

Polikistik over sendromu olgularında artmış visseral adipozite indeksi; inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenite arasındaki ilişki

Aydoğan AYDOĞDU (*), Cem HAYMANA (*), Serkan TAPAN (**), Abdullah TAŞLIPINAR (*), Mahmut YAZICI (*), Yalçın BAŞARAN (*), Mustafa DİNÇ (*), Alper SÖNMEZ (*), Ömer AZAL (*),

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) insülin direnci, hiperandrojenizm ve subklinik inflamasyon ile birlikte seyeder. Visseral adipozite artışı, proinlamatuvar aktivite, bozulmuş insülin duyarlılığı, artmış diyabet gelişim riski, hipertansiyon, aterosklerozis ve yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur. Biz bu çalışmamızda PKOS olgularının visseral adipozite indeksinin (VAİ) artıp artmadığını, ayrıca inflamasyon, insülin duyarlılığı ve hiperandrojenizmin VAİ ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamıza 39 PKOS olgusu ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 42 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. VAİ=[Bel çevresi / (36.58 + (1.88XVKİ))] x (Trigliserid/0.81) x (1.52/HDL-K) formülü ile hesaplandı. High sensitif C reaktif protein (hs-CRP) seviyesi enzim immunoassay (EIA) kullanılarak ölçüldü. İnsülin direnci ise Homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) formülasyonu ile hesaplandı. PKOS olgularında plazma trigliserid, LH/FSH oranı, testosteron, insülin, hs-CRP, HOMA-IR, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve VAİ düzeyleri belirgin artmış bulunurken (p=0.0001, p=0.002, p=0.0001, p=0.0001, p=0.003, p=0.0001, p=0.0001, sırasıyla) HDL-K düzeyi belirgin düşük saptandı (p=0.02). (Tablo 1). VAİ, VKİ, hs-CRP, bel kalça oranı (BKO), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdi. Testosteron, DHEA-S ve LH/FSH oranları ile VAİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. VAİ PKOS olgularında, insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olarak artmış bulunurken bu hasta grubunda hiperandrojenite ile VAİ arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hiperandrojenizm, insülin direnci, visseral adipozite indeksi

SUMMARY

Increased Visceral Adiposity Index in Patients with Polycystic Ovary Syndrome; Relationship Between Inflammation, Insulin Resistance and Hyperandrogenity

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by insulin resistance, hyperandrogenism and subclinical inflammation. Visceral obesity is associated with proinflammatory activity, deterioration of insulin sensitivity, increased risk of developing diabetes, hypertension, atherosclerosis, and higher mortality rate. We searched if the patients with PCOS have increased visceral adiposity index (VAI) and along with its relation to the measures of inflammation, insulin sensitivity and hyperandrogenism. Thirty-nine patients with PCOS and forty-two age and body mass index (BMI) matched healthy controls were enrolled in the study. VAI was calculated by the Formula [Waist Circumference / (36.58 + (1.88XBMI))] x (Triglyceride/0.81) x (1.52/HDL Cholesterol). High sensitivity C reactive protein (hs-CRP) level was determined by Enzyme immunoassay (EIA). IR was calculated by the Homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) formula. Plasma triglyceride, LH/FSH ratio, testosterone, insulin, hs-CRP levels, HOMA-IR score, Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and VAI were significantly higher where as HDL-C level and sex hormone binding globulin (SHBG) levels were significantly lower in women with PCOS compared to healthy controls. VAI correlated positively with BMI, hs-CRP, waist-to-hip ratio, HOMA-IR and negatively with SHBG. Testosterone and LH/FSH did not significantly correlated with VAI. VAI is increased in patients with PCOS in concordance with insulin resistance and inflammation. We found also relationship between hyperandrogenism and VAI in PCOS patients.

Key words: Hyperandrogenism, insulin resistance, visceral adiposity index

Giriş

Polikistik over sendromu % 5-7 prevelans ile üreme çağındaki bayanlarda görülen en sık endokrinopatolojidir (1). Kompleks etiopatogenezin rol oynadığı bir hastalıktır. Polikistik overler, menstruasyon düzensizlikleri, infertilite, androjen fazlalığı, insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve artmış tip 2 diabetes mellitus sıklığı ile seyeder. Daha önce tarafımızca yapılan çalışmalarda polikistik over sendromlu olgularda subklinik inflamasyonun arttığı ve bunun insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2-4).

Visseral yağ dokusu insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olarak bulunmuştur (5). Visseral yağ dokusu dağılımını göstermek için biyoelektrik empedans, manyetik rezonans görüntüleme, DEXA gibi farklı cihazlar kullanılır ve bu sebeple de visseral yağ dokusunun gösterilmesi çok kolay bir yöntem değildir (6,7). Yakın bir tarihte, vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliserid ve HDL-kolesterol gibi değerler kullanılarak hesaplanan VAİ'nin, visseral yağ dağılımını ve insülin direncini çok iyi yansıttığı gösterilmiştir. VAİ yağ dokusu disfonksiyonunun ve anormal yağ dağılımının bir göstergesidir. Ayrıca VAİ'nin kardiyometabolik risk ve subklinik inflamasyon ile de ilişkili olduğu da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8).

Bu çalışmamızda polikistik over sendromlu olgularda VAİ'nin artıp artmadığı ayrıca VAİ'nin insülin duyarlılığı, hiperandrojenizm ve subklinik inflamasyonun ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal-Metod

Hastalar ve kontrol olguları

Çalışmamıza 39 PKOS olgusu dahil edildi. Hastalar 2009-2012 yılları arasında endokrinoloji polikliniğine adet düzensizliği ve/veya hiperandrojenizm bulguları ile başvuran hastalardı. Kontrol grubu olarak da yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer olan normal olan 42 sağlıklı olgu dahil edildi. Kontrol grubunun klinik, biyokimyasal ve hormonal değerleri ve over ultrasonografik bulguları normal olarak saptandı. Hasta ve kontrol olgularının kan basınçları normaldi ve sigara kullanmıyorlardı. Bilinen kronik ilaç kullanım öyküleri yoktu.

Hastalarda hirsutizm dışında anlamlı fizik muayene bulgusu yoktu. Hepsinin prolaktin düzeyleri ve tiroid hormon düzeyleri referanslar arasında idi. Metabolik, kardiyovasküler ve karaciğer hastalıkları yoktu. Over tümörü, konjenital adrenal hiperplazili olgular, herhangi bir ilaç kullanım öyküsü ve VKİ'i 35 kg/m²'in üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Hamile olanlar da çalışmaya dahil edilmediler. Ayrıca başka inflamatuvar hastalığı olanlar (romatolojik hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalığı, enfeksiyon hastalıkları olanlar ile kanser hastaları,

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara, Türkiye.

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya AD., Ankara, Türkiye.

Aynı basım isteği: Cem Haymana
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara, Türkiye.
e-mail: cemhaymana@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: Apr 29, 2015 • Kabul Tarihi: May 21, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Haziran 2015

vb.) da çalışma dışı bırakıldılar. Çalışma GATA Etik kurulunun izni ile yapıldı ve tüm olguların yazılı onamları alındı.

PKOS Tanısı

PKOS tanısı 2004 Rotterdam kriterlerine göre kondu (9). Tüm hastaların aşağıdaki üç kriterden iki tanesini bulundurmaları şart koşuldu: (i) Oligomenore veya amenore (ii) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (iii) Polikistik overler

Antropometrik ölçümler

Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. VKİ, ağırlık/boy² olarak (kg/m²) bulundu. Bel çevresi (cm) 10. Kaburga ile spina iliaca anterior superiorun birleşiminin orta noktasının çevresinin ölçülmesi ile bulundu. Kalça çevresi (cm) ise torakanter majör çizgisinin çevresi olarak ölçüldü. Bel/kalça oranı olarak bu iki değerin ortalaması alındı.

VAİ [Bel çevresi / (36.58 + (1.88XVKİ))] x (Trigliserid/0.81) x (1.52/HDL-K) formülü ile hesaplandı (8).

Laboratuvar ölçümleri

Bir gece açlıktan sonra, venöz kan örnekleri menstrüal dönünün 3-5. gününde sabah saat 08.00-09.00 arasında alındı. Glukoz, total kolesterol, trigliserid ve HDL-Kolesterol düzeyleri Olympus AU 600 auto analyzer (Olympus Diagnostics, GmbH, Hamburg, Germany) cihazı kullanılarak enzimatik kalorimetrik yöntem ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülü ile hesaplandı (10). Luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), estradiol (E2), total testosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), Tiroid stimulan hormon (TSH) ve insülin düzeyleri Modular E-170 Immunologic Analyzer (Roche Diagnostics, Osaka, Japan) cihazı kullanılarak kemolimünasyon yöntemi ile ölçüldü. İnsülin direnci, homeostasis model

assessment (HOMA) formülü [Açlık insülini (microU/mL) x Açlık glukozu (mg/dl)/405] kullanılarak hesaplandı (11). hs-CRP ölçümü enzim immünassay yöntemi ile ölçüldü (en düşük saptanabilir konsantrasyon 0.02 µg/ml).

İstatistiksel ölçümler

İstatistiksel ölçümler SPSS programı (15.0 versiyonu, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Ortalama değerler ± standart sapma olarak yazıldı. Değişkenliğin normalitesinin değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Düzensiz dağılım gösteren veriler için Nonparametric Mann-Whitney U testi, düzenli dağılım gösteren veriler için ise Student T testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konması için ise Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

Bulgular

Antropometrik ve biyokimyasal bulgular

Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, VKİ ve BKO açısından fark tespit edilmedi. PKOS hastalarında açlık plazma glukozu, trigliserid düzeyi, LH/FSH oranı, total testosteron düzeyleri anlamlı olarak yüksekken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Hasta grubunda kontrollere kıyasla insülin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, insülin direncini gösteren HOMA-IR değeri hasta grubunda daha yüksek bulundu. hs-CRP ve VAİ değerleri de hasta grubunda anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edildi.

Korelasyon analizi

VAİ ile VKİ, hs-CRP, BKO ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. VAİ ile hiperandrojeniteyi gösteren testosteron ve LH/FSH oranları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 1. PKOS olgularının biyokimyasal ve antropometrik bulguları

Değişkenler	PKOS (n=39)	Kontrol (n=42)	p
Yaş (yıl)	21.3±4.4	21.5±3.1	0.937
VKİ (kg/m ²)	24.5±5.2	22.1±2.4	0.074
Bel kalça oranı	0.73 ±0.1	0.72±0.0	0.283
APG (mg/dl)	88.8±8.1	82.3±6.9	0.001
Total kolesterol (mg/dl)	158.7±33.3	161.7±32.8	0.625
LDL-K (mg/dl)	87.2±25.1	94.5±28.2	0.263
HDL-K (mg/dl)	49.5±10.9	54.1±9.0	0.02
Trigliserid (mg/dl)	107.8±71.7	65.5±22.0	0.0001
LH/FSH oranı	1.5±1.0	0.9±0.5	0.002
Testosteron (ng/dl)	69.0±29.3	42.3 ±14.8	0.0001
DHEA-S (µg/dL)	342.9±144.8	286.8±98.3	0.014
SHBG (nmol/L)	28.6±11.1	57.4±25.7	0.032
Estradiol (pg/mL)	64.7±75.4	65.1±84.7	0.971
hs-CRP (µg/ml)	1.9±1.5	1.0±1.0	0.003
İnsülin (mIU/ml)	10.8±4.9	6.4±2.2	0.0001
HOMA-IR	2.4±1.1	1.3±0.5	0.0001
VAİ	4.1±3.0	2.1±1.0	0.0001

VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, K: Kolesterol, LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimulant hormon, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, VAİ: Visceral adiposite indeksi

Tablo 2-VAİ ile farklı parametrelerin Pearson Korelasyon Analizi ile ilişkisi

Variable	r	p
VKİ (kg/m ²)	0.482	0.0001
Bel kalça oranı	0.394	0.001
hs-CRP (µg/ml)	0.273	0.042
HOMA-IR	0.514	0.0001
Testosteron	0.127	0.305
Serbest Testosteron	0.017	0.337
DHEA-S	-0.075	0.544
SHBG	-0.379	0.01
LH/FSH oranı	0.209	0.084

VKİ: Vücut kitle indeksi, LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimulant hormon, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülün

Tartışma

Bu çalışmada PKOS olgularında VAİ'nin belirgin olarak arttığı, aynı zamanda VAİ ile insülin direnci ve inflamasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. VAİ ile hiperandrojenite arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca PKOS olgularında lipid düzeylerinde anormallikler ve artmış insülin direnci saptanmıştır.

VAİ, visseral yağ dokusunun bir belirtici olup, kardiyovasküler olaylar ve serebrovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diabetes mellitus gelişim riski hakkında da fikir verir (5). Bu güne dek PKOS hastalarında prospektif bir takiple kardiyovasküler hastalık geliştiğine dair bir veri tespit edilememiştir. Ancak bu hasta grubunda kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığını göstererek, bu yönden bir risk artışı olduğu ifade edilmektedir (4). Bu sebeple de PKOS hastalarında VAİ'nin arttığının gösterilmesi bu hasta grubundaki artmış kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koymaktadır.

Daha önceki çalışmalarda PKOS hastalarında VAİ'nin arttığı gösterilmiş olup benzer olarak biz de VAİ'nin PKOS hastalarında arttığını bulduk. Ülkemizde bugüne dek saptayabildiğimiz kadarı ile PKOS hastalarında VAİ'nin arttığına dair herhangi bir çalışma mevcut değil. Bu anlamda bizim çalışmamız, Türk toplumunda PKOS hastalarının VAİ'nin arttığını gösteren ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda VAİ ile hiperandrojenemi arasında pozitif korelasyon gösterilmiş olup (12) bizim çalışmamızda ise androjen düzeyleri ve gonadotropinlerle VAİ indeksi arasında bir korelasyon gösterilemedi. Bununla birlikte SHBG düzeyleri ile VAİ arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. SHBG ile VAİ arasındaki negatif korelasyonun varlığı da hiperandrojenemi ile VAİ arasındaki korelasyonu destekler bir bulgudur. Çünkü SHBG düzeylerindeki azalma biyoaktif androjen düzeyinde artışa sebep olmaktadır (13).

PKOS hastalarında insülin direncinin arttığı daha önce birçok çalışmada gösterilmiş olup biz de bu hastalarda insülin direncinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bulduk (14). PKOS hastalarında insülin direncinin artmasının sebebi olarak bir çok faktör suçlanmaktadır. İki bu hastalarda genetik

yatkınlık insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca hiperandrojenizm de bu hastalarda insülin direncinin ortaya çıkmasına katkı sağlıyor olabilir ve biz de daha önce yaptığımız çalışmalarda PKOS hastalarında insülin direnci ile hiperandrojenizm arasında ilişki olduğunu ortaya koyduk (15). Başka bir sebep olarak bu hastalarda visseral yağ dokusunun da artmış olması, insülin direncinin artmasına katkı sağlamaktadır (14). Çalışmamızda, visseral yağ dokusunun önemli bir belirtici olan VAİ'nin PKOS olgularında arttığını saptadık. Ayrıca VAİ'nin insülin direnci ile korelasyon gösterdiğini ortaya koyduk. Bu sonuçların ışığında hastalarda visseral yağ dokusunun azaltılmasına yönelik tedavilerin insülin duyarlılığına da katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

PKOS hastalarında subklinik inflamasyon önemli patolojilerden birisidir. Subklinik inflamasyonun ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (16). PKOS hastalarında hs-CRP dışında TNFα, IL6, IL1β, IL7, IL17, monosit kemotaktik protein, makrofaj inflamatuvar protein 1α gibi inflamatuvar sitokinlerin de arttığı gösterilmiştir (17). Ayrıca ekibimiz tarafından yapılan çalışmalarda da subklinik inflamasyon göstergelerinin insülin direncinin belirleyicileri arasında olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmamızda da subklinik inflamasyon göstergesi olan hs-CRP düzeyinin PKOS hastalarında yüksek olduğunu gösterdik. Ayrıca hs-CRP düzeyinin VAİ ile korelasyon gösterdiğini saptadık. Daha önce yapılmış bir çalışmada visseral yağ dokusu ile hs-CRP arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18). Diyabetik hastalarda yapılmış başka bir çalışmada, VAİ ile hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş ise de (19) PKOS hastalarında VAİ ile subklinik inflamasyon arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle de PKOS hastalarında VAİ ile subklinik inflamasyon arasında bir ilişkinin olduğu ilk defa mevcut çalışmamızla gösterilmiş oldu. Visseral yağ dokusunun subklinik inflamasyona nasıl sebep olduğu bazı araştırmalar ile ortaya konmuştur. Adipoz dokudan birçok sitokin, akut faz reaktanları ve inflamatuvar mediatörler salgılanır ve bu moleküller otokrin, parakrin ve sistemik etkiler ile glukoz metabolizması, proinflamatuvar ve inflamatuvar aktiviteler üzerinde etkili olurlar. Örnek vermek gerekirse, adipoz dokudan salınan IL-6 ve benzeri sitokinler hs-CRP salınımını uyarak hs-CRP düzeyinin artmasına sebep olurlar (20,21).

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle hasta sayımız çok fazla olmamakla birlikte PKOS hastaları ile yapılan birçok çalışma benzer sayıda hasta ile yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle VAİ ile koroner arter hastalığı ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi gösterebilmek mümkün değildir. Öte taraftan inflamatuvar gösterge olarak sadece hs-CRP'nin de bakılmış olması bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Ancak hs-CRP'nin bu konuda en çok çalışılan markerlardan birisi olması, visseral adiposite ile yakın ilişki göstermesi ve subklinik inflamasyonu doğru bir şekilde göstermesi nedeniyle bu marker seçilmiştir (18). Bunlarla birlikte PKOS hastalarında VAİ ile subklinik inflamasyon arasındaki ilişkinin ortaya konması nedeniyle çalışmamız önem arz etmektedir.

Özetle çalışmamızda PKOS hastalarında VAİ'nin arttığı gösterilmiş olup, VAİ ile insülin direnci ve subklinik inflamasyon arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. VAİ ile androjenler arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla hasta sayısının dahil edildiği, prospektif çalışmaların yapılması PKOS hastalarında VAİ'nin öneminin ortaya konmasını sağlayacaktır.

Referanslar

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438.
2. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:266-272.
3. Shim U, Oh JY, Lee HJ, Hong YS, Sung YA. Long menstrual cycle is associated with type 2 diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes Metab J* 2011;35: 384-389.
4. Shaw LJ, 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.
5. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A et al. 1996; Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care* 19: 983-991.
6. Volafava J, Bray GA. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue in the metabolic components of obesity. *Metabolism* 2001;50:425-435.
7. dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:295-301.
8. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920-922.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
11. 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;28:412-419.
12. Visceral adiposity index (VAI) is related to the severity of anovulation and other clinical features in women with polycystic ovary syndrome. Androulakis II, Kandaraki E, Christakou C, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81: 426-31
13. Gandar R, Spizzo M, Collin D 1999; Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 28: 510-518
14. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 1690-1694
15. High plasma level of long Pentraxin 3 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Aydogdu A, Tasci I, Tapan S, et. al. *Gynecol Endocrinol*. 2012; 28 :722-725.
16. "Inflammation and arterial stiffness in humans". Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. *Atherosclerosis*. 2014; 237: 381-390.
17. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015;149:219-227
18. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C. *PLoS One*. 2014; 20; 9(3): e91969.
19. Hamad A, Qureshi HJ, Roohi N. Assessment of C-reactive proteins in recently diagnosed type-1 diabetic children as a risk marker of early atherosclerosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26 :434-436.
20. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015; 149: 219-227.
21. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994; 15: 74-80.