (ng/ml)	0,86±0,3	0,74±0,3	0,069
Serbest testosteron (pg/ml)	3,54±2,5	2,36±1,2	0,016
DHEA-S (µg/dl)	272,3±125,1	267,9±123,9	0,861
TSH (uIU/ml)	2,1±0,9	2,3±2,5	0,467
Prolaktin (ng/ml)	17,3±13,3	19,8±11,5	0,311
17- OHP (ng/ml)	1,64±1,1	1,59±0,8	0,793

Ortalama \pm SD değerleri verilmiştir.

Tablo 3. PKOS'lu hastalarda VKİ ile klinik, metabolik ve hormonal değişkenler arasındaki korelasyon

Değişken	r	p
Yaş	0.210	0.022
Bel çevresi	0.916	<0.001
SKB	0.238	0.009
DKB	0.181	0.049
FGS	-0.129	0.163
AKŞ	0.066	0.473
İnsülin	0.635	<0.001
HOMA-IR	0.650	<0.001
Total-kolesterol	0.242	0.008
Trigliserid	0.424	<0.001
LDL-kolesterol	0.295	0.001
HDL-kolesterol	-0.476	<0.001
Total testosteron	0.230	0.012
Serbest testosteron	0.203	0.055
LH/FSH	-0.213	0.330
Östradiol	0.071	0.454

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, FGS: Ferriman- Gallwey skoru

VKİ yaş ($r = 0,210$), bel çevresi ($r=0,916$), sistolik ($r=0,238$) ve diyastolik kan basıncı ($r = 0,181$), insülin ($r = 0,635$), HOMA-IR ($r=0,650$), total-K ($r=0,242$), LDL-K ($r = 0,295$), trigliserid ($r = 0,424$) ve total testosteron ($r = 0,230$) ile pozitif korele iken, HDL-K ($r = -0,476$) ile aralarında negatif bir ilişki saptandı (tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hirsutizm skoru ve menstruel düzensizlik oranı iki grupta benzer olmasına rağmen, fazla kilolu ve obez grupta serbest testosteron düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. HOMA-IR değerleri, LDL-K ve trigliserid düzeyleri fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda daha yüksek, HDL-K düzeyleri ise daha düşük olarak saptandı. Hipertansiyon ve prediyabet sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Yapılan korelasyon analizinde, VKİ yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR, total-K, LDL-K, trigliserid ve total testosteron ile pozitif korele, HDL-K ile negatif korele bulundu.

Literatürde obezitenin PKOS'un klinik prezentasyonuna etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur [18-22]. Menstruel düzensizlik, PKOS'un en önemli klinik bulgularından birini oluşturmaktadır. Baldani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, obez PKOS'lu kadınlarda oligo-amenore riskinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir [18]. Diğer iki çalışma da, bu çalışmaya benzer şekilde oligo-amenore insidensinin obez olgularda daha yüksek olduğunu göstermiştir [20,21]. Bizim çalışmamızda ise, menstruel düzensizlik oranı obez grupta daha yüksek oranda olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akne, hirsutizm ve androjenik alopesi, hiperandrojeneminin en sık görülen klinik bulgularıdır. PKOS'da obezitenin bu klinik bulgulara olan etkisini inceleyen araştırmalar çelişkili sonuçlar bulmuşlardır. Yapılan bazı çalışmalarda obez PKOS'lu kadınlarda nonobez olgulara göre hirsutizm ve akne gelişme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [18,20], ancak diğer iki çalışmada akne ve hirsutizm skoru açısından obez ve nonobez olgular arasında fark saptanmamıştır [19,22]. Biz de bu çalışmada, obezitenin hirsutizm skoru, akne ve androjenik alopesi üzerine bir etkisi olmadığına sonucuna vardık.

Obez PKOS'lu kadınlar normal kilolu olanlara göre daha ciddi kardiyometabolik risk faktörlerine sahiptir [23]. Hipertansiyon bu risk faktörlerinden biri olup, daha önce yapılan bir çalışmada obez

PKOS'lu kadınlarda sistolik ve diyastolik kan basıncının nonobez gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda, obez ve nonobez gruplar arasında kan basıncı ölçümleri arasında fark olmasa da, VKİ ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki saptandı.

PKOS tek başına lipid ve lipoprotein metabolizması bozukluklarıyla ilişkili olsa da, obeziteyle birlikteliği daha aterojenik bir lipoprotein paternine neden olmaktadır [10]. Yapılan çalışmalarda, obez PKOS'lu kadınlarda normal kilolulara göre hem trigliserid hem de total kolesterol düzeylerinde daha fazla artış ile birlikte HDL-kolesterolde daha fazla düşüş olduğu görülmüştür [18,24]. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Obez PKOS'lu kadınlarda daha yüksek oranda insülin direnci olduğu iyi bilinmektedir [10,18,21]. Bizim çalışmamızda da, normal kilolu grupta insülin direnci %12,2 sıklıkta iken, obez grupta bu oranın %57,1 olduğunu gördük ve yine HOMA-IR değeri obez grupta daha yüksekti. Sıklıkla insülin direnci olan kişilerde görülen akantozis nigrikans, bu çalışmada fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda normal kilolulara göre daha sık oranda görüldü.

Bu çalışmada hormonal değişiklikler açısından bakıldığında, iki grup arasında LH/FSH oranı, östradiol ve total testosteron açısından anlamlı fark yok iken, serbest testosteron düzeylerinin obez olan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Diğer çalışmalarda da, benzer şekilde obez PKOS'lu kadınlarda testosteron seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [18,20,21]. Bu durum, obez olan PKOS'lu bireylerde artan insülin direnci ve hiperinsülineminin, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyinde azalmaya neden olması ve ovaryan androjen sentezini artırması ile ilişkilendirilmektedir [10].

Sonuç olarak, fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlar ile normal kilolu kadınlarda hirsutizm, akne ve menstruel düzensizlik benzer oranda görülürken, serbest testosteron düzeyleri obez grupta daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, kardiyometabolik risk faktörlerinden olan dislipidemi ve insülin direncinin obez grupta kötüleştiği gözlemlendi. Bu nedenle PKOS'un tedavi hedeflerinden biri de, obezitenin önlenmesi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749.

2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
3. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
4. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002;8:231-241.
5. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-312.
6. Horejsi R, Möller R, Rackl S, et al. Android subcutaneous adipose tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: comparison with type 2 diabetic women. *Am J Phys Anthropol* 2004;124:275-281
7. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
8. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al: Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-4592.
9. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:8-13.
10. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993;39:179-187.
11. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
12. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
13. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-363.
14. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-1159.
15. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21: 1440–1447.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
17. Gokcel A, Ozsahin AK, Sezgin N, et al. High prevalence of diabetes in Adana, a southern province of Turkey. *Diabet Care* 2003;26:3031-3034.
18. Baldani DP, Skrgatić L, Goldstajn MS, et al. Clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women in the Croatian population. *Coll Antropol* 2013;37:465-470.
19. Siddiqui IA, Tamimi W, Tamim H, et al. A study on clinical and sonographic features in obese and nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:467-471.
20. Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, et al. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. *Fertil Steril* 2009;92:1960-1965.
21. Zhang HY1, Guo CX, Zhu FF, et al. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: A large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:525-531.
22. Tamimi W, Siddiqui IA, Tamim H, et al. Effect of body mass index on clinical manifestations in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:54-57.
23. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-168.
24. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883-896.