

Doc. dr Đuro Macut*

METABOLIČKE KARAKTERISTIKE SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA**

Sažetak: Sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu i predstavlja udruženost hiperandrogenizma i poremećaja ovulacije u prisustvu ultrazvukom verifikovanih policističnih ovarijuma. Jedna od aktuelnih patofizioloških teorija nastanka PCOS uključuje postojanje insulinske rezistencije i hiperinsulinemije, odnosno njenu udruženost sa karakteristikama metaboličkog sindroma. Pokazano je da kod bolesnica sa PCOS postoji 5.9 puta veći relativni rizik za kardiovaskularno obolevanje, kao i sveukupno povećan rizik za razvoj supkliničke ateroskleroze koji se naročito ispoljava sa približavanjem perimenopauzalnom periodu. Insulinska rezistencija kod PCOS je najverovatnije tkivno-specifična, odnosno pokazana na nivou jetre, mišićnog i masnog tkiva, i uzrokovana je mehanizmima na postreceptorskom nivou. Povećan rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa u PCOS uzrokovan je insulinskom rezistencijom, disfunkcijom β ćelija, centripetalnom gojaznošću, ranijim gestacionim dijabetesom, kao i postojanjem porodične predispozicije za tip 2 dijabetesa. Dislipidemija predstavlja najčešći metabolički poremećaj u PCOS, ali uz variranje tipova i stepena poremećaja. Prevalenca metaboličkog sindroma u žena sa PCOS iznosi i do 46%. Visoka prevalenca metaboličkog sindroma u žena sa PCOS mlađih od 40 godina može se dovesti u vezu sa potvrđenom manifestnom aterosklerozom i sedmostruko povećanim rizikom za infarkt miokarda. Pokazano je da 91% žena sa PCOS poseduje jednu, najčešće lipidnu abnormalnost iz okvira metaboličkog sindroma, 69% je imalo dva ili više poremećaja, dok kod samo 9% nije zabeležen nije-

*Adresa autora: dr sc. med. Đuro Macut, specijalista interne medicine i endokrinologije (Beograd) i reproduktivne medicine i biologije (Ženeva), Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Dr Subotića 13, Beograd; e-mail: macut@EUnet.rs

** Rad je saopšten na „Decembarskim tiroidološkim danima”, u Specijalnoj bolnici „Čigota”. Tema stručnog sastanka bila je *Metabolički sindrom*. Ostali radovi saopšteni na ovom skupu objavljeni su u prethodnom broju Medicinskog glasnika (broj 32).

dan poremećaj. Nedavno je pokazano da 85% žena sa ranije ispoljenim PCOS, u postmenopauzalnom periodu, ima dislipidemiju karakterističnu za metabolički sindrom uz postojanje visokih triglicerida i/ili niskog HDL-holesterola i da su ove žene pod većim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja.

Ključne reči: sindrom policističnih ovarijuma, insulinska rezistencija, tip 2 dijabetesa, dislipidemija, metabolički sindrom, ateroskleroza, kardiovaskularni rizik

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of the reproductive period. It represents association of the hyperandrogenism and ovulatory abnormality in the presence of polycystic ovaries diagnosed by the ultrasound. One of the actual pathophysiological theories of the PCOS development include existence of insulin resistance and hyperinsulinemia or its association to the characteristics of the metabolic syndrome. It was shown a relative risk of 5.91 for the cardiovascular morbidity in women with PCOS. In this group of women, an increased risk for the development of subclinical atherosclerosis is potentiated as the women is approaching perimenopause. Insulin resistance in PCOS is supposed to be tissue-specific and was shown on the level of liver, muscle tissue and fat tissue, and is related to the postreceptor mechanisms. Increased risk for type 2 diabetes in PCOS is caused by insulin resistance, β cell dysfunction, centripetal obesity, previous gestational diabetes and an existence of familial predisposition for type 2 diabetes. Dyslipidemia represents the most common metabolic abnormality in PCOS varying in types and degree of the abnormality. Prevalence of the metabolic syndrome in PCOS women is estimated to be up to 46%. High prevalence of the metabolic syndrome in women with PCOS younger than 40 years could be related to the confirmed overt atherosclerosis and a seven-fold increased risk for the myocardial infarction. It was shown that 91% women with PCOS has one, mainly lipid abnormality from the frame of the metabolic syndrome, 69% have two or more abnormalities while only 9% doesn't have any confirmed abnormalities. Recently was shown that 85% of women with PCOS established earlier in life, have in postmenopausal period characteristic dyslipidemia of the metabolic syndrome with high triglycerides and/or low HDL-cholesterol. These women are on increased risk for the cardiovascular events.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular risk

Sindrom policističnih ovarijuma (polycystic ovary syndrome, PCOS) predstavlja udruženost hiperandrogenizma i poremećaja ovulacije u prisustvu ultrazvukom verifikovanih policističnih ovarijuma, i najčešća je endokrinopatija kod žena u re-

produktivnom periodu [1]. Iako je nedvosmisleno pokazano postojanje podtipova PCOS, smatra se da je u većine žena u patogenezu sindroma uključena insulinska rezistencija i hiperinsulinemija. Čak štaviše, PCOS je udružen sa mnogim karakteristikama metaboličkog sindroma [2] koji predstavljaju skup faktora za koje je pokazano da mogu predikтовati veći rizik za buduće kardiovaskularne događaje i tip 2 dijabetesa [3].

Zbog toga je neophodno da se elementi metaboličkog sindroma u PCOS sagledaju kompleksno u okvirima međuzavisnosti insulinske rezistencije, rizika za nastanak dijabetesa, karakteristične dislipidemije i drugih endokrinih faktora. Svi oni vode povećanom riziku za nastanak supkliničke ateroskleroze i kardiovaskularnog obolevanja kod ovako složenih metaboličkih jedinki.

Kardiovaskularni rizik u PCOS

PCOS i kardiovaskularne bolesti

Postoji samo nekoliko studija koje ukazuju na činjenicu da žene sa PCOS imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB), povećan ili prevremen mortalitet zbog KVB i povećanu incidencu moždanog udara i/ili infarkta miokarda. Povećan rizik za nastanak KVB koji se pripisuje ženama sa PCOS je gotovo u potpunosti posredan i zasnovan na faktorima rizika [4] i markerima inflamacije [5, 6]. Postoji mnogo razloga za nedostatak podataka koji bi potvrdili povećanje KVB u ovoj grupi žena. Varijabilni ili starosno-specifični dijagnostički kriterijumi su ograničavajući faktor za kliničke studije i dugoročno praćenje žena sa PCOS. Uz to, raznorodnost dijagnostičkih kriterijuma za procenu KVB kod žena sa PCOS i nedostatak podataka o vrednostima serumskog insulina i procenjene insulinske rezistencije umanjuje mogućnost povezivanja KVB i PCOS.

Studije na ženama sa PCOS sprovedene su na relativno malim uzorcima i pretežno kod žena u reproduktivnom periodu. Sprovedeno je i nekoliko većih epidemioloških studija u mlađoj populaciji žena sa PCOS, koje su pokazale relativno retku učestalost moždanih i miokardnih infarkta. Manjak podataka o ženama sa PCOS u menopauzi ili kod osoba sa smanjenom reproduktivnom funkcijom sa godinama [7, 8] čine da se reproduktivni problemi ne mogu lako povezati sa ispoljenom kardiovaskularnom bolešću u starijoj populaciji ispitanica sa PCOS.

PCOS i rizik razvoj za KVB

Evelin Talbott i saradnici su 1992. godine otpočeli veliku prospektivnu studiju za praćenje kardiovaskularnog ishoda u žena sa PCOS [9]. Ova kohorta je praćena u desetogodišnjem periodu. Preliminarni podaci praćenja pokazali su rastući trend

kardiovaskularnog obolevanja u PCOS grupi u odnosu na odgovarajuću kontrolnu grupu, odnosno relativni rizik od 5.91 (95% CI, 0.7–135.6) [10]. Povećan rizik za razvoj KVB postojao je kod žena sa PCOS i kada je izvršena korekcija za razlike u BMI i distribuciji masnog tkiva.

Velika prospektivna studija na populaciji američkih medicinskih sestara starosti 20 do 35 godina pratila je rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja tokom 14 godina. Podaci o kardiovaskularnim događajima su analizirani u zavisnosti od poremećaja menstrualnog ciklusa [11]. Kod žena koje su prijavile postojanje neregularnih menstrualnih ciklusa, postojao je povećan rizik za pojavu nefatalne ili fatalne bolesti koronarnih arterija. Povećanje rizika je bilo povezano sa stepenom iregularnosti ciklusa, a on je ostajao značajan i posle prilagođavanja za indeks telesne mase i neke druge faktore kao što su infarkt miokarda u porodici i nedovoljna fizička aktivnost. Istom studijom je nađeno i neznačajno povećanje rizika za razvoj infarkta mozga povezanog sa postojanjem iregularnih ciklusa.

U retrospektivnoj studiji iz Velike Britanije, kod žena sa PCOS dijagnostikovanih na osnovu histopatološkog nalaza pri resekciji jajnika, praćeni su podaci o mortalitetu 30 godina posle sprovedene hirurške procedure, a dobijeni rezultati upoređeni sa očekivanim stopama mortaliteta [12]. U studiji nije dobijena povećana stopa mortaliteta zbog kardiovaskularnih uzroka, iako je postojao povećan broj smrtnih ishoda kao rezultat dijabetesnih komplikacija u grupi sa PCOS. Takođe, nije pokazano postojanje povećanja mortaliteta od bolesti srca u PCOS grupi, iako je bilo dokaza o povećanju mortaliteta od strane infarkta mozga, čak i posle prilagođavanja za indeks telesne mase [13].

PCOS i povišen nivo supkliničke KVB

U žena sa PCOS je proučeno nekoliko markera za procenu postojanja ateroskleroze uključujući suženje karotida potvrđeno B modalnom ultrasonografijom (UZ) i koronarna/aortna kalcifikacija potvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT). U studiji koja je koristila UZ, analizirane su karotidne arterije kod 125 žena sa PCOS i odgovarajućih kontrola. Nađena je značajno viša prevalenca povećanog indeksa karotidnog plaka u žena sa PCOS u odnosu na kontrole (7.2 vs 0.7%) [14]. Prema navedenoj studiji, većina premenopauzalnih žena sa PCOS (93%) nije imala dokaze u prilog supkliničke karotidne ateroskleroze. Studija na populaciji grčkih žena sa PCOS je takođe ukazala na značajno povišen karotidni odnos intime i medije (0.58 vs 0.47 mm, $p < 0.001$) [15]. Svi navedeni podaci ukazuju da postoji povećan rizik za razvoj supkliničke ateroskleroze kod žena sa PCOS koji na značajnosti dobija sa približavanjem perioda perimenopauze. Poznato je da kalcifikacija koronarne arterije korelira sa stepenom histopatološke ateroskleroze i da se može smatrati prediktorom aktuelnih događaja [10, 16].

Insulinska rezistencija i tip 2 dijabetesa u PCOS

Mehanizmi insulinske rezistencije

Većina bolesnica sa PCOS ima povećanu osetljivost na insulin koja nije vezana za stepen gojaznosti, intoleranciju glukoze, distribuciju masnog tkiva i koncentracije polnih hormona [17]. Bolesnice sa PCOS nemaju jasne strukturne poremećaje u insulinskom receptoru [18, 19], smanjen broj insulinskih receptora [20, 21] ili promene u vezujućem afinitetu za insulin [22, 23]. To sve ukazuje da je u PCOS mehanizam insulinske rezistencije na postreceptorskom nivou, što je pokazano kod jednog broja bolesnica sa sindromom [21]. Mehanizam koji dovodi do fosforilacije serina insulinskog receptora β ostaje nedefinisan, ali se čini da uključuje serin-treonin kinazu vezanu za ekstracelularni deo receptora [24] ili u koji može biti uključen inhibitor serin-treonin fosfataze [21]. Insulinska rezistencija kod bolesnica sa PCOS, a bez fosforilacije serina u insulinskom receptoru β , može uključivati druge postreceptorske defekte, najverovatnije fosforilaciju IRS-1 ili aktivaciju PI3-K [25, 26]. Serinska fosforilacija IRS-1 može takođe doprineti insulinskoj rezistenciji indukovanoj slobodnim masnim kiselinama (SMK) [27] i faktorom tumorske nekroze α (TNF α) [28]. Povišene koncentracije SMK i TNF α dokazane su kod žena sa PCOS [29].

Tkivno-specifična insulinska rezistencija u PCOS

Insulinska rezistencija kod PCOS je najverovatnije tkivno-specifična i pokazana je na nivou mišićnog i masnog tkiva, i u jetri bolesnica sa ovim sindromom [17, 30], ali ne i u policističnim jajnicima. Naime, pokazano je da insulin povećava produkciju androgena od strane jajnika [31]. Bolesnice sa mutacijama na oba alela receptora za insulin (Donohue syndrome) imaju izraženu insulinsku rezistenciju uz teži stepen hirzutizma i povišene nivoe testosterona [32], što ukazuje da je insulinski efekat u jajniku posredovan različitim molekularnim mehanizmima.

Prevalenca intolerancije glukoze i tipa 2 dijabetesa

Žene sa PCOS poseduju višestruke faktore koji doprinose povećanom riziku za razvoj dijabetesa uključujući rezistenciju na insulin, disfunkciju β ćelija, gojaznost posebno centripetalnog tipa, gestacioni dijabetes, i postojanje porodične anamneze za tip 2 dijabetesa. Uz navedeno, postoje dokazi koji govore da su policistični jajnici i hronična anovulacija sami po sebi faktori rizika za nastanak insulinske rezistencije. Studije na velikim kohortama žena sa PCOS u Sjedinjenim Državama pokazale su da stopa intolerancije glukoze dostiže 40% kod žena sa PCOS ukoliko se koriste strogi kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije [33, 34]. Prevalenca tipa 2 dijabetesa

dijagnostikovanog pomoću dvočasovnog testa oralnog opterećenja glukozom iznosi gotovo 10% kod žena sa PCOS u trećoj i četvrtoj deceniji života, ili čak u adolescentnoj grupi ili kod mršavih osoba sa intolerancijom glukoze. Stopa intolerancije na glukozu i dijabetes manja je kod mršavije evropske populacije sa PCOS [35].

Promene u lipidnom statusu žena sa PCOS

Prevalenca dislipidemija u PCOS

Dislipidemija predstavlja najčešći metabolički poremećaj u PCOS, ali uz variranje tipova i stepena poremećaja. Kod približno 70% žena sa PCOS prisutan je poremećaj nivoa lipida [36]. U većim epidemiološkim studijama koje su analizirale nivo lipida u žena sa PCOS, srednja vrednost nivoa ukupnog holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola i triglicerida kretala se u granicama normale, ali u opsegu umerenog do povišenog rizika gledano s aspekta terapijskih ciljeva za lečenje dislipidemije [9, 29, 36, 37].

Uticaj starosti i indeksa telesne mase

Uticaj starosti na profil dislipidemije u PCOS analiziran je u studijama Evelin Talbott i saradnika [9, 38]. U ovim studijama su praćene žene sa PCOS u četvrtoj deceniji života. Izneto je zapažanje da je nivo ukupnog holesterola i LDL-holesterola bio povišen i da se taj plato održavao sa godinama, dok je koncentracija bila rastuća kod kontrola. Navedeni podaci su ukazali da kod žena sa PCOS postoji jasno povećanje kardiovaskularnog rizika sa godinama i da se on objašnjava produženom izloženošću žena sa PCOS poremećenim vrednostima cirkulišućih lipida, počevši već od mlađeg uzrasta [4]. Štaviše, analizirane mlađe populacije žena sa PCOS pokazale su da se sa starenjem pogoršavaju faktori rizika za kardiovaskularno obolevanje [39]. Značajno povećanje lipida i pozitivna korelacija sa godinama je pokazana za ukupni holesterol, LDL-holesterol, trigliceride i Apo-B u periodu od druge do treće decenije života u gojaznih žena sa PCOS. Prema tome, stiče se utisak da mlađa populacija gojaznih žena sa PCOS predstavlja kohortu sa rizikom za potencijalno kardiovaskularno obolevanje u starijem životnom dobu [39].

Gojaznost je ispoljena u preko 50% žena sa PCOS i na nju utiče više faktora, kao što su genetska predispozicija, stepen fizičke aktivnosti i dijeta [40]. Distribucija telesne masti, posebno androidnog ili centripetalnog tipa, nezavisno je udružena sa kardiovaskularnim mortalitetom [41], što bi moglo da predstavlja objašnjenje i za žene sa PCOS koje češće imaju ovaj tip gojaznosti [9, 36]. Najdoslednije zapažena promena u gojaznih u poređenju sa ne gojaznim PCOS predstavlja povećanje nivoa triglicerida i smanjenje nivoa HDL-holesterola [2, 42, 43].

Ukupni holesterol, LDL-holesterol i oksidacija LDL-holesterola u PCOS

Iako povišene koncentracije ukupnog holesterola u plazmi žena sa PCOS nisu predstavljale stalni nalaz, većina studija je ukazala na povećanje LDL-holesterola i kod mršavih i kod gojaznih pacijentkinja [36, 38]. Međutim, kvantitativno određivanje LDL-holesterola može biti nepouzđano jer LDL ne postoji kao homogena partikula. Tačnije, LDL uključuje nekoliko subpopulacija partikula koje se razlikuju u lipidnom sastavu, gustini, veličini i aterogenom potencijalu. Za male i guste LDL partikule (LDL-III) smatra se da imaju veći aterogeni potencijal od većih LDL partikula (LDL-I, LDL-II). Njihovo prisustvo u cirkulaciji uprkos postojećim normalnim koncentracijama LDL-holesterola je udruženo sa većom incidencom koronarne srčane bolesti [44]. Analiza LDL frakcija kod žena sa PCOS je pokazala da postoje više koncentracije i veća proporcija aterogenije LDL-III subfrakcije [45]. Kod ovih pacijentkinja postoji i veća proporcija LDL partikula manjeg dijametra. Korelacija veličine LDL partikula i sniženog nivoa sex hormon vezujućeg globulina (SHBG) nameće zaključak da povišeni androgeni u PCOS mogu imati rani modifikujući uticaj na veličinu LDL partikula kod žena sa PCOS [46].

Metaboličke promene LDL-holesterola usled povećane oksidacije ukazuju na povećani aterogeni potencijal tako modifikovanih partikula u bolesnica sa koronarnom srčanom bolešću. Na taj način se potvrđuje uloga oksidisanog LDL-a u inicijaciji i progresiji ateroskleroze [47, 48]. I kod žena sa PCOS je pokazano da povišen nivo oksidisanog LDL-a može predstavljati važan proaterogeni činilac [49].

HDL-holesterol i PCOS

Varijacije u koncentraciji i sastavu HDL-holesterola bi trebalo sagledati u odnosu na starost i indeks telesne mase ispitanika. Pokazano je da opadanje ukupnog HDL-holesterola počinje od treće decenije života [38]. Ukoliko se promene gledaju u odnosu na stepen uhranjenosti, opadajući nivo HDL-holesterola je zapažen samo kod gojaznih žena sa PCOS [50]. Takođe, postoji mogućnost da PCOS selektivno redukuje HDL. Naime, hepatične lipaze uklanjaju lipide iz HDL, a podstaknute su gojaznošću i posledičnom insulinskom rezistencijom [29].

Povezanost sa trigliceridima

Povišeni trigliceridi su prilično postojan poremećaj u žena sa PCOS [2, 38, 39, 45]. Povišeni trigliceridi u žena sa PCOS se nalaze već od druge decenije života. Veza triglicerida i gojaznosti, kao i insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma kod PCOS, objašnjene su u daljem tekstu.

Postoje dokazi koji ukazuju da postprandijalni odgovor triglicerida ima značajnu ulogu u razvoju koronarne srčane bolesti. Značajan postprandijalni odgovor triglicerida i insulina je ispoljen u ispitanika sa povećanim odnosom obima struka i obima kukova, i većim indeksom telesne mase. Produžena postprandijalna lipemija može povećati preuzimanje trigliceridima bogatih ostataka u ćelije endotela krvnih arterija što povećava intracelularnu aterogenu akumulaciju holesterolskih estara [51]. Postojanje povećanog postprandijalnog odgovora triglicerida u gojaznih i negojaznih žena sa PCOS upotpunjuje listu metaboličkih poremećaja u ovom sindromu, doprinoseći povećanju rizika za koronarnu srčanu bolest [52].

Metabolički sindrom u PCOS i mogući uzroci

Prevalenca metaboličkog sindroma u PCOS

Metabolički sindrom (MetSy) podrazumeva postojanje aterogene dislipidemije, povećanog krvnog pritiska, povišene glikemije i protrombotičkog stanja. Aterogena dislipidemija se manifestuje povišenim nivoom serumskih triglicerida, LDL-holesterola i sniženim nivoom HDL-holesterola. Svakim danom sve je više dokaza da svaka komponenta MetSy poseduje nezavisan aterogeni potencijal kao i da prisustvo nekog od navedenih faktora rizika upućuje na istovremeno postojanje neke od ostalih komponenti MetSy. Pretpostavlja se da insulinska rezistencija igra značajnu patogenetsku ulogu u razvoju MetSy na celularnom nivou [53].

Nedavno je objavljeno da prevalenca MetSy u žena sa PCOS iznosi 43–46% [54, 55]. Dobijena prevalenca MetSy među ispitanim ženama sa PCOS mlađim od 40 godina, bila je uporediva sa stopom koja je iznosila 44% za žene u opštoj populaciji starosti 60–69 godina. Dobijena visoka prevalenca MetSy među ženama sa PCOS mlađim od 40 godina može se dovesti u vezu sa potvrđenom manifestnom aterosklerozom [56] i sedmostruko povećanim rizikom za infarkt miokarda [57]. Analiza podataka je pokazala da 91% žena sa PCOS ima jednu abnormalnost koja ukazuje na MetSy, 69% je imalo dva ili više poremećaja dok kod samo 9% nije zabeležena nijedna karakteristika MetSy. Lipidne abnormalnosti su najčešće zastupljena komponenta MetSy [55].

Tranzicija PCOS u menopauzi

Nedavna analiza kliničkih karakteristika žena u postmenopauzalnom periodu pokazala je da čak 85% žena sa ranije ispoljenim PCOS ima dislipidemiju karakterističnu za MetSy uz postojanje visokih triglicerida i/ili niskog HDL-holesterola [58]. Pokazano je da su menopauzalne žene sa kliničkim i biohemijskim karakteristikama PCOS u premenopauzalnom periodu pod većim rizikom za nastanak

kardiovaskularnih događaja. Naime, ova podgrupa žena je u menopauzi češće bivala gojazna, imala dijabetes, metabolički sindrom i angiografski potvrđenu koronarnu srčanu bolest. Kumulativni rizik za petogodišnje preživljavanje od kardiovaskularnih događaja je iznosio 78,9% u žena sa ranijim PCOS u odnosu na 88,7% kod žena bez kliničkih karakteristika PCOS. Zbog toga se identifikacijom postmenopauzalnih žena sa kliničkim karakteristikama PCOS može omogućiti rana prevencija nastanka bolesti koronarnih sudova i kardiovaskularnih događaja [59].

Literatura

- [1] 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; 83: 3078–3082.
- [2] 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: 119–125.
- [3] Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; 106: 286–288.
- [4] Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003; 24: 302–312.
- [5] Diamanti-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; 86: 4666–4673.
- [6] Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod.* 2006; 21: 1426–1431.
- [7] Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000; 15: 24–28.
- [8] Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73: 724–729.
- [9] Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 821–826.
- [10] Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28: 111–133.
- [11] Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2013–2017.
- [12] 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: 581–586.

- [13] Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*. 2000; 3: 101–105.
- [14] 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; 20: 2414–2421.
- [15] Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2740–2746
- [16] 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: 2562–2568.
- [17] 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; 41: 1257–1266.
- [18] Conway GS, Avey C, Rumsby G. The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1994; 9: 1681–1683.
- [19] Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M, Krook A, O’Rahilly S, Clayton RN. Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1979–1983.
- [20] 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; 75: 577–583.
- [21] Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 96: 801–810.
- [22] Takayama S, White MF, Kahn CR. Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem*. 1988; 263: 3440–3447.
- [23] White MF, Shoelson SE, Keutmann H, Kahn CR. A cascade of tyrosine autophosphorylation in the beta-subunit activates the phosphotransferase of the insulin receptor. *J Biol Chem*. 1988; 263: 2969–2980.
- [24] Li M, Youngren JF, Dunaif A, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4088–4093.
- [25] Paz K, Hemi R, LeRoith D, et al. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 1997; 272: 29911–29918.
- [26] Liberman Z, Eldar-Finkelman H. Serine 332 phosphorylation of insulin receptor substrate-1 by glycogen synthase kinase-3 attenuates insulin signaling. *J Biol Chem*. 2005; 280: 4422–4428.

- [27] Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest.* 1999; 103: 253–259.
- [28] Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271: 665–668.
- [29] Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44: 277–284.
- [30] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989; 38: 1165–1174.
- [31] Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev.* 1991; 12: 3–13.
- [32] Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes.* 1992; 41: 1473–1490.
- [33] 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; 22: 141–146.
- [34] Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 66–71.
- [35] Pasquali R, Pelusi C, Ragazzini C, Hasanaj R, Gambineri A. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *JOP.* 2002; 3: 1–7.
- [36] Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001; 111: 607–613.
- [37] Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 2000; 73: 150–156.
- [38] 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: 415–422.
- [39] Macut D, Micic D, Cvijovic G, et al. Cardiovascular risk in adolescent and young adult obese females with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14 Suppl 5: 1353–1359.
- [40] Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res.* 1998; 53: 217–256.
- [41] Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA.* 1993; 269: 483–487.
- [42] Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41: 463–471.
- [43] Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4682–4688.

- [44] Crouse JR, Parks JS, Schey HM, Kahl FR. Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J Lipid Res.* 1985; 26: 566–574.
- [45] 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: 447–453.
- [46] 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; 54: 455–462.
- [47] Mosca L, Rubenfire M, Tarshis T, Tsai A, Pearson T. Clinical predictors of oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 825–830.
- [48] Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 844–848.
- [49] Macut D, Damjanovic S, Panidis D, et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration - early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 131–136.
- [50] 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; 82: 3389–3394.
- [51] Nestel PJ, Billington T, Bazelmans J. Metabolism of human plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in rodent macrophages: capacity for interaction at beta-VLDL receptor. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 837: 314–324.
- [52] Velazquez ME, Bellabarba GA, Mendoza S, Sanchez L. Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: relationship with waist-to-hip ratio and insulin. *Fertil Steril.* 2000; 74: 1159–1163.
- [53] Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 25F–29F.
- [54] Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003; 52: 908–915.
- [55] 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; 90: 1929–1935.
- [56] Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care.* 1991; 14: 195–202.
- [57] 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; 71: 599–604.
- [58] Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women--marker of the metabolic syndrome. *Maturitas.* 2005; 50: 331–336.

-
- [59] Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, *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: 1276–1284.