



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARDA KAS VE KEMİK
KOMPOZİSYONUNUN VE FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu Çelik Eroğlu

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARDA KAS VE KEMİK
KOMPOZİSYONUNUN VE FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu Çelik Eroğlu

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız

PROJE NUMARASI: THD202119600

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları tez çalışmam süresince bilgisi, tecrübesi, tavsiyeleri, yol göstericiliği ve değerli katkıları ile çalışmamı yönlendiren, akademik yaklaşımını örnek aldığım tez danışmanım Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, yol gösteren Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve minnet ve saygılarımı sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Spor Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Feza Korkusuz'a ve Spor Hekimliği Araştırma Görevlisi Dr. Levend Karaçoban'a, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İlkey Sedakat İdilman'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışması sırasında emeği geçen iç hastalıkları poliklinik binası Kan Alma Ünitesinin değerli hemşirelerine, KMD ve MRG teknisyenlerine, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı çalışanlarına ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman ilgi, özveri ve sevgileriyle yanımda olan, hayatımdaki huzur ve güveni tesis ederek, bana akademik uğraş imkanı sağlayan, emekleri asla ödenemeyecek olan tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Her anımda yanımda olan, bilgisi ve sevgisi ile destek olup, eksik olduğuda noktalarda beni tamamlayan, değerli eşim İmdat Eroğlu'ya teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Türkiye Cumhuriyeti Devleti'nde bir Türk hekimi olarak, eğitim-öğretim alabilme hakkını Türk kadınlarına tanıyan ve çağdaş bir Türk hekimi olabilmemi ve bilim yapmamı mümkün kılan eşit yurttaşlığa dayalı laik Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu büyük önder Mustafa Kemal Atatürk'e en kalbi duygularıyla minnet ve saygılarımı sunarım.

Dr. Burcu Çelik Eroğlu

ÖZET

Eroğlu BÇ, Polikistik Over Sendromu Tanılı Hastalarda Kas ve Kemik Kompozisyonunun ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda en sık görölen endokrinolojik bozukluktur. Pek çok sistem üzerindeki olumsuz etkileri bilinmesine rağmen PKOS'un kas-iskelet sistemi üzerindeki olası etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada PKOS'un geç reproduktif dönemdeki kadınlarda kas ve kemik kompozisyonu ve fonksiyonu üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 34 PKOS ve 32 yaş ve VKİ uyumlu kontrol kadın dahil edildi. Vücut kompozisyonunu belirlemek için tüm katılımcılara dual enerjili X-ray absorsiyometrisi (DEXA) uygulandı. Ayrıca bireylerde abdomen ve uyluk manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak kesitsel kas alanları ve kasların yağ fraksiyonları değerlendirildi. Kas gücü, izokinetik dinamometre, Biodex® System Pro3 (Biodex Corp. Shirley NY, ABD) kullanılarak ölçüldü. Diz ekstansör ve diz fleksör konsantrik kas kuvveti, birim zamandaki açısıl yer değiştirme miktarını temsil eden 60°/sn açısıl hızlarda değerlendirildi. Ortalama yaş PKOS'ta 43 ± 3.7 , kontrollerde 42.2 ± 3.5 idi. Tanı anında PKOS hastalarının %94,1'i (n=32) fenotip A, %5,9'u (n=2) fenotip B idi. PKOS hastalarında testosteron, FAİ ve açlık insülini kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0.001$ ve $p=0.032$). Toplam abdominal kas alanı (TAMA), paraspinal kas alanı, uyluk kas alanı, visseral yağ doku (VAT), subkutan yağ doku (SAT), vertebral manyetik rezonans görüntüleme-proton dansite yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), uyluk ve paraspinal kas MRI-PDFF gruplar arasında benzerdi ancak karaciğer MRI-PDFF'si PKOS grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,044$). Gruplar arasında DEXA ile değerlendirilen kas ve kemik kompozisyonu açısından fark yoktu. Alt grup analizinde obez PKOS hastalarının obez kontrollere göre daha yüksek TAMA'ya ($p=0,012$) ve daha yüksek visseral yağ dokusuna ($p=0,049$) sahip olduğu görüldü. Trunkal yağlanmayı destekleyen visseral yağ dokusu artışı, tüm grup karşılaştırmasında da PKOS grubunda istatistiksel öneme ulaşmamakla birlikte daha yüksek olma eğilimindeydi ($p=0.072$). Her iki grupta da MRG ve DEXA ile ölçölen vücut kompozisyon parametreleri, temel olarak VKİ ve açlık insülin değerleri ile ilişkili iken,

androjen seviyeleri ilişkili değildi. İzokinetik dinamometre analizlerinde obez olmayan kadınlarda obezitesi olan kadınlara göre normalize edilmiş diz ekstansör tepe torku artmış bulunurken PKOS ve kontrol grupları arasında kas mekanik fonksiyonu açısından fark saptanmadı. Ancak non-obez alt grupta diz ekstansör kas kuvveti daha yüksekti ($p=0.049$). Bu çalışmanın sonuçlarına göre geç reproduktif dönemde PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ eşleştirilmiş kadınlara göre karaciğer yağlanma oranı artmıştır. Obez PKOS'lu kadınlarda obez kontrollere göre abdomen kas ve viseral yağ oranları daha yüksektir. Non-obez PKOS'lu kadınlarda artmış diz ekstansör kas kuvveti dışında kas mekanik fonksiyonu PKOS'lu kadınlarla kontroller arasında benzerdir.

Anahtar Kelimeler: PKOS, kemik, kas, yağ dokusu, vücut kompozisyonu, MRI-PDFF, izokinetik dinamometre

ABSTRACT

Eroğlu BÇ, Evaluation of Bone and Muscle Composition and Function in Polycystic Ovarian Syndrome, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2023. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women. Although its negative effects on many systems are known, potential effects of PCOS on the musculoskeletal system are not well established. In this study, we aimed to examine the effects of PCOS on muscle and bone composition and function in women in the late reproductive years. The study included 34 PCOS 32 age- and BMI-matched control women. To determine body composition, all subjects underwent dual energy x-ray absorptiometry (DXA). Furthermore, cross-sectional muscle areas and fat fraction of muscles were assessed by abdomen and thigh magnetic resonance imaging (MRI). Muscle strength was measured using an isokinetic dynamometer, Biodex® System Pro3 (Biodex Corp. Shirley NY, USA). Knee extensor and knee flexor concentric muscular strength was assessed at angular velocities of 60°/sec, which represents the amount of angular displacement per unit time. The mean age was 43 ± 3.7 yr in PCOS and 42.2 ± 3.5 yr in the controls. At the time of diagnosis, 94.1% (n=32) of PCOS patients were phenotype A, while 5.9% (n=2) were phenotype B. Testosterone, FAI and fasting insulin were higher in PCOS patients than controls ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.032$, respectively). While total abdominal muscle area (TAMA), paraspinal muscle area, thigh muscle area, visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT), vertebral magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF), thigh and paraspinal muscle MRI-PDFF were similar between groups, liver MRI-PDFF was higher in the PCOS group ($p = 0.044$). This was mainly due to the difference in the non-obese population ($p = 0.029$). There was no difference between the groups for DXA-derived muscle and bone composition. Subgroup analysis showed that obese PCOS patients had higher TAMA ($p = 0.012$) and visceral adipose tissue ($p = 0.049$) than obese controls. Although not reaching statistical significance, a trend towards increased visceral adipose tissue supporting truncal adiposity was found in the PCOS group ($p = 0.072$). Composition parameters measured

by MRI and DEXA for both PCOS patients and controls mainly correlated with BMI and fasting insulin values, but not with androgen levels. Isokinetic dynamometer analyses revealed higher normalized knee extensor peak torque in nonobese women than the obese group, however did not show a difference for muscle mechanical function between PCOS and controls other than increased 60°/sec knee extensor average power (W) in nonobese PCOS ($p=0.049$). Our results suggest increased liver adiposity in women with PCOS at late reproductive years. Obese PCOS women have higher abdominal muscle mass and visceral fat than obese controls. Muscle mechanical function in general is similar between PCOS and controls in late reproductive years.

Keywords: PCOS, bone, muscle, adipose tissue, body composition, MRI-PDFF, isokinetic dynamometer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Patogenez	6
2.4.1. Gonadotropik Düzensizlikler	7
2.4.2. Over Folikül Gelişimi Duraklaması	8
2.4.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi	9
2.4.4. Adipoz Doku Disfonksiyonu	11
2.4.5. Hiperandrojenizm	12
2.4.6. Çevresel Faktörler	13
2.5. Genetik ve Epigenetik	14
2.6. Klinik Bulgular ve Komorbiditeler	15
2.6.1. Hiperandrojenizm	16
2.6.2. Oligo/anovulasyon	17
2.6.3. Polikistik Over Görünümü	18
2.6.4. Metabolik Disfonksiyon	18
2.6.5. Duygudurum Bozuklukları.....	20
2.6.6. Diğer Klinik Durumlar	20
2.7. Tanı	20

2.8. Tedavi.....	22
2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	23
2.8.2. Medikal Tedavi	23
2.9. Polikistik Over Sendromu ve Yaşlanma	26
2.10. Kas-İskelet Sistemi, Vücut Kompozisyonu ve Polikistik Over Sendromu.....	29
2.10.1. Osteosarkopeni	29
2.10.2. PKOS ve Osteosarkopeni.....	33
2.10.3. OKS ve Osteosarkopeni.....	36
2.11. Osteosarkopeni Değerlendirmesinde DEXA, MRG ve İzokinetik Dinamometrenin Yeri	38
2.11.1. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA).....	38
2.11.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	39
2.11.3. İzokinetik Dinamometre	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Hasta Seçimi.....	46
3.2. Çalışma Grupları.....	47
3.3. Çalışma Protokolü	47
3.3.1. Klinik Değerlendirme ve Antropometrik Ölçümler	48
3.3.2. Biyokimyasal Değerlendirme	49
3.3.3. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA).....	51
3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	51
3.3.4.1. Görüntüleme Protokolü.....	51
3.3.4.2. Görüntü Analizleri.....	52
3.3.4.3. NAFLD Tanı Kriterleri	54
3.3.5. Kas Gücü Ölçümü ve Fonksiyonel Kapasite Değerlendirilmesi	55
3.4. Kas Kütlesi Değerlendirilmesi	59
3.5. Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi	60
3.6. İstatistiksel Analiz	62
3.7. Araştırmanın Etik Yönü	63
3.8. Araştırmanın Maddi Desteği.....	63

4. BULGULAR	64
4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri	64
4.2. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	64
4.2.1. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açısından Karşılaştırılması	64
4.2.2. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	65
4.2.3. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması	66
4.3. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	70
4.3.1. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açısından Karşılaştırılması	70
4.3.2. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	70
4.3.3. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması	70
4.4. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	71
4.4.1. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açısından Karşılaştırılması	71
4.4.2. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	72
4.4.3. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması	73
4.5. Korelasyon Analizleri	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇLAR	99
7. KAYNAKLAR	100

KISALTMALAR

A	: Android
AE-PCOS	: Androgen Excess and PCOS Society
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AMH	: Anti müllerian hormon
ASM	: Apendiküler iskelet kas kütlesi (Appendicular skeletal muscle mass)
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
AST	: Aspartat transaminaz
AvP	: Ortalama güç (Average Power)
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BC	: Vücut kompozisyonu (Body composition)
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BMC	: Kemik mineral içeriği (Bone mineral content)
BMFF	: Kemik iliği yağ fraksiyonu (Bone marrow fat fraction)
BMP-15	: Kemik morfojenetik protein 15(Bone morphogenetic protein 15)
bT	: Biyolojik olarak kullanılabilir (Bioavailable) testosteron
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C reaktif protein
CSE-MRI	: Kimyasal kayma kodlamaya dayalı MRG (Chemical shift encoded magnetic resonance imaging)
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E	: Östrojen (Estrogen)
EE – CPA	: Etil estradiol – siproteron asetat

ELİSA	: Enzim bağılı immunsorbent deney (Enzyme-linked immunosorbent assay)
ERK	: Hücre dışı sinyalle regüle edilen kinaz (Extracellular signal-regulated kinase)
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embriology
EWGSOP	: European Working Group on Sarcopenia in Older People
FAİ	: Serbest androjen indeksi (Free androgen index)
FGF-2	: Fibroblast büyüme faktörü 2 (Fibroblast growth factor 2)
FOH	: Fonksiyonel over hiperandrojenizmi
FSH	: Follikül uyarıcı hormon (Follicle stimulating hormone)
G	: Gynoid
GDB	: Global Burden of Disease
GDF-9	: Büyüme farklılaşma faktörü 9 (Growth differentiation factor 9)
GGT	: Gamma glutamil transferaz
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon (Gonadotropin releasing hormone)
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (Genome Wide Association Studies)
HA	: Hiperandrojenizm
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (Insulin like growth factor 1)
IL-6	: İnterlökin 6
IPAQ-SF	: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi - Kısa Formu (International Physical Activity Questionnaire – Short Form)
IRS	: İnsülin reseptörü substratı
IUI	: İntrauterin inseminasyon
iPTH	: İntakt paratiroid hormon

İR	: İnsülin direnci / rezistansı
İVF	: İn vitro fertilizasyon
J	: Joule
km/sa	: kilometre/saat
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LMI	: Yağsız kütle indeksi (Lean mass index)
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
LESM	: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi (Lower extremity skeletal muscle mass)
LESMI	: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi indeksi (Lower extremity skeletal muscle mass index)
LH	: Luteinize edici hormon (Luteinizing hormone)
LOD	: Laparoskopik ovaryan drilling
MAT	: Kemik iliği yağ dokusu (Marrow adipose tissue)
MET	: Metabolik eşitlik (Metabolic equivalent)
MET-dk/hafta	: Haftada metabolik eşdeğer dakikaları
mFG	: Modifiye Ferriman Gallwey
mm	: milimetre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI-PDFF	: Manyetik rezonans görüntüleme - proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (Magnetic resonance imaging – proton density fat fraction)
mRNA	: mesajcı RNA
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (Non-alcoholic fatty liver disease)
NIH	: National Institutes of Health
N/m	: Newton / metre
OA	: Oligo / anovulasyon
ODKA	: Orta Doğu ve Kuzey Afrika

OKS	: Oral kontraseptif
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu (Obstructive sleep apnea syndrome)
P1NP	: Procollagen I N-terminal propeptid
PKO	: Polikistik over
PKOM	: Polikistik over morfolojisi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PTQ	: Tepe Tork (Peak Torque)
PTQ/VA	: Tepe Tork / Vücut Ağırlığı (Peak Torque / Body Weight)
RCC	: Renal hücreli karsinom (Renal cell carcinoma)
RMR	: Dinlenim metabolizma hızı (Resting metabolic rate)
ROI	: İlgi bölgesi (Region of interest)
RSMI	: Rölatif iskelet kas indeksi (Relative skeletal muscle index)
SAT	: Subkutan yağ doku
SGA	: Small for gestational age
SHBG	: Seks-hormon bağlayıcı globulin
spO2	: Oksijen saturasyonu
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T	: Testosteron
T. İş	: Toplam iş
TAMA	: Toplam abdominal kas alanı (Total abdominal muscle area)
TG	: Trigliserid
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (Transforming growth factor beta)
Tip 2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TPA	: Toplam psoas kas alanı
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vücut ağırlığı

VAT	: Visseral yağ doku (Visceral adipose tissue)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
W	: Watt
YLD	: Özürlülükle yaşanan yıllar (Years life disabled)
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
6DYM	: 6 Dakika Yürüme Mesafesi
25(OH)D	: 25 hidroksi vitamin D
°/sn	: derece / saniye

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. PKOS'un patofizyolojisi.....	8
Şekil 2.2. PKOS'ta insülin sinyal defektleri.....	11
Şekil 2.3. Modifiye Ferriman – Gallwey (mFG) skorum sistemi	17
Şekil 2.4. PKOS.	18
Şekil 2.5. PKOS'un tanı kriterleri ve fenotipleri	22
Şekil 2.6. Risk faktörleri, kas-kemik crosstalk (miyokinler, osteokinler, adipokinler) ve osteosarkopeninin patofizyolojisi	33
Şekil 3.1. MRI-PDFD yöntemi ile ölçülen uyluk kas alanı ve uyluk kas yağ oranı	53
Şekil 3.2. MRI-PDFD yöntemi ile ölçülen paraspinal kas alanı ve paraspinal kas yağ oranı	53
Şekil 3.3. MRI-PDFD yöntemi ile ölçülen toplam abdominal kas alanı	53
Şekil 3.4. MRI-PDFD yöntemi ile ölçülen vertebra yağ oranı	54
Şekil 3.5. MRI-PDFD yöntemi ile ölçülen subkutan yağ doku ve visseral yağ doku	54
Şekil 3.6. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (IPAQ – SF)	62
Şekil 4.1. PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG karaciğer yağ oranı dağılımı	74
Şekil 4.2. PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG VAT dağılımı	74
Şekil 4.3. PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG TAMA dağılımı	75
Şekil 4.4. PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda diz ekstansörleri AvP dağılımı	76

TABLOLAR

Tablo 3.1. Modifiye Borg skalası	59
Tablo 4.1. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri ve demografik bilgileri.....	65
Tablo 4.2. Çalışma grubu hormonal ve biyokimyasal özellikleri.....	66
Tablo 4.3. Çalışma grubu MRG sonuçları.....	67
Tablo 4.4. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi.....	68
Tablo 4.5. Çalışma grubu kemik mineral dansitesi ölçümleri	68
Tablo 4.6. Tüm grup izokinetik dinamometre diz ekstansörleri analiz sonuçları	68
Tablo 4.7. Tüm grup izokinetik dinamometre diz fleksörleri analiz sonuçları.....	69
Tablo 4.8. Tüm katılımcıların izokinetik dinamometre analiz sonuçları	69
Tablo 4.9. Çalışma grubu fiziksel aktivite anketi sonuçları	69
Tablo 4.10. Çalışma grubu 6DYT sonuçları	69
Tablo 4.11. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri / alt grup analizi.....	72
Tablo 4.12. Çalışma grubu hormonal ve biyokimyasal özellikleri / alt grup analizi.....	73
Tablo 4.13. Çalışma grubu MRG sonuçları / alt grup analizi.....	74
Tablo 4.14. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi / alt grup analizi.....	75
Tablo 4.15. Çalışma grubu kemik mineral dansitesi ölçümleri / alt grup analizi.....	76
Tablo 4.16. Çalışma grubu izokinetik dinamometre diz ekstansörleri / alt grup analizi	76
Tablo 4.17. Çalışma grubu izokinetik dinamometre diz fleksörleri / alt grup analizi	77
Tablo 4.18. PKOS grubu VKİ (kg/m ²) korelasyon analizi	77
Tablo 4.19. PKOS grubu insülin 0.dk (µIU/mL) korelasyon analizi.....	78
Tablo 4.20. PKOS grubu CRP (mg/dl) korelasyon analizi	78
Tablo 4.21. PKOS grubu MRG vertebra yağ oranı (%) korelasyon analizi.....	78

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çalışmamızın hipotezi Polikistik Over Sendromlu (PKOS'lu) kadınlarda ilerleyen yaşla beraber osteosarkopeni riskinin artmış olabileceğidir. Bu doğrultuda çalışmanın amacı; PKOS hastalarının ilerleyen yaşta kas ve kemik kompozisyonu ve fonksiyonunu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

PKOS reproduktif dönemdeki kadınların %5-15'ini etkileyen kompleks bir endokrinolojik bozukluktur (1). PKOS tanısı Rotterdam Konsensusu'nda belirtilen üç kriterden (oligo-amenore, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, polikistik overler) en az ikisinin varlığıyla konulur. Önceleri PKOS fertilitiyi bozan bir klinik durum olarak tanımlanırken, patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber PKOS'un birçok organ sistemi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. PKOS; tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), hepatik steatoz, dislipidemi, hipertansiyon (HT) gibi çeşitli kardiyometabolik klinik tablolar, endometrium kanseri, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur (2, 3). PKOS'un birçok klinik durumla ilişkisi çalışılmışken, kas ve kemik metabolizması üzerine olan etkisi yeterince bilinmemektedir. Kompleks bir patofizyolojisi olan PKOS'un kemik metabolizması üzerine etkisine dair çelişkili veriler mevcuttur. Bazı çalışmalarda kemik metabolizması üzerine anabolik etkileri bulunurken, başka çalışmalarda ise kemik metabolizması üzerine negatif etkileri olduğu saptanmıştır. Hiperandrojenemi (HA) ve hiperinsülinemi nedeniyle kemik üzerine anabolik etkiler yapabileceği öngörülürken, artmış inflamasyon ve oksidatif stress, azalmış D vitamini, azalmış aromataz düzeyleri, artmış paratiroid hormon ve amenore nedeniyle kemik formasyonu üzerine negatif etkileri olabileceği ve kemik rezorpsiyonunu artırabileceği düşünülmektedir (4, 5). Kazemi ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan çok merkezli vaka kontrol çalışmasında erken reproduktif dönemdeki PKOS tanılı kadınlarda kontrol grubuna göre vücut kompozisyonunda osteosarkopeni düşündürebilecek bulguların arttığı saptanmıştır ve bu durum bozulmuş insülin fonksiyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (6). Bu çalışmada saptanan reproduktif çağıdaki artmış osteosarkopeni riskinin ilerleyen yaşla birlikte devam edip etmediği ise henüz bilinmemektedir. Daha önce yapılan araştırmalarda PKOS hastalarında kardiyometabolik risklerin reproduktif

dönemde aynı yaş grubundaki sağlıklılara oranla arttığı, fakat artan yaş ve menopozla beraber aynı risk artışının saptanmadığına dair veriler vardır (7). PKOS'ta ilerleyen yaşın eşlik eden komorbiditelere olan değişen etkisinden ötürü reproduktif dönemde saptanan PKOS ve artmış osteosarkopeni riskinin geç reproduktif dönemde ve ilerleyen yaşla beraber devam edip etmediğinin çalışılması hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sunabilir.

Bu çalışmada; geç reproduktif dönemdeki PKOS hastalarında osteosarkopeni sıklığının artıp artmadığı, PKOS hastalarında ilerleyen yaşla beraber kas ve kemik kompozisyonunda ve fonksiyonunda değişiklik olup olmadığı, PKOS hastalarında potansiyel kas ve kemik kompozisyonel ve fonksiyonel değişikliklerinin obezite, sendrom fenotipi ve komponentlerinin ilişkili olup olmadığı sorularının cevaplanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

PKOS, kadınlarda HA, menstrüel düzensizlikler, ovulatuvar disfonksiyon ile karakterize olan, bu özelliklerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak çeşitli fenotiplere kategorize edilen, klinik sunumu heterojen olan yaygın bir hastalıktır (2).

PKOS hastalarını daha iyi tanımlayabilmek için 4 ayrı fenotip gündeme gelmiştir. Bunlardan ilki ve tam fenotip olarak değerlendirileni HA, oligo/anovulasyon (OA) ve polikistik over morfolojisinin (PKOM) üçünü de içeren Fenotip A'dır; ikincisi ise OA ve HA'nın olduğu ancak PKOM'un olmadığı hastaları tanımlayan Fenotip B'dir. Bu iki fenotip klasik PKOS olarak da adlandırılmaktadır. Daha sonradan eklenen diğer iki fenotip ise sadece HA ve PKOM olan Fenotip C ile OA ve PKOM olan Fenotip D'dir (8). 2012 yılında gerçekleşen NIH konsensus paneli tarafından tanıda 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılması ve tüm hastaların belirtilen bu 4 fenotipe göre sınıflandırılması önerilmiştir.

2.2. Tarihçe

PKOS'a ait olduğu bilinen menstrüel düzensizlikler ve HA birlikteliği modern tıptan daha önce fark edilmiştir. Bunun ilk örneklerinden biri Hipokrat'ın *Epidemics* kitabında yer almaktadır. Burada eski Yunan şehirlerinden Abdera ve Thasos'ta yaşayan amenore ve hirsütizmi olan iki kadından bahsedilmektedir (9). Milattan önce 98-138 yıllarında yaşamış olan Soranuslu Ephesus da amenoreik, hirsütizimli ve infertil kadınlardan bahsetmiştir (10). Polikistik over morfolojisi (PKOM) ise ilk kez 1721 yılında Antonio Vallisnieri tarafından infertil bir kadının overlerinin incelenmesi sonucu saptanmıştır. Bu incelemedeki overler "güvercin yumurtası büyüklüğünde, parlak ve beyaz yüzeyle" olarak tanımlanmıştır (11). Aquiles Chereau 1844 yılında over yüzeyinde küçük kistlerin varlığından bahsetmiştir (12). Lawson Tait 1879 yılında semptomatik kist dejenerasyonu olan hastalara bilateral ooferektomi yapılması gerektiğini öne sürmüştü ancak o dönemde bu fikre karşı çıkan birçok kişi olmuştur (13). John A. McGlenn tarafından 1916 yılında overlerin tamamen çıkarılması yerine yüzeydeki kistlerin iğne ile

boşaltılması önerilmiştir (14). Günümüze kadar birçok kaynakta OA, HA ve PKOM'a sahip kadınların varlığına değinilmiştir; ancak modern tıpta bu birlikteliği ilk tanımlayanlar Irving Stein ve Michael Leventhal olmuştur. Bu araştırmacılar 1935 yılında yaptıkları 7 hastayı içeren çalışmada OA, HA ve PKOM birlikteliğini ilk kez birbiriyle ilişkili antiteler olarak sunmuşlardır. Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsütizm ve polikistik overleri olan yedi vaka incelenmiş, bu hastalara ovaryan wedge rezeksiyonu yapılmış ve ovaryan wedge rezeksiyonu sonrası menstrüel düzenin normale döndüğünü raporlamışlardır. Ovaryan wedge rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde, over korteksinin kalınlaşmış ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyük olduğu gözlenmiştir (15). McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından 1958 yılında ilk defa PKOS'lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (16). Swanson ve arkadaşları tarafından 1981 yılında polikistik overlerin ultrasonografi (USG) bulgusu gösterilmiş (17) ve 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları tarafından polikistik overler ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmışlardır (18).

PKOS'un resmi tanı kriterlerinin ortaya çıkışı ise 1990 yılında yapılan NIH konferansında olmuştur. "NIH Kriterleri" olarak tanımlanan bu kriterler 2003'te Rotterdam Kriterleri ile değiştirilmiş, 2006'da ise AE- PCOS tarafından alternatif kriterler ortaya atılmıştır. Bu kriterlerden günümüzde en yaygın kullanılanı ise Rotterdam Kriterleri'dir.

PKOS'a dair yazılı kanıtlar, 2000 yıl öncesine kadar ulaşsa da sendromun ırk, etnik grup ve coğrafyadan bağımsız olarak dünyanın birçok yerinde yaklaşık olarak aynı prevalansta görülmesi, PKOS'un yaklaşık 50.000 – 80.000 yıl öncesine uzanan eski çağlara, insanoğlunun Afrika'dan diğer kıtalara göçünden öncesine dayandığını düşündürmektedir. Bu hipotez son yıllarda giderek daha yaygın olarak kullanılan Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) ile desteklenmiştir. Bu çalışmalarda saptanan genetik anormalliklerin de Çin ve Avrupa kökenli kadınlarda benzer olması PKOS'un antik bir bozukluk olduğuna işaret etmektedir (19).

2.3. Epidemiyoloji

PKOS'un epidemiyolojik çalışmalarına baktığımızda 3 farklı tanı kriteri grubunun mevcut olması nedeniyle genel popülasyondaki prevalansın çalışmadan çalışmaya değiştiği görülmektedir. Tanı kriteri olarak tek bir tanesinin kullanıldığı çalışmalar bile klinik HA tanısının kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi, PKOM görünümünün USG cihazının özelliklerine ve yapan kişiye göre değişebilmesi, çalışmaya dahil edilen hastaların fenotip standardizasyonun yeterli yapılmaması gibi nedenlerle farklı şekilde sonuçlanabilmektedir.

Günümüzde PKOS'un küresel prevalansının incelenmesi, ırklar arasındaki farklılıkları aydınlatılabilir. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İspanya, Yunanistan, Avustralya, Meksika ve Türkiye'den gelen raporlar, NIH 1990 kriterlerinde tanımlanan PKOS prevalansını % 6-9 arasında değişen benzer bir oranda göstermektedir (20, 21). Hacettepe PKOS çalışma grubunun 2016 yılında yayınladığı dünyadaki prevalans ve fenotip çalışmalarının ilk metaanalizinde 24 farklı çalışma incelenmiş olup, NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerinin tanısız alt kümelerine göre PKOS prevalansı sırasıyla %6, %10 ve %10 şeklinde belirtilmiştir (22).

2012 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre Türkiye'deki PKOS prevalansı sırasıyla %6.1, %19.9 ve %15.3 oranlarında bulunmuştur (1).

Yayınlanmış veriler, klinik olarak tanımlanan PKOS hastalarının yarısından fazlasının fenotip A olduğunu, diğer üç fenotipin (B, C ve D fenotipleri) hemen hemen eşit prevalansa sahip olduğunu göstermektedir (23). Klasik PKOS formunun (A ve B fenotipleri) klinik olarak tanımlanan toplam PKOS hastalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturduğu görülmektedir (24).

Küresel Hastalık Yüğü (GDB, Global Burden of Disease) 2019 çalışmasında PKOS'a bağlı prevalans, yıllık insidans ve özürlülükle yaşanan yıllara (YLD, years lived with disability) ilişkin veriler, 1990'dan 2019'a kadar 204 ülke ve bölge için verilmiştir. PKOS için küresel yaşa göre standardize prevalans, yıllık insidans ve YLD oranları 2019'da,

1990'dan bu yana sırasıyla %30.4, %29.5 ve %29.9'luk bir artış gerçekleşmiştir. Küresel olarak, PKOS'un yaygın vaka sayısı ve prevalans sırasıyla 25-29 yaş ve 40-44 yaş gruplarında zirve yapmıştır. Bölgesel ve ulusal düzeylerde PKOS yükü ile sosyodemografik indeks arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur (25).

2.4. Patogenez

PKOS patofizyolojisi çok eski yıllardan beri tartışılan bir konu olmuştur. İlk olarak 1900'lu yılların başında Forgue ve Massabuau tarafından inflamasyon, konjesyon ve distrofi olmak üzere 3 patolojik mekanizma öne sürülmüştür. İnflamasyon teorisine göre, overlerdeki mikrokistler intrinsik veya ekstrinsik ortamdan kaynaklanan bir enfeksiyonun sonucunda oluşmaktadır. Konjesyon teorisine göre, lezyonlar basınç, parsiyel torsiyon veya overlerin beslenmesini sekteye uğratabilecek başka bir nedenden ötürü ortaya çıkmaktadır. Distrofi teorisine göre ise bu bozukluklara overlerin beslenmesindeki değişiklikler veya anormallikler neden olmaktadır (26).

PKOS patofizyolojisinin kaynağı olarak 1930'lu yıllarda ön hipofizden kaynaklanan hormonal uyarılar gösterilmiştir ve over yüzeyindeki kistlerin mekanik olarak kalabalığa neden olduğu ve bu nedenle normal foliküllerin over yüzeyine ulaşamadığı savunulmuştur (19). Daha sonraki yıllarda, o dönemde Stein-Leventhal sendromu olarak adlandırılan hastalığa sahip kadınların idrarları incelendiğinde LH yüksekliği saptanmış ve bunun altta yatan patoloji olabileceği düşünülmüştür (16, 27).

Günümüzde PKOS patofizyolojisinin altında genetik yatkınlık, gonadotropin salgılanması ve etkilerindeki değişiklikler, ovaryan follikülogenezde disfonksiyon, insülin salgısında bozulma ve insülin rezistansı (İR), overlerden ve adrenal bezden fazla androjen salınımı ve çevresel faktörler gibi çoklu mekanizmaların birlikte etki göstermesinin yattığı düşünülmektedir. PKOS görülme riskini artıran; oligo/anovulatuvar infertilite (28), obezite ve İR (29-31), tip 1 (32) ve tip 2 diyabet (33), gestasyonel diyabet (34), prematür adrenarş öyküsü (35), birinci derece akrabalarında PKOS olması (36) ve valproat kullanımı (37, 38) gibi faktörler de patofizyolojinin karmaşıklığını desteklemektedir.

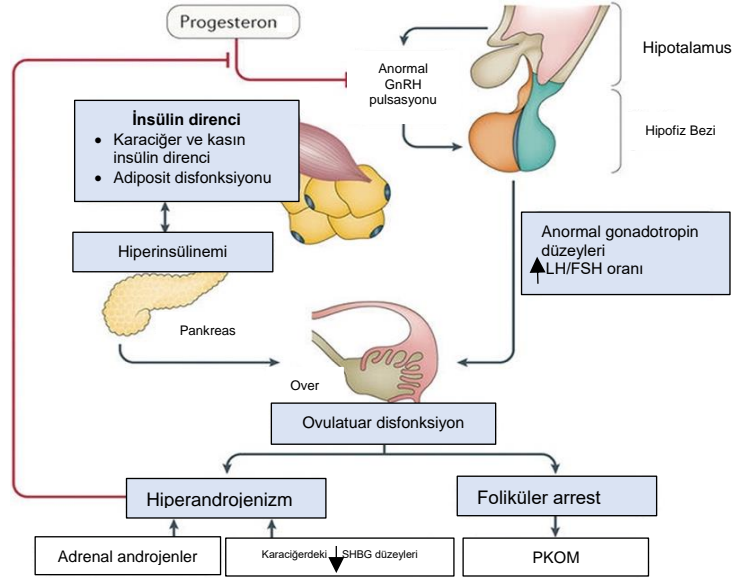
Yakın zamanlı yapılan çalışmalar, ileri glikasyon son ürünleri birikiminin tüm PKOS fenotiplerinde ortak bir özellik olduğuna işaret etmektedir (39).

2.4.1. Gonadotropik Düzensizlikler

Normal bir ovulasyonda olgunlaşmamış oositler follikül uyarıcı hormon (FSH) etkisi altında olgun oositlere dönüşür, nihai matürasyon ise LH etkisi ile olur. Normal menstrüasyon fizyolojisinde, luteal-foliküler geçiş sırasında plazma FSH düzeyinin yükselişi, foliküler gelişim ve ovulasyon için kritik öneme sahiptir (40).

PKOS'lu kadınlar, gonadropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil salınım sıklığını yavaşlatmak için daha yüksek seviyelerde progesteron gerektirir, bu da yetersiz FSH sentezine ve over androjenlerinin kalıcı LH stimülasyonuna neden olur. GnRH pulsatil salınımına olan azalmış duyarlılık, adölesan dönemde PKOS'un oluşumunu açıklamaya yardımcı olabilir (40). Adölesan ve yetişkin PKOS'lu kadınlarda GnRH pulsatil salınımında bozulmalar mevcuttur. PKOS'lu kadınlar, progesteron geri bildirimine düşük yanıt veren anormal derecede hızlı LH pulsatilitesine sahiptir ve bu da serum LH : FSH oranlarında yükselmelere katkıda bulunur. Androjenin östrojene foliküler dönüşümünü düzenleyen FSH'nin yetersiz seviyede olması foliküler gelişimin bozulmasına katkıda bulunurken, teka hücresinden steroid üretimini uyarıcı LH'nin yüksek seviyede olması ovaryan androjen üretimini artırır. Serum testosteronundaki artış, artan LH salınım frekansının korunmasına katkıda bulunur, bu durum kısır bir döngü oluşturarak daha fazla ovaryan androjen üretime yol açar. Androjen reseptör blokeri flutamid ile hipotalamik progesteron duyarlılığının düzelmesi, yüksek androjen düzeyinin hipotalamik progesteron duyarlılığındaki bozulmada aracılık ettiğini düşündürür (41, 42).

Kisspeptinin, hipofiz hormonu salgılanması ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bir proteindir. Yapılan çalışmalarda kisspeptin seviyeleri, LH seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Kisspeptinin PKOS hastalarında LH seviyesini düzenleyerek ovulasyon bozukluklarında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (43).



Şekil 2.1. PKOS'un patofizyolojisi.

GnRH'nin hipotalamustan pulsatil salınımı PKOS'ta bozulur ve hipofiz bezi tarafından aşırı LH salgılanmasına yol açar, bu da ovuluar disfonksiyon ve HA'yı indükler. LH'nin bu bozulmuş sekresyonu, GnRH sekresyonunun progesteron tarafından bozulmuş inhibisyonu ile ilişkilidir. Serum FSH seviyeleri genellikle normal olmasına rağmen, PKOS'lu kadınlarda foliküller kontrol kadınlara göre FSH'ye daha dirençli görünmektedir. Bu etki, artan intraovarian AMH seviyelerinin sonucu olabilir. Özellikle, genetik ve epigenetik varyantlar, bu değişikliklerin çoğuna duyarlı olmaya önemli ölçüde katkıda bulunur. Çevresel faktörler, IR'yi ve düzensiz gonadotropin sekresyonunu şiddetlendirerek biraz daha az katkıda bulunur. (Obstetrics & Gynecology132(2):321-336, August 2018'den uyarlanmıştır) FSH: Follikül uyarıcı hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, LH: Luteinize edici hormon, SHBG: Seks-hormon bağlayıcı globulin, PCOM: Polikistik over morfolojisi

2.4.2. Over Folikül Gelişimi Duraklaması

Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz, over teka hücreleri, over granüloza hücreleri ve gelişen folikül tarafından senkronizasyondan kaynaklanır (44). PKOS'taki over disfonksiyonu, foliküler aktivitedeki artışa rağmen, foliküllerin yeterli maturasyona ulaşmadan gelişimlerinin durması olarak tanımlanabilir. Foliküler arrest, seçilebilir folikül sayısındaki fazlalığa rağmen bir baskın folikülün seçiminin bozulduğu anlamına gelir (45).

Erken foliküler gelişimde polikistik ve normal overler arasında temel farklılıklar vardır ve bu da intrinsik bir over anormalliği düşündürmektedir. Polikistik overlerdeki küçük preantral foliküllerin yoğunluğunun artması, germ hücreleri tarafından fetal over popülasyonunun artmasından veya geç gebelik, çocukluk ve adölesan dönemde oosit kaybının azalmasından kaynaklanabilir (46).

Sekiz mm çapını aşan sağlıklı bir follikülün granüloza hücrelerinde aromatazın etkisi ile androstenediondan östradiole dönüşüm gerçekleşir. LH hipersekresyonu, FSH duyarlılığını azaltarak granüloza hücrelerinin erken luteinizasyonuna neden olabilir. LH fazlalığı, hiperinsülinizm ve IGF-1 yüksekliği durumunda bu dönüşüm sekteye uğrar; HA ile sonuçlanan bu durum follikül gelişimini durdurur. Atreziye uğramış veya kistleşmiş folliküllerde yüksek androstenedion/östradiol oranına rastlanır (44, 47)

PKOS'lu kadınlarda artan serum inhibin B ve AMH düzeylerinin de folikül gelişimindeki bozuklukta rolü bulunmaktadır. İnhibin androjen üretimini ve androjenler de inhibin salgısını uyardığından, over içinde folikül gelişimini engelleyecek bir kısır döngünün gelişme potansiyeli vardır (47). Over granüloza hücreleri tarafından üretilen AMH, ilk folikül gelişiminde rol oynar ve serum AMH seviyesi over folikül sayısı ile ilişkilidir. Artan AMH düzeyi ise hem foliküler FSH duyarlılığını azaltarak primordial foliküllerin gelişimini engeller, hem de aromataz enzimi inhibisyonuyla hiperandrojenemiye yol açar (2, 48).

PKOS'lu hastalarda tipik olarak oosit sayısı artsa da, bu oositler genellikle düşük kalitededirler. Bu sebeple PKOS'lu hastalar in vitro fertilizasyonda (IVF) daha düşük fertilizasyon ve implantasyon ve daha yüksek düşük oranına sahiptir. Bu fertilizasyon başarısızlığında intraovaryan ve ekstraovaryan etkenler vardır. Ekstraovaryan faktörler arasında gonadotropinler, HA ve hiperinsülinemi bulunur, intraovaryan faktörler epidermal, fibroblast, insülin benzeri ve nörotrofin büyüme faktörlerinin yanı sıra sitokinleri içerir. Ekstraovaryan ve / veya intraovaryan faktörlerdeki herhangi bir anormallik, granüloza hücre-oosit etkileşimini, oosit olgunlaşmasını ve embriyonik gelişimsel yetkinliği olumsuz etkileyebilir (49).

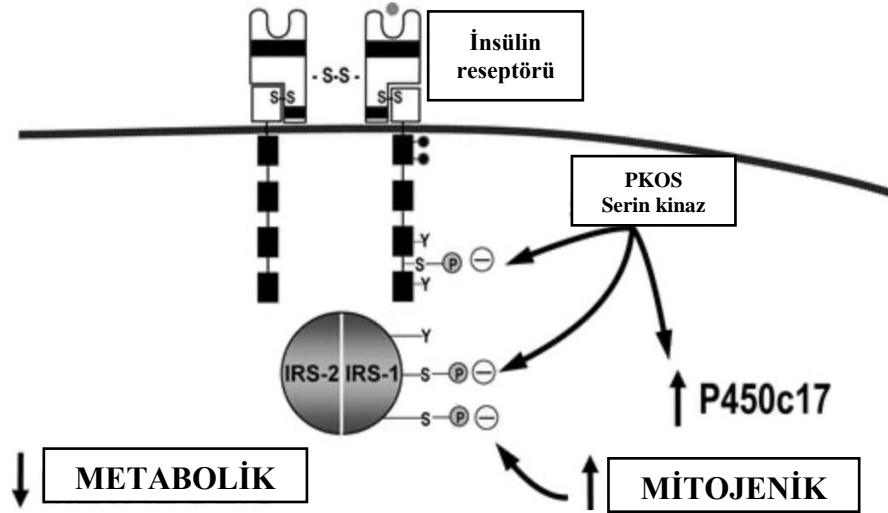
2.4.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, PKOS'un belirgin bir intrinsik özelliğidir (50). İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülinemi, özellikle HA gösteren kadınlarda olmak üzere etkilenen bireylerin çoğunda belirgindir (51).

PKOS'taki İR, sinyalizasyondaki post-binding defektten kaynaklanır. Tanımlanamayan kinazlar tarafından insülin reseptörü ve insülin reseptörü substratı (IRS)-1 serin hiperfosforilasyonu bu kusura katkıda bulunur (52). Aşırı serin fosforilasyonundan sorumlu faktörün reseptöre ekstrinsik olduğu düşünülür. Artan insülin reseptörü serin fosforilasyonu, protein tirozin kinaz aktivitesini azaltır ve post-binding defektinin altındaki mekanizmanın bu durum olduğu düşünülür (53). Laparoskopik ovaryen elektrokoterizasyon yapılan PKOS'lu kadınlarda IRS-1'in serin fosforilasyonunun azalması yoluyla İR'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (54).

PKOS'taki insülin etkisindeki kusurların, obeziteden, metabolik düzensizliklerden, vücut yağ topografisinden ve seks hormonu düzeylerinden bağımsız olduğu düşünülür. Fakat PKOS'taki hepatik insülin duyarlılığındaki değişikliklerin obeziteye sekonder olduğu düşünülür. Her iki hastalıkta da İR görülmesine rağmen, obezite ile PKOS karşılaştırıldığında, PKOS'ta obeziteye kıyasla insülin duyarlılığı daha düşüktür, obezitede ise PKOS'a kıyasla insülin yanıtı daha düşüktür (55). Normalde insan adipositlerinde artan GLUT-4 düzeyi, artmış insülin yanıtı ile ilişkilidir. PKOS'ta adiposit insülin duyarlılığının azalmasının, azalmış GLUT-4 ile ilişkili olduğu düşünülür (56).

İnsülin direnci ve ilişkili hiperinsülinemi, insülinin gonadotropik fonksiyonuna bağlı olarak over dokusunda aşırı androjen sentezine yol açabilmektedir. Her ne kadar PKOS'ta İR obeziteden bağımsız olarak görülse de, özellikle abdominal obezite, PKOS'lu kadınlarda İR'a ve ilişkili hiperinsülinemiye katkıda bulunur. Obeziteye bağlı hiperinsülinemi, bu kadınlarda HA lehine rol oynayabilir. Obez PKOS'lu kadınlar, normal kilolu PKOS'lu kadınlara göre daha şiddetli HA ve ilgili klinik özelliklere (hirsutizm, menstrüel anormallikler ve anovulasyon gibi) sahiptir (57). PKOS'lu kadınlarda İR'nin yanı sıra beta hücre işlev bozukluğu da bulunsa da bu durumun glikoz intoleransı ile ilişkili gösterilmemiştir (58).



Şekil 2.2. PKOS'ta insülin sinyal defektleri.

Sinyalleme kusuru, insülin reseptörünün serin fosforilasyonundan ve hücre içi serin kinazlara sekonder IRS-1'den kaynaklanır. Bu, PI3-K'nin insülin aracılı aktivasyonunun azalması ve insülinin metabolik etkilerine direnç ile sonuçlanır. PKOS'ta ERK/MAPK mitojenik yolunda kinazların yapıcı aktivasyonu vardır ve bu kinazlar PKOS iskelet kasında IRS-1'in inhibitör serin fosforilasyonuna katkıda bulunur. P450c17'nin serin fosforilasyonu, aktivitesini artırır ve aynı kinazın, PKOS'ta insülin sinyalini engelleyebileceği ve androjen üretimini artırabileceği varsayılmıştır. S-S, Disülfid bağı; Y, tirozin; S, serin; P, fosfat. (Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030'den uyarlanmıştır (59).)

2.4.4. Adipoz Doku Disfonksiyonu

Yağ dokusu, tüm vücut insülin duyarlılığının belirlenmesinde merkezi bir rol oynar ve PKOS'lu kadınların yaklaşık % 70'i adipoz dokuda intrinsik insülin direncine sahiptir (60). PKOS adipoz dokudaki fonksiyonel düzensizliklerle yakından ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda da olduğu gibi adipositler androjen fazlalığına maruz kaldıklarında hipertrofiye uğrarlar. Hipertrofik adipositler inflamasyon, apoptozis, fibrozis ve serbest yağ asidi salınımı artışı ile ilişkilidir. Adipokin salınımındaki bozulmalar da metabolizma ve seks steroidleri salınımına olan etkileri nedeniyle PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynar. Adiposit hipertrofisi stromal damarlara kompresyon yaparak adiposit doku hipoperfüzyonuna ve sitokin sekresyonunda bozulmalara yol açar (61).

Adiponektin, önemli bir adipositokin olarak, insülin duyarlılığının ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollerdekinden önemli ölçüde düşük

olduğu ileri sürülmüştür ve bu da dolaşımdaki adiponektinin PKOS gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir (62).

PKOS'taki adipoz doku disfonksiyonunun nedenlerinden biri de testosteron (T) ile ilişkili, muhtemelen beta(2)-adrenoseptörlerin ve hormona duyarlı lipazın protein ekspresyonunun azalmasından dolayı subkutan yağ hücrelerinde katekolaminle uyarılan lipolizdeki azalmadır (63).

İnsan yağ dokusu, 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 5 tarafından katalize edilen aktif androjen sentezi yeteneğine sahiptir ve obezitede artan ekspresyon, dolaşımdaki androjen fazlalığına katkıda bulunur. PKOS hastalarında VKİ ile serum androjen düzeylerinin pozitif ilişkisi de bu durumu destekler niteliktedir (64).

2.4.5. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, PKOS patofizyolojisinin en güçlü belirleyicisi ve ilişkili metabolik disfonksiyonun anahtar bir öngörücüsüdür (23). PKOS'ta HA'nın primer kökeni over teka hücresidir ancak adrenal bez zona retikularis androjen hormon sentezine özellikle DHEA üretimiyle % 25 vakada katkıda bulunur (65). Over teka hücreesindeki artan T üretiminin nedeni PKOS'taki artmış LH salınımına sekonder tekal hücre hiperplazisidir. Ayrıca rölatif FSH eksikliği de T'nin aromatisasyonunu ve granüloza hücreleri tarafından degradasyonunu azalmaktadır (66).

Düşük seviyelerde Seks-hormon bağlayıcı globulin (SHBG), T bağlanmasını azaltarak PKOS'lu kadınlarda yüksek serbest T seviyelerine katkıda bulunur (67). Hiperinsülinemi, over androjen üretimini artırarak sendromun HA patogenezinde bir rol oynamaktadır (65).

PKOS'ta HA klinik ve/veya biyokimyasal olabilmektedir. Klinik bulguların farklı hastalardaki heterojenliği steroidogenik yolaktaki genetik farklılıklarla ilişkili olabilir. CYP11, CYP17 ve CYP19 gibi steroid metabolizmasında rol alan enzimleri kodlayan genlerin PKOS patofizyolojisinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Bu genlerin over

teka hücrelerindeki aşırı ekspresyonu 17 OH progesteron, T, androstenedion üretimini artırırken aromataz aktivitesini azaltarak HA'yı daha da şiddetlendirmektedir (66).

2.4.6. Çevresel Faktörler

PKOS'un etiyolojisinde çevresel faktörlerin de etkisinin olabileceği düşünülür. Bu konudaki veriler genellikle hayvan çalışmalarından elde edilmiştir.

Bir rhesus maymun modelinde prenatal androjen maruziyeti olan dişi erişkinler İR'ye ve bozulmuş glukoz toleransına (BGT) ek olarak PKOS benzeri fenotiplere sahip görülmüştür. Prenatal androjen maruziyeti olan kız bebeklerde rölatif hiperinsülinemi görülmüştür ve ortalama pankreas adacık boyutu azalmıştır, adacık sayısı artmıştır, adacık fraksiyonel alanı korunmuştur. Bebekler ayrıca hem adacıklar içindeki Ki67'de hem de beta-alfa hücre oranında bir artış göstermiştir (68).

Başka bir hayvan çalışmasında, prenatal T tedavisi, preantral foliküllerin granüloza hücrelerinde AMH protein ekspresyonunu azaltmıştır ve antral foliküllerde ekspresyonunu artırmıştır. Prenatal T maruziyeti, PKOS'lu kadınlarda görülen bulgulara benzer şekilde, yetişkin overlerindeki preantral ve antral foliküllerdeki AMH ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu bulgular, PKOS'taki anormal folikülogenezde, en azından kısmen AMH ekspresyonundaki değişikliklerin aracılık edebileceğini göstermektedir (69).

İnsan çalışmalarından elde edilen verilere göre gebelik yaşına (SGA) göre küçük yeni doğan kızlarla sonuçlanan intrauterin büyüme kısıtlamasının, PKOS'un başlangıcı ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır. SGA kadınlarında, SGA olmayan kadınlara kıyasla, HA daha yaygın, SHBG düzeyi daha düşük ve PKOS prevalansı iki kat daha yüksek bulunmuştur (70). Belirgin adrenarş ve İR'nin her biri düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (71).

Bu prenatal risk faktörlerinin yanı sıra, henüz yeteri kadar kanıt olmasa da bazı postnatal çevresel faktörlerin de PKOS gelişiminde etkisi olabileceğine dair veriler

bulunmaktadır. Çevresel toksinler, beslenme ve diyet, sosyoekonomik durum ve coğrafya önde gelen risk faktörleri arasındadır (72).

2.5. Genetik ve Epigenetik

PKOS, ailesel kümeleme ve ikiz çalışmalarına dayanan güçlü bir kalıtsal bileşene sahiptir (73). PKOS'taki genetik bozukluk çoklu allellere sahiptir ve karmaşıktır (44).

Monozigotik ikiz kız kardeşlerde PKOS için benzerlik, dizigotik ikiz ve diğer kız kardeşlere göre yaklaşık iki kat daha fazladır (51). Kız kardeşi PKOS olan bir kadının PKOS geliştirme riski yaklaşık %40'tır (74). PKOS'lu hastalarda ailesel HA birikimi bulunur, ancak HA olan kardeşlerde oligomenore olmayabilir (75).

PKOS'lu kadınların ebeveynleri ve kardeşlerinin, PKOS'u olmayan kadınların ebeveynleri ve kardeşleriyle karşılaştırıldığında metabolik sendrom, tip 2 DM, İR, HT ve dislipidemi riski daha yüksektir (76, 77).

Yapılan ilk genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) sekiz PKOS ilişkilendirme sinyali tanımlanmıştır: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3, 20q13.2 ve 2p16.3'te ikinci bir bağımsız sinyal (FSHR geni) (78). Daha sonraki yıllarda LHCGR, FSHR, ZNF217, YAP1, INSR, RAB5B ve C9orf3 dahil olmak üzere birçok PKOS aday lokusu tanımlanmıştır (73).

GWAS, DENND1A'yı PKOS aday lokusu olarak tanımlamıştır. DENND1A proteini, sitoplazmada ve teka hücrelerinin çekirdeğinde yer almıştır, bu da gen düzenlemesinde olası bir rol olduğunu düşündürmüştür. DENND1A immün boyama, PKOS overlerinin tekasında daha yoğun bulunmuştur. PKOS teka hücrelerinde DENND1A varyant 2 (DENND1A.V2) protein ve mRNA seviyeleri artmıştır. DENND1A.V2 RNA, normal döngülü kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınların idrarında önemli ölçüde yükselmiştir. Normal teka hücrelerinde DENND1A.V2'nin zorla aşırı ekspresyonu, artırılmış CYP17A1 ve CYP11A1 gen transkripsiyonu, mRNA bolluğu ve androjen biyosentezi bir PKOS fenotipi ile sonuçlanmıştır. DENND1A.V2'nin PKOS teka hücrelerinde yıkılması androjen biyosentezini ve CYP17A1 ve CYP11A1 gen transkripsiyonunu azaltmıştır. PKOS aday geni

olan DENND1A'nın PKOS ile ilişkili HA'da önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (79).

Hayvan çalışmaları, iki oosit büyüme faktörü olan büyüme farklılaşma faktörü 9 (GDF-9) ve kemik morfogenetik protein 15 (BMP-15) ve anormal folikülojenesis arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Gelişmekte olan polikistik over (PKO) oositlerinde normal ile karşılaştırıldığında azalmış GDF-9 sinyali seviyesi gözlenmiştir. Buna karşılık, folikülojenesis sırasında PKO oositlerinde BMP-15 mRNA'nın ifadesinde bir değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar, GDF-9 mRNA'nın ekspresyonunun, büyüme ve farklılaşma fazları sırasında PKO oositlerinde geciktiğini ve azaldığını göstermektedir. GDF-9, normal folikülojenesis ve kadın fertilitesi için çok önemli olduğundan, GDF-9 ekspresyonunun düzensizliğinin PKOS'lu kadınlarda anormal folikülojenese katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (80).

Son yıllarda çalışmalar, epigenetik faktörlerin PKOS'ta önemli bir rol oynadığını göstermiştir. DNA metilasyonu, üzerinde en çok çalışılan epigenetik modifikasyondur. PKOS hastalarının serum, over, hipotalamus, iskelet kası, yağ dokusunda DNA metilasyonu değişiklikleri bulunmuştur ve bu değişiklikler İR, lipid metabolizması ve PKOS'un foliküler gelişimi ile yakından ilişkilidir (81).

2.6. Klinik Bulgular ve Komorbiditeler

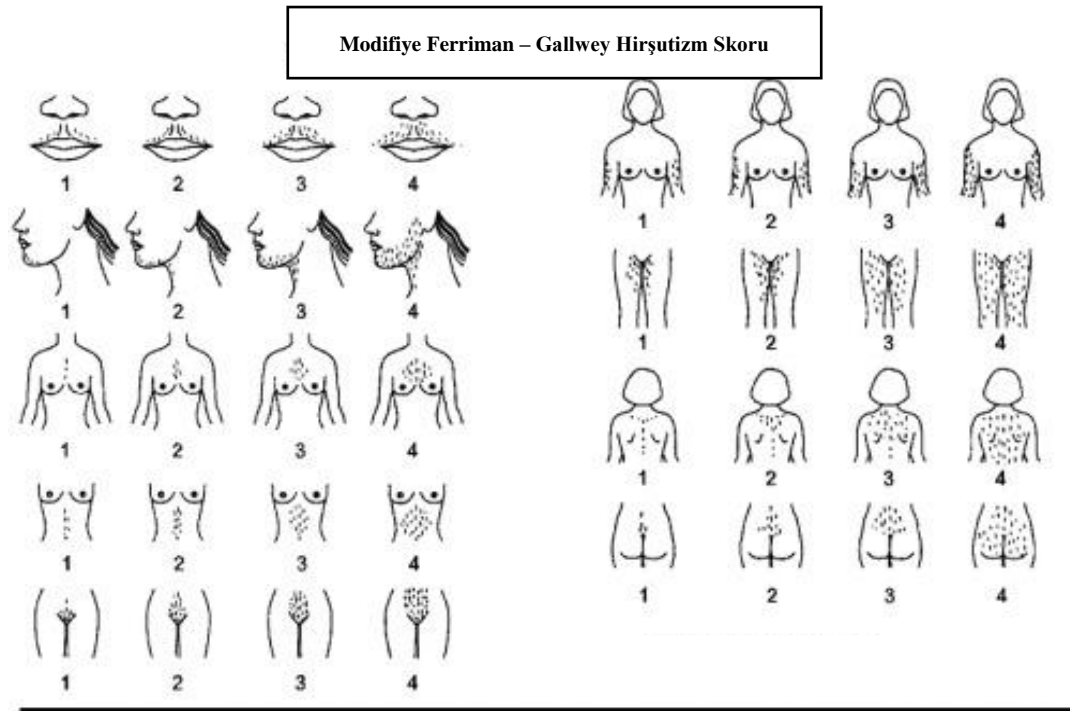
PKOS'lu kadınlarda en çok görülen belirti ve bulgular kronik anovulasyon ilişkili menstrüal düzensizlik ve klinik olarak HA'yi yansıtan hirsütizm, akne ve alopesidir. PKOS'lu kadınlar, glukoz intoleransı ve tip 2 DM; hepatik steatoz ve metabolik sendrom; HT, dislipidemi, vasküler tromboz, serebrovasküler olaylar ve muhtemelen kardiyovasküler olaylar; subfertilite ve obstetrik komplikasyonlar; endometriyal atipi veya karsinom ve muhtemelen over malignitesi; ve ruh hali ve psikoseksüel bozukluklar için yüksek risk altındadır (82).

2.6.1. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, klinik veya laboratuvar bulgularının varlığı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Biyokimyasal HA'yı en iyi yansıtan test serum T düzeyidir. PKOS tanısı alan hastaların %20-33'ünde adrenal androjenlerin özellikle dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeyleri de yüksektir (83).

Hiperandrojenizmin klinik bulguları, kandaki androjen seviyesi, lokal androjen seviyesi ve kıl follikülleri/pilosebasöz bezlerin androjen duyarlılığında artış gibi birçok faktör sonucu ortaya çıkmaktadır. Yaygın akne varlığı ve alopesi de HA'nın klinik bulguları olarak görülmektedir.

Hirşutizm, kadınlarda erkek benzeri bir şekilde aşırı vücut veya yüz terminali (kaba) kıl büyümesinin varlığıdır, kadınların %5-15'ini etkiler ve altta yatan androjen fazlalığının önemli bir işaretidir (84). Hiperandrojenemi değerlendirmesinde en çok kabul görmüş yöntem olan modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skora sistemi (şekil 2.3) kullanılmaktadır. Testin yorumlanması kişiden kişiye değişebilir, bu durum testin objektifliğini olumsuz etkiler. Vellüs tipi tüyler ile terminal kılların ayrımının yapılması önemlidir. Epilasyon yöntemleri yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Skor etnik köken ve genetikten etkilenir, aynı skoru alan hastaların kökenine göre hirşutizm tanısı değişiklik gösterebilir. Asya kökenli hastalar ile Akdeniz/Orta-Doğu kökenli hastalar karşılaştırıldığında, Asya kökenli hastalarda ≥ 2 gibi düşük skorlar hirşutizm olarak değerlendirilebilirken, Akdeniz/Orta Doğu kökenli hastalarda ≥ 9 gibi daha yüksek değerler hirşutizm olarak değerlendirilir (85, 86).



Şekil 2.3. Modifiye Ferriman – Gallwey (mFG) skorlama sistemi

(Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;37:98-118'den uyarlanmıştır (87).)

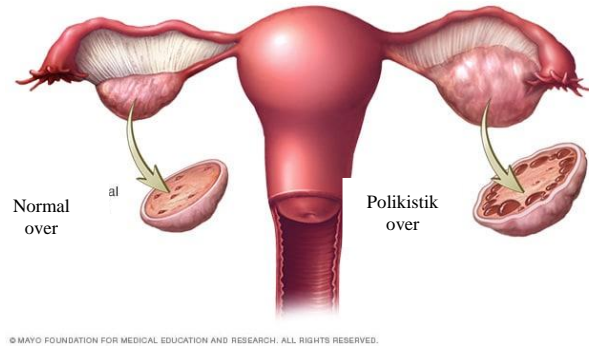
2.6.2. Oligo/anovulasyon

Tanı kriterlerinden biri olan oligo/anovulasyon klinikte genellikle oligo/amenore olarak kendini göstermektedir. Menstrüel siklusun 35 günden uzun sürmesi veya yılda 10'dan az menstrüel siklus yaşanması oligomenore, menstrüel kanamanın hiç olmaması ise amenore olarak tanımlanmıştır. Bazı nadir vakalarda ovulasyon bozukluğunun kliniğe yansması polimenore şeklinde de olabilmektedir. Yine hirsutizm nedeniyle incelenen ömenoreik kadınların da oligo/anovulatuvar olabilecekleri akılda tutulmalıdır (88).

Sekonder amenore tanımında literatürde farklılıklar mevcuttur. Sekonder amenore, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji'ne göre menarşi geçen bir hasta altı ay veya daha uzun süre adet görmemesi olarak tanımlanırken, bazı kaynaklar sekonder amenoreyi teşhis etmek için üç ay adet görmemenin yeterli olduğunu ifade eder (89).

2.6.3. Polikistik Over Görünümü

PKOS tanı kriterlerinden biri de hastalığa ismini veren PKOM'dur. Bu görünümün bazı vaka serilerinde sağlıklı kadınlarda %50'ye varan oranda görülmesi nedeniyle (90) tanı kriteri olarak kullanılmasını uygun görmeyen araştırmacılar mevcuttur. Özellikle adolesan dönemdeki hastalara PKOS tanısı koyarken PKOM'un kullanılması yüksek yanlış pozitifliğe neden olabileceği için önerilmemektedir. 2003'te yayınlanan Rotterdam kriterlerine göre PKOM 2-9 mm çapındaki overde ≥ 12 follikül olması ve/veya over volümünün >10 mL olması olarak tanımlanmıştır. 2014'te USG cihazlarının görüntü kalitesindeki gelişmenin getirdiği yanlış pozitiflik oranında artış nedeniyle AE-PCOS tarafından PKOM tanımı tekrar gözden geçirilmiş ve yeni önerilerde bulunulmuştur. Bu gruba göre PKOM, yeni transvajinal USG cihazlarının kullanılması halinde (frekans ≥ 8 MHz) overde ≥ 25 follikül olması veya over volümünün > 10 mL olması olarak tanımlanmıştır (91).



Şekil 2.4. PKOS.

Overler, folikül adı verilen çok sayıda küçük sıvı koleksiyonu geliştirir ve düzenli olarak yumurta bırakamayabilir (Mayo Foundation for Medical Education and Research 'den uyarlanmıştır).

2.6.4. Metabolik Disfonksiyon

PKOS'lu kadınlarda yüksek BGT, tip 2 DM ve metabolik sendrom prevalansı vardır (92). Başlangıçta normal glukoz toleransı olanlarda PKOS'un etkisi, yılda %16 BGT'ye dönüşümle daha belirgindir. PKOS'lu kadınlar (özellikle normal glukoz toleranslı), zamanla kötüleşen glukoz intoleransı nedeniyle diyabet için periyodik olarak yeniden taranmalıdır (93).

PKOS'lu kadınlar, kontrollere kıyasla fazla kilolu, obezite ve santral obezite prevalansında artışa sahiptir (94). Obezite, özellikle visseral orijinli, PKOS'un ortak bir özelliğidir ve bu hastalarda hem üreme hem de kardiyometabolik özelliklerin şiddetini önemli ölçüde etkiler (7). PKOS'lu reproduktif çağıdaki kadınlarda obezite ve santral obezite için risk oranları sırasıyla 2.8 ve 1.7 şeklinde belirtilmiştir (94). PKOS'lu kadınlar, aynı yaştaki kontrollere kıyasla metabolik sendrom prevalansında 11 kat artışa sahiptir (95). Dislipidemi PKOS'ta yaygındır. PKOS'lu kadınlarda VKİ'den bağımsız olarak daha yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve non-HDL kolesterol vardır (96). PKOS'lu hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) sıklığı normal popülasyona göre artmıştır (97-99).

PKOS'lu adölesanlarda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) riski artmamış iken, PKOS'lu erişkin hastalarda OSAS riski anlamlı olarak artmıştır (100). Obstrüktif uyku apne sendromu erkeklerde kadınlardan çok daha yaygındır. İlk veriler androjenlerin apnenin erkek baskınlığında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha yüksek apne-hipopne indeksi vardır. PKOS'lu kadınların semptomatik OSAS'tan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir. Apne-hipopne indeksi, PKOS'lu kadınlarda bel kalça oranı, serum T ve serbest T ile koreledir. PKOS'lu obez kadınların, eşleştirilmiş normal kadınlarla karşılaştırıldığında OSAS riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (101). PKOS'ta insülin seviyeleri ve glukoz toleransı ölçümleri, OSAS'ın riski ve şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (102).

Üçüncü basamak bir merkezde PKOS tanısı almış 602 kadın üzerinde (ortalama yaş 23.9 ± 6.2 yıl) yapılan retrospektif çalışmada antropometrik özellikler, hormonal ve metabolik parametreler ölçülmüştür ve farklı yaş grupları arasında karşılaştırılmıştır (grup A ≤ 20 yıl; grup B 21-30 yıl; grup C > 30 yıl). Grup A'daki hastalar daha sık hiperandrojenik iken, grup C'de HT, dislipidemi, obezite, BAG ve İR daha yaygın bulunmuştur. Klinik ve biyokimyasal HA, genç PKOS kadınlarında önemli bir endişe kaynağı iken, metabolik yükün yaşlanma ile birlikte artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (103).

2.6.5. Duygudurum Bozuklukları

PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete görülme olasılığı artmıştır. Obezite, İR ve yüksek androjenler bu duruma katkıda bulunabilir (104, 105).

PKOS'lu kadınların aşırı kilo veya obezite, olumsuz vücut imajı, depresyon ve anksiyeteye ek olarak tıkanırmasına yeme davranışı için yüksek prevalans ve risk faktörlerine sahip olduğu gösterilmiştir (106). PKOS hastalarında, sağlıklı kadınlara göre, anoreksiya nervosa, bulimia nervosa ve tıkanırmasına yeme bozukluğu gibi yeme bozukluklarının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (94, 107-109). PKOS hastalarında görülen yüksek androjen düzeyleri aşırı besin isteği yaratarak bulimik davranışları tetikleyebilmektedir (110).

Ayrıca, PKOS'lu hastaların çocuklarında psikiyatrik morbidite ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu riskinde artış mevcuttur (111).

2.6.6. Diğer Klinik Durumlar

PKOS'ta tat algısının azaldığı ve kısa süreli oral kontraseptif (OKS) kullanımının sendromda tat fonksiyonlarını değiştirmediği gösterilmiştir (112). PKOS'lu kadınlarda fibrinolizde bozulmalar olduğundan, PKOS'un protrombotik bir durum olduğu bildirilmiştir (113, 114).

2.7. Tanı

PKOS için tanımlanmış; NIH, Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterleri olmak üzere 3 farklı tanı kriteri sistemi mevcuttur. 1990 yılında oluşturulan NIH tanı kriterlerinde klinik ya da biyokimyasal HA bulguları ve kronik anovulasyon yer almaktadır. 2003 yılında ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) ve ASRM (American Society of Reproductive Medicine) tarafından Rotterdam'da düzenlenen bir toplantıda belirlenen Rotterdam kriterlerine göre anovulasyon ya da oligoovulasyona bağlı menstrüel düzensizlik, diğer nedenleri ekarte edilmiş HA'nın klinik ya da biyokimyasal

bulguları ve USG ile gösterilen polikistik over bulgularından en az ikisinin saptanması ile PKOS tanısı konulabilmektedir (8).

Klinik özelliklerin heterojen olduğu PKOS, Rotterdam kriterlerine göre dört fenotip olarak tanımlanmıştır. Fenotip A hastalar; HA, OA, PKOM olmak üzere üç tanı kriterini de taşımaktadırlar. Fenotip B hastalar HA, OA olmak üzere iki tanı kriterini taşıırken, PKOM bu gruptaki hastalarda görülmemektedir. Fenotip A “tam” PKOS fenotipi olarak adlandırılırken, fenotip A ve B “klasik” PKOS olarak adlandırılır. 2003 Rotterdam kriterleri ve 2006 AE-PCOS tanı kriterleri ek bir fenotip olan HA ve PKOM ile karakterize fenotip C “ovulatuvar” fenotip olarak sınıflandırmaya dahil etmişlerdir. Son olarak, 2003 Rotterdam kriterleri, dördüncü bir PKOS fenotipi olan OA ve PKOM ile karakterize olan fenotip D’yi sınıflama kriterlerine dahil etmiştir. Fenotip D “hiperandrojenik olmayan” PKOS fenotipi olarak adlandırılmıştır. 2012 yılında, NIH tarafından düzenlenen “PKOS’ta Kanıta Dayalı Metodoloji Konferansı” konsensus raporu, belirlenen spesifik PKOS fenotiplerinin belirtilmesi koşuluyla PKOS tanısında 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılması gerektiği tavsiye etmiştir (115). Rotterdam kriterlerinin getirilmesi, PKOS tanısı konan hasta sayısında önemli bir artışa yol açmıştır ve ayrıca NIH tanımına kıyasla PKOS fenotiplerinin heterojenliğini genişletmiştir (23).

Biyokimyasal HA’nın değerlendirilmesi, özellikle hirsutizmi net olmayan hastalarda gereklidir ve toplam ve serbest T ve muhtemelen DHEAS ve androstenedionun değerlendirilmesini içermektedir, ancak bunlar tanıya sınırlı katkıda bulunur (87).

Perimenopozda ve postmenopozda PKOS’u teşhis etmek zordur. PKOS’lu kadınların menopozal geçişi iyi anlaşılmamıştır, PKOS’lu kadınların çoğu yaşlandıkça adet döngüsü kazanır, over hacminde ve over foliküllerinin sayısında bir azalma yaşar ve serum androjen düzeylerini korur gibi görünse de, bunların tümü PKOS’un klinik görünümünü iyileştirebilir (116-119). 2013 yılında, Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından atanan bir uzmanlar komitesi, sınırlı kanıtlara dayanarak, postmenopoz için ilk olası PKOS tanımını formüle etmiştir. Bu öneri, postmenopozal kadınlarda PKOS tanısının, önceki tıbbi menstrüel disfonksiyon öyküsüne ve reproduktif dönemde HA

varlığına dayanabileceğini öne sürmüştür. PKOM'un varlığı destekleyici bir işaret olarak kabul edilmiştir; ancak, over morfolojisindeki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle bulunması olası değildir (120). Adölesanlarda ve menopozdaki kadınlarda PKOS tanısı koymak sorunludur. Hiperandrojenemi, adölesanlardaki klinik sunumun merkezinde yer alırken, postmenopozal kadınlarda tutarlı bir fenotip yoktur (120).

Mevcut tüm tanı kriterleri, ovulatuvar disfonksiyon ve HA ile ilgili, taklit edici hastalık ve durumların dışlanması önermektedir. PKOS tanısını koymak için konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, lipodistrofinin eşlik ettiği veya etmediği nadir insülin direnci sendromları, anabolik veya androjenik ilaç kullanımı ve idiopatik hirsütizm gibi androjen fazlalığı gibi benzer klinik prezentasyona sahip diğer bozuklukları dışlamak önemlidir (8). Hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu ovulatuvar disfonksiyona neden olabilir, her iki durumun da dışlanması gerekir (120).

1990 NIH kriterleri

2006 AE-PCOS kriterleri

2003 Rotterdam kriterleri

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm ve hirsütizm	Var	Var	Var	Yok
Ovulatuvar disfonksiyon	Var	Var	Yok	Var
Polikistik over morfolojisi	Var	Yok	Var	Var

Şekil 2.5. PKOS'un tanı kriterleri ve fenotipleri

(Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16057'den uyarlanmıştır. (2))

2.8. Tedavi

PKOS'ta terapötik ajanların seçimi, hastanın fenotipine, beklentisine ve hedefine bağlıdır. PKOS'ta terapi; androjen sekresyonunu ve etkisini baskılamaya,

endometriyumu korumaya ve menstrüel disfonksiyonu, metabolik durumu ve fertilitiyi iyileştirmeye odaklanmalıdır. Multidisipliner yaklaşım gerektiren PKOS tedavisi bireye özgü planlamalı ve yönetilmelidir (82).

2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ilk basamağını oluşturmalıdır, küçük yaşam tarzı değişiklikleri bile metabolik disfonksiyon, ovulasyon, doğurganlık ve depresif ruh halini iyileştirebilir (82).

Yaşam tarzı değişiklikleri kilo kontrolü, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinilmesi olarak sıralanabilir. PKOS tanısı alan fazla kilolu veya obez kadınlara 6 ay içinde % 5-10 kilo kaybı hedefi konmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için günlük kalori alımının 500-700 kcal azaltıldığı Akdeniz tipi diyet uygulanmalıdır. Hedef kiloya ulaşıldığı takdirde İR'de azalma ve PKOS semptomlarında düzelme görülmesi beklenir. Diyete ek olarak haftada 150 dakikalık orta şiddette egzersiz veya 75 dakika ağır şiddette egzersiz önerilmelidir (121).

2.8.2. Medikal Tedavi

PKOS'ta tedavi genellikle, klinik prezentasyona, komorbiditelere, yaşa, aile öyküsüne, hastanın isteklerine ve tıbbi hedeflere bağlı olarak çeşitli terapötik yaklaşımları içeren yaşam boyu takip ve çoklu tedavi anlamına gelir (82).

Gebe kalmayan ve hormonal kontrasepsiyonun kontrendike olmadığı hastalarda, kombine oral kontraseptiflerle (KOK) tedavi, başlangıç tedavisinin bir parçası olmalıdır (82). Kombine oral kontraseptifler gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan androjen üretimini baskılar, vajinal kanamayı düzenler ve endometriyumu korur (82). Kombine oral kontraseptiflerin progestin bileşeni, LH salgılanmasını baskılayarak ovaryan androjen üretimini inhibe ederken, östradiol bileşeni, SHBG düzeylerini artırarak serum serbest androjen konsantrasyonlarını azaltır (122, 123). Kombine oral kontraseptifler ayrıca adrenal androjen sekresyonunda hafif bir azalmaya neden olur (124).

PKOS'lu kadınlarda oral kontrasepsiyona özel bir klinik yaklaşım, başlangıçta ve takip sırasında her PKOS hastasının kişisel kardiyometabolik risk profilinin belirlenmesiyle bireyselleştirilmiş risk sınıflandırması ve yönetimi gerektirir. Bir OKS reçete etmeden önce, klinisyenler yaş, sigara, obezite, prediyabet ve diyabet dahil olmak üzere herhangi bir glukoz intoleransı derecesi, HT, dislipidemi, trombofili ve kişisel veya ailede venöz tromboembolik olay öyküsü gibi bireysel risk faktörlerini belgelemelidir (125).

Metabolik riskleri ve yan etkileri azaltmak için en düşük etkili dozun (20 ila 30 µg etinil estradiol veya eşdeğeri) kullanılması tavsiye edilir (121).

Oral kontraseptif kullanımının over kanserine karşı koruyucu olduğunu ve tedavi süresi ile arttığını gösteren güçlü veriler vardır. Bu korumanın mekanizması, "sürekli ovulasyonun" önlenmesinden ziyade gonadotropin sekresyonunun baskılanması yoluyla olabilir (126). Kombine oral kontraseptif kullanımı, KOK kullanıcıları arasında pelvik inflamatuvar hastalık riskinin azalmasına bağlanan ektopik gebelik riskini de azaltmıştır (127, 128). Kombine oral kontraseptifler adet öncesi disforik bozukluğun fiziksel ve duygusal semptomlarının tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin ardından ikinci seçenektir ve drospirenon ve etinil estradiolü içeren kombinasyonlar tercih edilebilir (129, 130).

Şiddetli İR olan PKOS'lu morbid obez kadınlarda OKS kullanımı diyabet riskinin artmasıyla ilişkili olabilir (125). Bazı hastalar OKS kullanırken derin ven trombozu ve diğer trombotik olaylar yaşayabilir, ancak PKOS'ta riskin, OKS kullanan benzer vücut kitlesine sahip diğer hastalardan daha yüksek olup olmadığı açık değildir (131).

Oral kontraseptifleri tolere edemeyen hastalarda, transdermal kombinasyon kontraseptifleri veya sadece progestin içeren kontraseptifler düşünülebilir (82). Anormal vajinal kanama veya endometriyal hiperplazi için tıbbi tedavi, östrojen-progestin oral kontraseptifler, siklik veya sürekli progestinler veya levonorgestrel salan rahim içi araçtan oluşur (126).

Klinik HA'nın yönetimi, esas olarak, bir hormonal kombinasyon kontraseptif ile androjen baskılanmasını veya bir androjen reseptör blokeri veya bir 5 α -redüktaz inhibitörü ile olduğu gibi androjen blokajını veya ikisinin bir kombinasyonunu içerir (87). Farmakolojik tedavi için, kadınların çoğu için OKS'ler önerilmiştir, eğer yanıt optimal değilse 6 ay sonra bir antiandrojen eklenir. Yeterli kontrasepsiyon kullanılmadığı sürece antiandrojen monoterapisi önerilmez (124). Spironolakton, flutamid ve finasterid, hirsutizm tedavisinde etkilidir (132). Tıbbi tedavi, topikal eflornitin hidroklorür ve kısa süreli (tıraş, kimyasal epilasyon, yolma, ağda ve ağartma) ve uzun süreli (elektroliz, lazer tedavisi ve fotoepilasyon) kozmetik tedavileri içeren kozmetik tedaviyle birleştirilmelidir (87). Hirsutizm ile ilgili tedavi yanıtını değerlendirmek için minimum 6 aylık bir sürenin gerekli olduğu vurgulanmaktadır (124).

Uzun etkili GnRH analoglarının uygulanması, hiperandrojenik kadınlarda gonadotropin ve androjen baskılanması ile sonuçlanır. Löprolid ve siklik östrojen/progestinin kombine tedavisi, standart bir OKS rejimine kıyasla hirsutizmde daha hızlı ve muhtemelen daha büyük bir iyileşme sağlamaktadır (133).

Hormonal kontrasepsiyonun faydaları, PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğunda risklerden daha ağır basmaktadır (125).

Klomifen şu anda infertilite için birinci basamak tedavidir (120). Tek başına klomifene kıyasla metformin ve klomifen ile geliştirilmiş klinik gebelik ve ovulasyon oranı, bunun canlı doğumlarda artışa neden olup olmadığı bilinmemesine rağmen, kombine tedavinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir (134).

İnositol, adet döngülerini düzenler, ovulasyonu iyileştirir ve PKOS'ta metabolik değişikliklere neden olur; ancak hamilelik, düşük veya canlı doğum için kanıt yoktur (135). İnositol PKOS'lu kadınların metabolik profilini iyileştirmede ve aynı zamanda hiperandrojenizmlerini azaltmada faydalıdır (136). Elde edilen gebelik oranları, insülin sensitizörü olarak metformin kullanılarak bildirilenlerden en azından eşdeğer veya hatta daha üstün bir aralıktadır. Ayrıca kanıtlar, PKOS'lu kadınlarda inositol tedavisinin daha iyi fertilizasyon oranları ve daha iyi bir embriyo kalitesine yönelik açık bir eğilim ile

sonuçlandığını göstermektedir. Aynı şekilde inositol grubunda alınan oosit sayısı daha az olduğu için, bu hastalarda hiperstimülasyon sendromu riski azaltılabilir (137).

Yaşam tarzı ve metformin birlikteliği, 6 ay boyunca yaşam tarzı ve plaseboya kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha düşük VKİ ve subkutan yağ dokusu ve daha iyi menstrüasyon ile ilişkilidir (138). Yaşam tarzı ile karşılaştırıldığında tek başına metformin, 6 ayda benzer VKİ göstermiştir (138).

Flutamid, finasterid, ketokonazol ve etinil estradiol – siproteron asetat (EE-CPA) rejimlerinin hirsütizm tedavisindeki yerini karşılaştıran prospektif bir çalışmada, etkililik açısından bazı farklılıklar bulunmuştur; EE-CPA ve flutamid, hirsütizmi iyileştirmede en etkili gibi görünmektedir. Hirsütizm skoru için, EE-CPA ve flutamid ile finasteride göre daha büyük bir düşüş görülmüştür. Flutamid, ketokonazol ve EE-CPA, toplam ve serbest T, 5alfa-dihidrotestosteron, DHEA, DHEAS ve androstenedion plazma seviyelerinde önemli düşüğe neden olmuştur. EE-CPA ile gonadotropinler baskılanmıştır ve SHBG seviyesi artmıştır. Finasterid, DHEAS ve 5alfa-dihidrotestosteronda bir azalmaya ve T seviyelerinde bir artışa neden olmuştur. Farklı etki yöntemlerine ve androjen seviyeleri üzerinde farklı etkilere rağmen, düşük dozlarda flutamid, finasterid ve EE-CPA, hirsütizm tedavisinde tatmin edici alternatif terapötik rejimler oluşturur (139).

2.9. Polikistik Over Sendromu ve Yaşlanma

Menopoz geçişinin PKOS'un uzun vadeli sağlık sonuçları üzerindeki etkisi çoğunlukla belirsizdir. PKOS fenotipi, etkilenen kadınlarda yaşlanma ile düzelmeye eğilimindedir. Bununla birlikte, bu fenotip iyileşmesinin menopozdan sonra diğer uzun vadeli sağlık risklerindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığı açık değildir. Menopoz geçişi, PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik profilin kötüleşmesi ile ilişkili görünmemektedir. PKOS hastalarının ve genel popülasyonun kardiyometabolik risk profillerindeki farklılıklar menopozdan sonra ortadan kalkmaktadır. Artmış OSAS, endometriyal kanser ve duygudurum bozuklukları riskinin postmenopozal yıllarda PKOS'lu kadınları etkilemeye devam edip etmediği açık değildir. Uzun süreli OKS kullanımının PKOS ile ilişkili komorbiditelerin prevalansı üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler

de boşluklar vardır. PKOS'un fenotipik sunumu, popülasyonlar arasında farklılık gösterir ve bir birey içinde zamanla ve farklı etnik ve coğrafi bölgelerden bireyler arasında değişir (7).

PKOS fenotipi, düzenli adet döngülerindeki artış, over hacminde ve folikül sayısında azalma ve serum androjen düzeylerinde azalma ile birlikte yaşlanma ile iyileşir (118, 140). Bunu doğrulayan 20 yıllık bir takip ile longitudinal bir çalışma, PKOS'lu kadınlarda daha şiddetli fenotiplerin (A ve B fenotipleri) prevalansının, yaşamın dördüncü dekadında azaldığını göstermiştir. Pek çok hastada artık PKOS tanısı konulamamış; ve diğerlerinde, fenotip bu yaş döneminde daha az şiddetli bulunmuştur (141).

Kadınlarda menopoza sonrası artan VKİ önemli bir bulgudur. Mevcut kanıtlar, orta yaştaki kilo alımının öncelikle yaşlanmadan etkilendiğini, ancak menopoza geçişi sırasında hormonal ortamda meydana gelen değişikliklerin, vücut kompozisyonundaki değişikliklerle abdominal obezite lehine önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir (142). Buna göre, menopoza girmiş PKOS'lu kadınların, özellikle visseral kaynaklı olmak üzere artan obezite oranlarına sahip olacağından şüphelenilmektedir. PKOS'lu 190 kadının ve 99 kontrolün reproduktif yaşamının 3 evresine dağıtıldığı bir kesitsel çalışmada, PKOS'ta erken ve geç reproduktif dönemlerinde daha yüksek bulunan VKİ ve bel kalça oranı değerleri hastalar, perimenopozal dönemde (ortalama yaş 47) hastalar ve kontroller arasında farklılık göstermemiştir (143).

Meun ve ark. tarafından yapılan, 45 yaş üzeri PKOS'lu kadınlar ve yaşa göre eşleştirilmiş kontrolleri içeren kesitsel çalışmada, PKOS'lu kadınlarda daha yüksek VKİ ve artan bel çevresi gözlemlenmiştir (144). Hepsi olmasa da çoğu kanıt, PKOS'lu kadınların menopoza sonra kontrollere göre daha obez kaldığını göstermektedir (7).

Menopoz, artan İR ve glukoz intoleransı ve tip 2 DM geliştirme eğilimi ile ilişkilidir (145). Bu nedenle, menopoza geçiş yapan PKOS'lu kadınlarda BGT ve tip 2 DM prevalansının daha yüksek kalacağını varsaymak mantıklıdır. Bununla birlikte, yaşlı kadınlarda PKOS ve BGT / tip 2 DM ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır ve

sonuçlar çelişkilidir (144). 45-59 yaşları arasında PKOS'lu kadınlar ve yaş ve VKİ uyumlu kontrolleri içeren bir retrospektif kohort çalışmasında, PKOS hastalarında tip 2 DM prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (146). Diğer yandan, Schmidt ve ark. ve Merz ve ark. tarafından yapılan, PKOS'lu postmenopozal kadınlar ve kontrolleri içeren çalışmalarda tip 2 DM prevalansında anlamlı bir fark bulunmamıştır (144, 147, 148). Sınırlı olmasına rağmen, mevcut verilerin çoğu, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda tip 2 DM riskinde önemli bir artışa işaret etmemektedir (7).

30 Çalışmayı içeren bir meta-analiz, kontrol popülasyonuna kıyasla PKOS'lu hastalarda HT prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (149). Yaş gruplarına dayalı alt grup analizi, HT'nin göreceli riskinin reproduktif ağdaki PKOS'ta daha yüksek olduğunu ortaya koyarken, menopoz grubu için anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Genel olarak, eldeki kanıtlar reproduktif yıllarda PKOS'lu kadınlarda artan HT riskinin yaşlanma ile düzeldiğini ve menopozdan sonra sağlıklı kadınlarla benzer hale geldiğini göstermektedir (7).

Düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek trigliseritler ve düşük LDL partikül boyutu olarak tanımlanan aterojenik dislipidemi, üreme ağındaki PKOS'lu kadınlarda oldukça yaygındır ve hastaların %70'inde görülür (150). Bu lipit paterni, menopozdan sonra genel kadın popülasyonunda da yaygındır ve esas olarak İR'nin sonucudur (151). Menopozu geçiş yapan kadınlarda PKOS'un dislipidemisinin Şiddeti zerindeki etkisi net değildir (7).

Echiburu ve ark., Meun ve ark., Cibula ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu perimenopozal kadınlarda serum lipid düzeylerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır (143, 144, 146). Rotterdam alışmasında, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda daha düşük HDL ve daha yüksek trigliserit seviyeleri gözlenmiştir (152). Menopoz boyunca ve sonrasında PKOS'lu kadınlarda dislipidemi riskini belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (7).

Sınırlı mevcut veriler, PKOS'lu menopozu geçiş yapan kadınlarda devam eden bir metabolik sendrom riski göstermiyor gibi görünmektedir (7).

Menopoz geçişi ve menopozun OSAS, endometriyal kanser ve anksiyete/depresyon dahil olmak üzere PKOS'un uzun vadeli sağlık sonuçları üzerindeki etkisi belirsizdir (7).

Sendromun klinik heterojenliği, tüm PKOS hastalarının aynı uzun vadeli komplikasyonlara maruz kalmadığını gösterebilir. PKOS fenotipleri, ırk ve etnik kökenin uzun vadeli sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin veriler eksiktir. Obezite, İR, HA, anovülasyon, infertilite ve OKS'lerin uzun süreli kullanımı gibi kafa karıştırıcı faktörler göz önüne alındığında, ilişkili uzun vadeli sağlık sonuçlarından tek başına PKOS'un ne ölçüde sorumlu olduğu da açıklığa kavuşturulmamıştır (7).

2022 yılında yapılan bir çalışmada toplam 596 kadının beş yıllık poliklinik başvuruları incelenmiştir. Beş yıllık yaş başına tahmini bir değişiklik, fenotip A prevalansında bir azalma ve PKOS'lu olmama prevalansında bir artış göstermiştir. Serum T, androstenedion ve DHEAS seviyeleri ile serbest androjen indeksi (FAİ) önemli ölçüde azalmıştır. Klinik özellikler VKİ ve bel çevresi açısından artış gösterirken, plazma glukoz seviyeleri, insülin seviyeleri ve İR değişmemiştir. PKOS fenotip gruplarının prevalansı zamanla değişir. PKOS'lu kadınlarda yaşlanma meydana geldiğinde daha düzenli bir adet döngüsü, serum androjen seviyelerinde azalma ve PKOM'da iyileşme olduğunu gösteren önemli bir yaşlanma etkisi vardır (153).

2.10. Kas-İskelet Sistemi, Vücut Kompozisyonu ve Polikistik Over Sendromu

2.10.1. Osteosarkopeni

Osteopeni/osteoporoz azalmış kemik mineral dansitometrisi (KMD) ve kemik mikroyapısında bozulma ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur. Kemik ve kas arasındaki kompleks endokrin ve parakrin etkileşimler nedeniyle osteopeniye sıklıkla sarkopeni de eşlik etmektedir ve bu klinik tablo osteosarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Kemik ve kas arasında sadece işlevsel bir korelasyon değil, aynı zamanda "kemik-kas ünitesi" kavramıyla iyi ifade edilen yakın bir ilişki mevcuttur. Osteopeni/osteoporozun tanısı yaygın olarak dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA)

ile konulurken, kantitatif bilgisayarlı tomografi, vertebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemlerin de tanı koymada yeri bulunmaktadır. Kemigin sağlığını ve kırılmaya direnme yeteneğini tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terim olan kemik gücü, öncelikle kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi olmak üzere iki parametreden etkilenir (154, 155). Kemik yoğunluğu, birim alan veya hacim başına düşen mineral miktarını ifade ederken, kemik kalitesi, kemik dokusunun karmaşık mikro mimarisini ve kendine özgü bileşimini ifade eder (156).

Sarkopeni, azalmış kas kitlesi, kas gücü ve fonksiyonel kapasiteyle seyreden bir klinik durumdur. Sarkopeni tanısı kas kitlesini değerlendirmede bioelektrik impedans analizi, DEXA, BT, MRG (paraspinal kaslar, uyluk kasları vb.) gibi yöntemler, kas gücünü ölçen dinamometreler ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren 6 dakika yürüme testi gibi testler ile konulur (157-159). Konvansiyonel radyoloji, DEXA, BT, MRG ve USG, aynı patolojinin farklı yönlerini gösteren osteoporoz ve sarkopeni çalışmalarında sıklıkla tamamlayıcı bir rol oynar (160).

Sarkopeni terimi, Yunanca "sarx" (et) ve "penia" (kayıp) teriminden türemiştir ve ilk kez 1989'da yaşa bağlı kas kütlesi kaybını tanımlamak için kullanılmıştır (161). Bununla birlikte, geniş çapta kabul gören bir sarkopeni tanımı üzerinde henüz uzlaşılmış değildir. Bu boşluğu gidermek için, 2009 yılında Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) oluşturulmuştur. EWGSOP'a göre sarkopeni "iskelet kası kütlesi ve kuvvetinin ilerleyici ve genelleştirilmiş kaybı ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlanır (162). 2016 yılında sarkopeni, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ICD-10'a M62.84 kodu olarak girmiştir (163).

Sarkopeninin tahmini prevalansı, yetişkinlerde %0.1 ile %85.4 arasında değişen, hastaların özelliklerine göre farklı kohortlarda oldukça yüksek oranda değişkenlik göstermektedir (164). Bu durumun prevalansı, tanı için kullanılan tanıma bağlı olarak da farklılık gösterir. EWGSOP tanımına göre, toplum içinde yaşayan yaşlı erişkinlerde sarkopeni prevalansı %1-29 ve uzun süreli bakım popülasyonlarında %14-33'tür (165).

Sarkopeni, ileri yaştaki yetişkinler arasında yaygındır, ancak yaşamın erken dönemlerinde de ortaya çıkabilir (166). Sarkopeni tanısı için kas gücünde azalma, kas kütlesinde ve kas kalitesinde azalma, fiziksel performansta azalmayı içeren üç kriterin varlığı önemlidir (167). 2018’de EWGSOP tarafından yenilenen sarkopeni tanımına göre kas gücünde azalma varlığı “olası sarkopeni”, ek olarak kas kütlesinde azalma da bulunması “kesin sarkopeni”, her üç kriterin birlikte mevcudiyeti ise “ağır sarkopeni” olarak tanımlanmaktadır (166).

Sarkopeni için, hastalık tanımının, görüntüleme modalitesinin, ölçüm yöntemlerinin ve tanı eşik noktalarının konsensus ve standardizasyonunun olmaması gibi tartışmalı konular mevcuttur (168).

Sarkopeninin olası bir eşlik eden bileşeni olan miyosteatoz terimi, yaşlanma, sedanter yaşam, kas yaralanması ve hormonal disfonksiyon gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu iskelet kasının yağ infiltrasyonunu ifade eder. Miyosteatoz, yaşlılarda kas kütlesi ve gücü kaybı ve artan mortalite ile ilişkilidir (169). Miyosteatoz sadece bir kas problemi değildir, metabolik ve sistemik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir (170). Miyosteatoz gelişiminde iki farklı yol rol oynar: (I) azalmış insülin duyarlılığı ve inflamasyon ile ilişkili olan miyolifler (intramiyoselüler lipidler) içinde hücre içi lipidlerin birikmesi; ve (II) myofiberler arası yağın birikmesinden sorumlu olan mezenkimal kök hücre popülasyonunun “adipojenik soyuna” orantısız farklılaşma (160). Değiştirilmiş leptin sinyalasyonu da kemik iliği adipogenezi ile ilişkili olduğu bilinen durumlardan biridir ve miyosteatozdan da sorumludur (169).

Miyositler tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) hem kas hem de kemikler için anabolik faktörlerdir. Başka bir miyokin olan interlökin-6 (IL-6) ise kemik yıkımını tetiklemektedir. Kemik iliğindeki stromal hücreler tarafından üretilen osteokinler de kas hücrelerini etkileyebilmektedir (171). Osteosarkopenik kişilerde dolaşımda IL-6, adiponektin, leptin gibi adipokinler yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (172). D vitamini, kas ve kemik dokuda aracı görevi üstlenerek, miyokinlerin (miyostatin, vasküler endotelial büyüme faktörü, IGF-1, osteoglisin) ve osteokinlerin (sklerostin, osteokalsin, FGF-2)

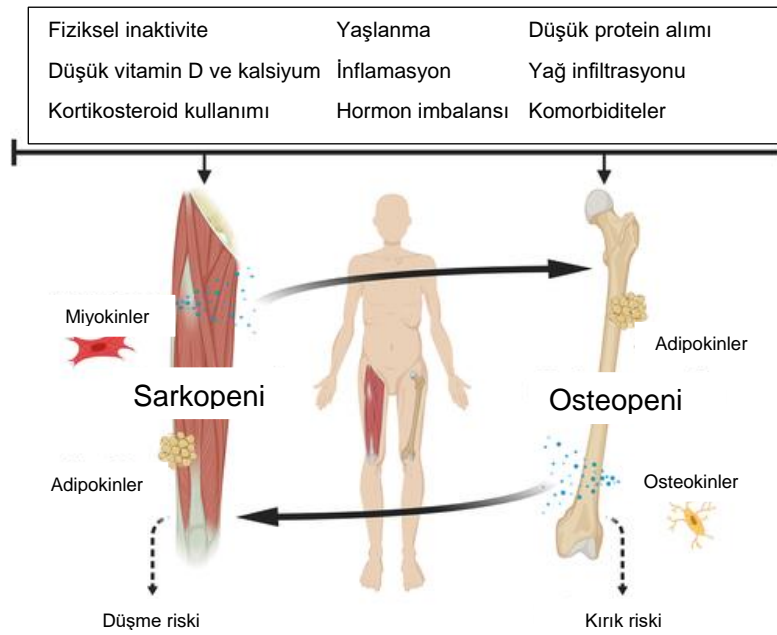
regülasyonunu sağlar (173). İrisin başlangıçta hem farelerde hem de insanlarda egzersize yanıt olarak iskelet kasından salgılanan hormon benzeri bir miyokin olarak kabul edilmiştir. İrisin'e atfedilen ilk rol, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü indüklemeye kabiliyetidir, ancak yakın zamanda, esmerleşme tepkisini indüklemek için gerekenden daha düşük konsantrasyonda bile irisinin kemik kütlesinin kontrolünde merkezi bir rolü olduğu gösterilmiştir. İrisin, egzersiz ve sağlıklı kemik arasındaki pozitif korelasyondan sorumlu moleküllerden biri olarak düşünülebilir. Genç farelerde düşük dozda uygulanan rekombinant irisin, kortikal KMD'yi artırır ve kemik geometrisini olumlu yönde değiştirir. İrisin, kemik oluşturan hücrelerin farklılaşmasını ve aktivitesini artırarak, osteoblast soyu üzerindeki etkisini yaygın olarak gösterir. Kemik dokusunun, irisin etkisine yağ dokusundan daha duyarlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (174).

Hem kemik hem de kas kütlesinin zirvesi, erken yetişkinlikte elde edilir, ardından 40 yaşından sonra ilerleyici bir düşüş gelir (160). Yaşlanma hem kemik hem de kas kütlesi ve fonksiyonlarının kaybında ana rol oynar, ancak çevresel, beslenme, metabolik, endokrin ve farmakolojik nedenler de söz konusudur. Fiziksel hareketsizlik, yetersiz beslenme, D vitamini eksikliği, kortikosteroid tedavileri, östrojen eksikliği, androjen düşüklüğü, artmış proinflatuar sitokinler bu nedenlerden bazılarıdır (175).

Sarkopeninin zayıf hastalarda yaygın olduğu düşünülse de obezitede de sarkopeni görülebilir. "Sarkopenik obezite" terimi kas kütlesi kaybı ve artan adipozitenin birlikteliğini tanımlamak için kullanılmaktadır, bu da yağ kütlesinde yağsız kas kütlesine kıyasla göreceli bir artışa neden olur ve yaşlı yetişkinlerde kırılabilirlik için önemlidir (169, 176-178).

EWGSOP ve diğer birçok kuruluşun kas gücü ölçümünde önerdiği ve klinik pratikte de en sık kullanılan yöntem el kavrama gücü olsa da, alt ekstremitelerde sarkopenide önemli bir role sahip olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Alt ekstremitelerin kas gücünün vücut dengesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (179). Moreland ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede alt ekstremitelerde zayıflığın düşme için klinik olarak önemli ve istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu

belirtilmiştir (180). Sağlıklı yetişkinlerden oluşan geniş bir kohortta Janssen ve ark. ilerleyen yaşla birlikte iskelet kası kütlesi kaybının hem erkekler hem de kadınlar için üst ekstremitelere kıyasla alt ekstremitelerde daha alakalı olduğunu gözlemlemişlerdir (181). Felicio ve ark. el kavrama kuvveti ile alt ekstremitelerin kas kuvveti arasında yakın bir ilişki olmadığını göstermiştir (182).



Şekil 2.6. Risk faktörleri, kas-kemik crosstalk (miyokinler, osteokinler, adipokinler) ve osteosarkopeninin patofizyolojisi

(Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11(3):609-18'den uyarlanmıştır. (158))

2.10.2. PKOS ve Osteosarkopeni

PKOS'un kas iskelet sistemi üzerinde koruyucu mu yoksa yıkıcı mı etkisi olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. PKOS, androjen ve östrojen (E) seviyelerindeki anormallikler, İR, obezitenin yanı sıra düşük dereceli kronik inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotası disbiyozu ile ilişkilidir ve bunların tümü kemik metabolizmasını olumsuz veya olumlu yönde etkileyebilir. İnsülin, androjenler ve obezitenin kemik üzerindeki bazı olumlu etkilerine rağmen, PKOS'lu kadınlarda İR, E eksikliği, düşük dereceli kronik inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotası disbiyozu kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir (183). Ek olarak kötü diyet, ilaç kullanımı, sedanter yaşam tarzı, ovulasyon bozuklukları, abdominal obezite gibi PKOS'lu hastalarda yaygın görülen

faktörlerin de kas iskelet sistemi üzerine etkileri mevcuttur. Tüm potansiyel karıştırıcı faktörler göz önüne alındığında, PKOS'un kas iskelet sistemi üzerindeki etkisi belirsizdir (184). Bununla birlikte, az sayıda çalışma, PKOS'ta yaşlanma ile osteoporoz için risk faktörlerinin nasıl değişebileceğini ele almıştır. Reprodüktif çağının sonrasındaki kadınların PKOS fenotipi tam olarak anlaşılammıştır ve PKOS'lu yaşlı kadınların metabolik profilinin osteoporoz riskinde artışla sonuçlanıp sonuçlanmadığı bilinmemektedir (185).

Vasküler disfonksiyona bağlı karotis intima-medya kalınlığı ve PKOS'ta artan kas sempatik sinir aktivitesine ikincil kas protein yıkımının bu klinik popülasyonda kas kütlesini olumsuz etkileyebileceğine dair görüşler bulunmaktadır (186-190). Ayrıca PKOS'lu kadınlar, erkeklerde gözlenen androjenlerin beklenen anabolik etkilerinden yoksun olabilir (191). PKOS'lu kohortlarda T fazlalığının kas kütlesi kaybına karşı koruyucu etkisinin yetersiz olabileceğine dair veriler vardır (184). Diğer yandan, premenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada PKOS tanısının bulunması kalça KMD'si ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada KMD düşüklüğü, PKOS'lu kadınlarda artan ağırlığa rağmen, artan bel boy oranının ve mevcut OKS kullanımının yatkınlık oluşturduğu inflamasyonun, kemik gücü üzerindeki olumlu etkilerini azaltmasına bağlanmıştır (192, 193). PKOS'lu reprodüktif çağıdaki kadınların osteoporoz için yüksek risk altında olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır (185). İnsülin, LH/FSH oranı, androjenler, östrojenler, paratiroid hormonu gibi kemik metabolizmasını etkileyen hormonların PKOS'lu kadınlarda bozulmuş olduğu düşünülürse PKOS'lu kadınlarda osteoporoz prevalansının artmasına neden olabileceği düşünülebilir (194). Amenoreli kadınların, amenore süresi ve E eksikliğinin ciddiyeti ile ilişkili olarak, normal menstrüasyon gören kadınlardan daha düşük kemik yoğunluğuna sahip olduğu düşünülür (195).

Tüm bu verilerin aksine, PKOS'lu kadınların, muhtemelen obeziteye atfedilen ancak HA veya İR ile ilişkilendirilmeyen artmış yağsız vücut kütlesi sergilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (184). Ayrıca, E ve T tüm kemik hücrelerinde reseptörlere sahip olmakla birlikte, osteoblastlar ve osteositler üzerinde androjen baskınlığının bulunduğu

düşünüldüğünde, endojen androjenlerin, hem adölesan kızlarda hem de premenopozal kadınlarda KMD'yi arttırdığına dair veriler bulunmaktadır. Bu veriyi destekleyen çalışmalarda hirsütizm ve PKOS gibi aşırı endojen androjeni olan kadınlarda, normal genç kadınlara kıyasla KMD'nin arttığı bildirilmiştir. Ek olarak, E ve androjen tedavisinin KMD'yi tek başına E tedavisine kıyasla daha fazla artırdığı da bildirilmiştir (192). Öte yandan, genetik verilerden elde edilen bilgilere göre erkeklerin de PKOS için genetik risk faktörleri taşıyabileceği düşünülmektedir ve bu faktörlerin kemik sağlığı parametreleriyle ilişkisi bilinmemektedir. PKOS'un genetik riskinin kadın ve erkeklerde KMD ve kırık riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçlayan bir çalışmada 221086 beyaz kadın ve 187816 beyaz erkek dahil edilmiştir. Yapılan analizler, PKOS'ta klinik veya biyokimyasal HA için ağırlıklı genetik risk puanındaki bir standart deviasyon artışının, önemli ölçüde daha yüksek topuk KMD'si ve kadınlarda önemli ölçüde azalmış kırık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Erkeklerde benzer genetik risk puanı, KMD veya kırık riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda HA için genetik riskin, daha yüksek bir KMD ve düşük kırık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (196).

2021 yılında Kazemi ve ark. tarafından yapılan 45 çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde PKOS'un kas kütlelerini ve işlevini değiştirip değiştirmediği değerlendirilmiştir. Birincil sonuç, toplam yağsız doku kütlesi olarak belirlenmiştir. VKİ ≥ 25 kg/m² olan PKOS alt grubu, VKİ < 25 kg/m² olan PKOS alt grubunun aksine kontrollere kıyasla daha yüksek toplam yağsız doku kütlesine sahip bulunmuştur. Ancak gruplar arasında toplam T ve HOMA-IR'de fark bulunmaması PKOS'lu kadınlardaki artmış toplam ve gövde yağsız doku kütlelerinin HA veya İR'den ziyade fazla kilo/obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (184).

Mevcut kanıtlar, kontrollere karşı PKOS'lu kadınlarda kas kütlesi durumu ile ilgili çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar, kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda toplam (197-199) ve/veya ekstremite (6, 190, 200-202) yağsız doku kütlelerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Diğer çalışmalar, gruplar arasında toplam (203-205) veya ekstremite (206-209) yağsız doku kütlesi veya kas gücü (210-212) açısından hiçbir farklılık göstermemiştir.

Kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda artmış toplam (204, 213) veya ekstremitte (6, 207) yağsız doku kütlesini veya kas gücünü destekleyen kanıtlar da bulunmaktadır (210, 214).

2.10.3. OKS ve Osteosarkopeni

PKOS'lu kadınlarda yaygın kullanılan OKS'lerin kas iskelet sistemi üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Menopoz öncesi OKS kullanımı ile kemik kütlesi arasında pozitif ilişki gözlemlenen çalışmalar mevcuttur. OKS kullanımı ile kemik kütlesi arasında pozitif ilişkinin OKS kullanım süresi ile de bağlantılı olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Bu doğrultuda, KMD'deki en önemli artışlar, 3 yıldan fazla OKS kullanan kadınlarda kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda, östrojenlerin etkisi doza bağlı bulunmuştur ve optimal doz 25 ile 35 mikrogram etinil estradiol veya eşdeğeri şeklinde belirtilmiştir (215). Kleerekoper ve ark. tarafından yapılan çalışma da OKS kullanım öyküsünün düşük KMD'ye karşı koruyucu olduğunu ve kullanım süresi artışının koruyuculuğu artırdığını destekler niteliktedir (216). Benzer şekilde, Allali ve ark. tarafından 24-86 yaş aralığında, geçmişte en az 2 yıl OKS kullanan kadınlar ve hiç OKS kullanmayan kadınları kıyaslayan çalışmada, KMD ve biyokimyasal belirteçler her iki grupta benzer bulunurken, premenopozal kadınlardan oluşan alt grup analiz edildiğinde, osteokalsin ve tip 1 kollajen karboksiterminal cross-linked telopeptit düzeyinde OKS kullanıcıları ve hiç OKS kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark, yaş, VKİ, menarş yaşı ve gebelik sayısı için düzeltme yapıldıktan sonra da devam etmiştir. Öte yandan, geçmiş OKS kullanıcıları, hiçbir zaman OKS kullanmayanlar grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bir performansa sahip bulunmuştur ve fiziksel performans testleri ile OKS'nin 10 yıldan fazla kullanımı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma OKS kullanıcıları ve kontrol grupları arasında KMD'de önemli bir fark olduğuna dair kanıt göstermez iken, menopoz öncesi OKS kullanıcılarında kemik döngüsünde bir azalma ve 10 yıldan fazla OKS kullanan hastalarda daha yüksek fiziksel performans göstermiştir (217). 2022 yılında Soo Min Kim ve ark. tarafından perimenopozal Koreli kadınlarda KOK'ların KMD ve metabolizma üzerindeki etkilerini değerlendirmek için en az bir yıl boyunca düşük doz KOK alan 55 kadın KOK grubu ve KOK kullanım öyküsü

olmayan 55 kadın da kontrol grubu olarak planlanarak retrospektif bir kohort çalışması yapılmıştır. Kontrol grubunda, lomber vertebra ve toplam kalçadaki 12 aylık KMD değerlerinin azaldığı ve bu azalmanın lomber vertebrada daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşum belirteçlerinin arttığı ve bu artışın kemik rezorpsiyon belirteçlerinde daha belirgin olduğu saptanmıştır. KOK grubunda 12 ay sonunda lomber vertebra KMD'sinde artış gözlenirken, toplam kalça KMD'sinde düşüşün önlendiği görülmüştür. 12 ay sonunda KOK grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında, lomber vertebra KMD'si anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KOK'lar kemik rezorpsiyon belirteçlerini değiştirmezken, kemik oluşumu belirteçleri 3 ayda önemli ölçüde azalmıştır. 12 ay sonunda grup karşılaştması, hem kemik rezorpsiyonu hem de kemik oluşumu belirteçlerinde önemli farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak, kemik döngüsü ile ilişkili kemik kaybı, menopoz geçişi sırasında belirgindir ve KOK'ların, perimenopozal Koreli kadınlarda KMD düşüşünü önleyebileceği ve kemik döngüsü belirteçlerini baskılayabileceği düşünölmüştür (218). Başka bir çalışmada, amenoreik kadınlarda KMD'nin KOK tedavisi ile iyileştirilebileceği, fakat kendi overleri tarafından yeterince östrojenize edilmiş menstrüasyondaki kadınlarda KOK tedavisinin kemik kütesini iyileştirmedeği bildirilmiştir (195).

Tüm bu verilerin aksine, PKOS tedavisi sırasında alınan ilaçların, PKOS hastalarında endokrin bozulma yoluyla kemik kırığı riskini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (194).

OKS kullanımının vücut kompozisyonu, kas gücü ve kas kütesi üzerine olan etkilerini de araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Altı ay boyunca metformin ve OKS kullanan 18 – 40 yaş arasında 17 zayıf PKOS'lu kadın ile bu ilaçları kullanmayan yaş ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş 17 sağlıklı kontrolü vücut kompozisyonu açasından kıyaslayan bir pilot çalışmada, PKOS grubunda daha düşük kas kütesi ve KMD saptanmıştır (190). Finlandiya'da 20 – 40 yaş arası 400 sağlıklı kadın ile yapılan bir çalışmada DEXA ile vücut kompozisyonu analiz edilmiştir. Bu çalışmada, etinil estradiol ve progesteron içeren hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda, kullanmayanlara göre apendiküler iskelet kas kütesi, rölatif iskelet kas indeksi, toplam yağsız vücut kütesi ve el kavrama gücünün

anlamli derecede düşük olduğu gözlenmiştir (219). 18-29 yaş aralığında, OKS kullanan 38 kadın ve OKS kullanmayan 34 kadının 10 hafta boyunca tüm vücudu içeren standart direnç egzersiz programına alındığı bir çalışmada, OKS kullanan kadınlarda, OKS kullanmayan kadınlara göre 10 hafta sonrasında kas kütlesi artışının daha az olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, OKS kullanan kadınlarda, daha düşük DHEA, DHEAS, IGF-1 ve daha yüksek kortizol düzeyleri saptanmıştır. Kas kütlesi kazanımındaki bu azalmanın OKS'lerin anabolik ve katabolik hormon düzeyleri üzerine olan etkisi veya androjen reseptör inhibisyonuna bağılı olabileceği düşünülmüştür (220).

Son dönemlerde yapılan çalışmaların çoğunluğu OKS kullanımının kas kütlesi ve fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de nötr bulan çalışmalar da mevcuttur. Sung ve ark. tarafından yapılan çalışmada OKS kullanan 34 genç kadın ve OKS kullanmayan 40 genç kadın katılımcı 12 haftalık submaksimal kuvvet antrenmanına alınmıştır. Program sonunda gruplar arasında kas gücü, kas kalınlığı, kas lifi kalınlığı için gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (221). Yakın zamanlı yayınlanan bir metaanalizde premenopozal kadınlarda OKS kullanımının kas gücü üzerine bir etkisinin olmadığını fakat genel kas büyümesi ve tip 1 kas lifi büyümesinin doz bağımlı olarak arttığı bulunmuştur. Aynı zamanda OKS kullanımı ile egzersiz sonrası kas gücü rejenerasyonu arasında negatif ilişki gözlemlenmiştir (222).

2.11. Osteosarkopeni Değerlendirmesinde DEXA, MRG ve İzokinetik Dinamometrenin Yeri

2.11.1. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA)

Dual enerji X-ray absorbsiyometri, osteoporoz ve düşük kemik kütlesi teşhisi ve izlenmesi için altın standarttır (223). Dual enerji X-ray absorbsiyometri, hem tüm vücut hem de bölgesel düzeyde kas kütlesi çalışmasında, EWGSOP'a göre araştırma ortamında ve klinik uygulamada tercih edilen alternatif yöntemdir (162, 224, 225). Her ne kadar kesitsel görüntüleme yöntemleri (BT ve MRG), kas kütlesini kantifiye etmede altın standart yöntemler olsa da, pahalı ve zaman alıcı oldukları için genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Yüksek güvenilirlik, düşük maliyet ve düşük radyasyon dozları

nedeniyle DEXA klinik pratikte kas kütlesi ölçümünde en sık kullanılan tekniktir (226). Dual enerji X-ray absorbsiyometri tarafından elde edilen alt ekstremitelerde iskelet kası kütlesi ölçümleri, BT ve MRG'ye göre sarkopeninin derecesini hafife alma eğiliminde olsa bile, iyi bir düzeyde korelasyon bildirmiştir (227, 228).

Dual enerji X-ray absorbsiyometri, vücut kompozisyonunun üç kompartmanlı modeli olan yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve kemik mineral içeriği (BMC) verilerini sağlar. Ancak bu üç komponentin direkt ölçümünü vermediği için DEXA, vücut kompozisyonu ölçümü için altın standart teknik değildir (229, 230).

DEXA'ya özgü yağsız vücut kütlesi ölçümleri, yağsız kütle indeksini (LMI: toplam yağsız doku kütlesi/boy²), apendiküler iskelet kas kütlesi (ASM: kollar yağsız doku kütlesi + bacaklar yağsız doku kütlesi) ve rölatif iskelet kası indeksini (RSMI: ASM/boy²) içerir (231). Kas kütlesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan indeks, EWGSOP kılavuzlarında kabul edilen RSMI'dir (232). Rölatif iskelet kası indeksi yüksek klinik öneme sahiptir, çünkü apendiküler iskelet kası kütlesinin korunması ileri yaşta hareketliliğin ve fonksiyonel bağımsızlığın korunmasında kritik öneme sahiptir (233). Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği yönergelerine göre, "düşük yağsız kütle", genç bir yetişkin, ırk ve cinsiyet uyumlu popülasyondan elde edilen Z-skorları ile RSMI kullanılarak tanımlanabilir, ancak düşük yağsız doku kütlesi tanımı için eşik henüz doğrulanmamıştır (234).

Hasta pozisyonundaki hatalar veya obeziteden kaynaklanan fiziksel artefaktlar gibi teknik faktörler DEXA tarafından yapılan KMD ölçümlerini etkileyebilir ve, osteoartritik spondiloz, osteofitler, skolyoz veya vertebra kırığı gibi vertebral hastalıklar veya aort kalsifikasyonlarından veya cerrahi kliplerden kaynaklanan dış kaynaklı artefaktlar sonuçları yanlış yükseltebilir (235).

2.11.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), vücutta bulunan protonların farklı salınım frekansına sahip olmaları temel alınarak geliştirilmiş kesitsel görüntüleme

yöntemidir. Gelişmiş MRG yöntemleri, farklı bölmelerde bulunan vücut yağının invaziv olmayan nicelleştirilmesine olanak tanır (236). Manyetik rezonans görüntüleme, uygulanan bir harici manyetik alanın etkisi altında hidrojen çekirdekleri (su ve yağda bol miktarda bulunur) tarafından radyofrekans enerjisinin emilmesine ve yayılmasına dayanır (160). Manyetik rezonans görüntüleme ile kesitsel olarak kas hacmi, kas yağ oranı ve vertebra yağ oranı da incelenebilmektedir (237). Manyetik rezonans görüntüleme, vücut kompozisyonu ve iskelet kası çalışmalarında en gelişmiş ve etkileyici teknik olarak görülür. Manyetik rezonans görüntüleme, yalnızca kas boyutunun nicelleştirilmesine değil, aynı zamanda kas kalitesinin kapsamlı değerlendirmesine de izin verir (238, 239). Manyetik rezonans görüntülemenin diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında önemli bir avantajı, kas yapısında meydana gelen değişiklikleri tespit etme yeteneğidir. Bu bağlamda, anormal ödem ve kontraktil olmayan adipoz doku ve fibröz bağ dokusunun kaslarda ilerleyici birikimi, yaşlanmanın ve sarkopeninin kritik bir yönü olarak giderek artan bir şekilde kabul edilen kas gücü ve kalitesi kaybına katkıda bulunur (238, 239). Minimum radyasyon maruziyeti ve geliştirilmiş yumuşak doku kontrastı ile MRG'nin, BT'ye göre klinik bir fayda sağlayabileceği ve gelecekte görüntüleme yöntemi olarak giderek daha fazla tercih edileceği düşünülmektedir (240, 241).

Karın kas kütlelerinin kesitsel görüntüleme ile ölçülmesi, sarkopeni teşhisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır; bununla birlikte, nicelleştirme için teknik yöntem henüz standardize edilmemiştir (242).

Manyetik rezonans görüntülemelerde kas yağ oranı çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bu tekniklerden güncel olanı proton dansite yağ oranının hesaplandığı modifiye Dixon metodudur. Yöntem gradient eko bazlı bir yöntemdir. Bu yöntem ile yağ oranı ölçümü açısından MRG incelemede gelişebilecek olası yanlışlar düzeltilerek yağ ve su haritaları oluşturulup ilgilenilen alandan yapılan ölçüm ile yağ oranı hesaplanmaktadır. Bu inceleme ile kesitler dahilindeki diğer organ ve dokuların yağ oranları ve visseral-subkutan yağ doku miktarı da hesaplanabilmektedir (97-99). Manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) olarak da

bilinen kimyasal kayma kodlamaya dayalı manyetik rezonans görüntüleme (CSE-MRI) ile elde edilen proton yoğunluğu yağ oranı (PDFF), kimyasal kayma tabanlı bir su ve yağ ayırma tekniğidir (243-245). Manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), yağın doğru spektral modellemesini sağlar. Dokudaki hareketli trigliseritlerden ve sudan protonların toplam yoğunluğunun oranını verir (245). Manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) ile farklı dokularda yağ birikimini değerlendirmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (99, 246-249).

Manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), kemik iliğinin değerlendirilmesi için de kullanılmıştır (247-251). Adipositin hematopoetik/stromal dokuya oranının, normal kontrollere kıyasla osteoporotik kemikte daha yüksek olduğu gösterilmiştir (252). Lomber vertebral MRI-PDFF'yi KMD incelemesi ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren çalışmalar, MRI-PDFF ve KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlemiştir ve osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda MRI-PDFF daha yüksek olmuştur (247-249). Baum ve ark. MRI-PDFF ile kemik iliğinde yaşa bağlı değişiklikleri değerlendirmiştir ve kadınlarda menopozdan sonra daha belirgin olan kemik iliğinde hızlanmış yağ dönüşümü gözlemiştir (253). Martel ve ark. MRI-PDFF ile proksimal femur kemik iliği yağ dokusu miktarı ve bileşiminin güvenilir bir değerlendirmesini bildirmiştir ve manyetik rezonans spektroskopisi ile doğrulanmıştır (251). Vertebral yağ fraksiyonu için henüz kabul görmüş bir eşik noktası bulunmamakla beraber, Ergen ve ark. osteoporotik ve/veya osteopenik grupların sağlıklı popülasyondan ayrılması için T2-IDEAL teknik kullanılan MRG'de vertebral yağ fraksiyonu için kadınlarda % 39.2'lik bir eşik değer önermiştir (248).

Birkaç çalışma, yaş ve cinsiyetin iskelet kasındaki yağ birikimi üzerindeki etkisini araştırmıştır ve erkeklerin kadınlara kıyasla daha düşük kas MRI-PDFF değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (254-256). Kas MRI-PDFF ile yaş arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (256). Literatürde, kas gücü ile MRI-PDFF arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, erector spinae ve uyluk kas kuvveti ve PDFF arasında negatif korelasyon

gözlemlenmiştir (254, 255). Bu çalışmalar, MRI-PDFF'nin kasın yağ infiltrasyonunun kas gücü ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (257).

Literatürde kas ve kemik iliği yağ ilişkisini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Sollmann ve ark. premenopozal ve postmenopozal kadınlarda paraspinal kas ve lomber vertebra MRI-PDFF arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla aralarında anlamlı bir korelasyon gözlemlemiştir (236). Zhao ve ark. hem kadınlarda hem de erkeklerde paraspinal kaslar ve lomber vertebra MRI-PDFF arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir ve osteopeni ve osteoporozlu hastaların aksine normal KMD'li hastalarda daha düşük paraspinal kas MRI-PDFF değerleri gözlemlemiştir (258). Bu iki çalışma, KMD'si azalmış hastalarda kemik iliği ve paraspinal kas yağı arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Dieckmeyer ve ark. sağlıklı gönüllülerde uyluk ve kalça bölgesindeki kemik-kas MRI-PDFF'sini değerlendirmiştir ve sadece kuadriseps kasının MRI-PDFF'si ile büyük trokanter kemik iliği arasında zayıf bir korelasyon gözlemlemiştir (259). Burian ve ark. sağlıklı gönüllülerde sakral ve lomber omurga bölgelerinde kemik iliği ve kas MRI-PDFF arasında bir ilişki bulamamıştır (260). Bu çelişkili sonuçlar, osteosarkopeni için bir tanı veya tedavi aracı olarak yağ infiltrasyonunun kullanımına ilişkin şüphe uyandırsa da, daha ileri araştırmalar için önemini korumaktadır (257).

Stouge ve ark. diyabetik polinöropatisi olan ve olmayan diyabetli hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmiştir ve diyabetik polinöropatili hastalarda alt ekstremitte kaslarında daha yüksek yağ fraksiyonu göstermiştir (261). Manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) ile hormonal bozuklukların miyosteatoz üzerindeki etkileri de birkaç araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Sollman ve ark. postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek paraspinal kas PDFF gözlemlemiştir (236). Kiefer ve ark. sağlıklı kontrollerin yanı sıra prediyabetli ve diyabetli hastalarda karın kası MRI-PDFF'yi değerlendirmiştir ve sağlıklı kontrollerin aksine prediyabet ve diyabetli hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek MRI-PDFF gözlemlemiştir (262). Oğuz ve ark. zayıf

PKOS'lu hastaları değerlendirmiştir ve PKOS'lu hasta popülasyonunda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük paraspinal kas ve lomber MRI-PDFF değerleri gözlemlemiştir (263).

Özellikle L3 düzeyinden ölçülen toplam psoas kas alanı (TPA) veya toplam abdominal kas alanı (TAMA), toplam vücut kas kitlesinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve sarkopeni tanısında ilgi çeken bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Toplam abdominal kas alanı özellikle hem toplam abdominal kas kitlesini göstermesi hem de gözlemciler arası bulunan sonuçların daha tutarlı olması nedeniyle sarkopeni tanısında daha güvenli bir radyolojik indikator olarak kabul edilmektedir (242). Ayrıca femurun ortasından alınan tek kesit MRG görüntüsü uyluktaki iskelet kası ve yağ volümünün iyi bir göstergesidir ve özellikle yaşlı bireylerde klinik sarkopeni ile korele olduğu saptanmıştır (237).

Görüntü analizinde standart bir değerlendirme protokolünün olmaması, farklı çalışmaların sonuçları arasındaki karşılaştırmayı sınırlayan bir metodolojik zayıflığa yol açmaktadır (264).

2.11.3. İzokinetik Dinamometre

Kas kuvvetinin değerlendirilmesinde geçerliliği kanıtlanmış en güvenilir yöntem izokinetik dinamometredir (265). İzokinetik egzersiz ve testin arkasındaki esas ilke kişinin uyguladığı efora karşı direnci sağlamak için önceden düzenlenmiş sabit bir hızla hareket etmesidir. Bu, bireyin karşılaştığı direncin, bireyin çabasına eşit olduğunu gösterir, çünkü sabit hızda hareket bu şartta yapılabilir. Ayarlanan kaldıraç kolu hızı, hastanın hareket açıklığında, ortaya koyduğu tork'un dinamometre tarafından ölçülmesini sağlar. İzokinetik dinamometre, belirli açısal hızlarda eksentrik ve konsantrik kas kuvvetini ölçmek için kullanılır. Uygulanabilirlik ve güvenlik nedeniyle konsantrik (kas boyunun kısalarak kasılması) eforlar eksentrik (kas boyunun uzayarak kasılması) eforlara tercih edilir. İzokinetik dinamometreden elde edilen kuvvetin en yaygın kullanılan ölçümü, test sırasında birey tarafından uygulanan patlayıcı kas kuvvetinin en uç noktasını gösteren tepe tork (PTQ)'tur. Vücut ağırlığı ve kas kuvveti arasındaki anlamlı ilişki dikkate alındığında PTQ genellikle vücut ağırlığına normalize edilir. İzokinetik PTQ, sıklıkla

konsantrik kasılmalar kullanılarak belirlenir. Kuadriseps ve hamstring kasları birbiriyle antagonist çalışan kas grupları olduğu için, her iki kasın eşzamanlı konsantrik kasılması oluşmaz. Bu nedenle belirlenen açısal hızda diz ekstansiyon ve fleksiyon konsantrik kuvveti izokinetik dinamometre ile ölçülür. İzokinetik dinamometreden elde edilen kuvvetin bir sonraki yaygın kullanılan ölçümü ise ortalama güçtür. Kas kuvveti ve kas gücü birbiriyle ilişkilidir, ancak tüm dinamik kas kasılmalarında bağımsız olarak ölçülen ayrı fiziksel büyüklüklerdir. Gücün fiziksel tanımı; birim zamandaki oluşturulan enerjiye veya iş yapma hızına eşdeğerdir. Ortalama güç, belirlenen açısal hızda gerçekleştirilen hareket sırasında elde edilen eğri altında kalan zaman ortalaması ile entegre alan tarafından belirlenir. Güç üretildiği hızla bakılmaksızın uygulanan kuvvetle bağlantılı herhangi bir dinamik harekette ölçülebilir (266).

İzokinetik dinamometre, kuadriseps ve hamstring kas kuvveti değerlendirilmesinde uzun zamandır geçerli ve güvenilir yöntem olmuştur (267-269). Bu nedenle güncel meta-analizlerde önerilen kas kuvvet analiz yöntemi olmaktadır (270, 271). Yeterli kuadriseps ve hamstring kas kuvveti; gün içinden ayakta durma eyleminden yürüyüş, koşma, zıplama ve atletik performansa kadar fiziksel performansın her halinde gerekli ve etkilidir. Bu iki kas grubu antagonisttir, kuadriseps kontraksiyonu diz ekstansiyonuyla sonuçlanırken, hamstring kontraksiyonu diz fleksiyonunu sağlar. Hem ağırlık taşıyan (yürüme, koşma) hem de ağırlık destekli aktivitelerde (bisiklet) ve bu nedenle genel fonksiyonel kapasitede rollerini düşünürsek diz fleksiyonunun ve ekstansiyonun kuvvet ve gücünün değerlendirilmesi önemlidir (267-269).

Hiperandrojenizmin kas kuvvetine etkisinin araştırıldığı PKOS popülasyonunda yapılan çalışmalarda, kas kuvveti ve kalitesini değerlendirmek için tüm çalışma popülasyonlarında altın standart kabul edilen alt ekstremite kas kuvvetinin izokinetik dinamometre ile ölçümü önerilir (265).

PKOS'lu 10 hasta ve 16 sağlıklı kontrolün dahil edildiği maksimal aerobik kapasite, izometrik ve izokinetik kas kuvvetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PKOS grubundaki bireylerin toplam T ve serbest T düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak FAİ açısından her iki grupta fark bulunmamıştır. PKOS'lu kadınların, benzer

kardiyovasküler risk profillerine sahip yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında, benzer aerobik kapasite ve kas kuvvetine sahip oldukları belirtilmiştir (212).

PKOS'lu kadınların ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği kas kuvvetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada maksimum dinamik kas kuvveti maksimum tek tekrar testi ile ölçülmüş ve el sıkma testi ile izometrik kas kuvveti ölçülmüştür. PKOS grubunda toplam T, FAİ ve insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Vücut kompozisyonu DEXA ile değerlendirildiğinde fark bulunmamıştır. PKOS grubunda, tek tekrar testi ile ölçülen gövde kas kuvveti ve izometrik el sıkma kuvveti kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İR ile kuvvet arasında ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak, PKOS'lu kadınların vücut kompozisyonlarından bağımsız daha kuvvetli olduğu ve bu durumun yüksek androjen düzeyleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (272).

Çalışkan Güzelce ve ark. tarafından genç popülasyondaki fenotip A olan PKOS'lu 44 hasta ve yaş ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş 32 sağlıklı kontrolün dahil edildiği kas fonksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, alt ekstremitte PTQ ve ortalama gücü (AvP) içeren kas mekanik fonksiyonu, izokinetik dinamometre kullanılarak ölçülmüştür. PKOS hastalarında daha yüksek androjen seviyeleri bulunurken, gruplar arasında yaş, VKİ, toplam ve bölgesel yağ ve yağsız vücut kütlesi ve İR parametreleri benzer bulunmuştur. Diz ekstansör ve fleksör kaslarının PTQ'su, normal kilolu kadınlarda aşırı kilolu ve obez kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ancak hastalarda ve kontrollerde farklılık göstermemiştir. Ortalama güç (AvP), ekstansiyon ve fleksiyon için PKOS grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu ölçümler biyolojik olarak kullanılabilir T (bT) ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, PKOS'ta kas mekanik fonksiyonunun değiştiği ve PKOS'lu kadınlarda HA ile ilişkili ortalama alt ekstremitte gücünün arttığı gösterilmiştir (210).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde geçmişte PKOS tanısı almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 35 yaş ve üzerindeki hastalar ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 35 yaş ve üzerindeki sağlıklı gönüllü katılımcılar çalışma örneklemini oluşturdu.

PKOS grubuna tanı esnasında Rotterdam kriterlerinden "klasik" PKOS olarak da adlandırılan fenotip A (HA, OA ve PKOM birlikteliği) veya fenotip B (HA ve OA birlikteliği) kategorisindeki hastalar alınırken sağlıklı kontrol grubu geçmiş öyküsünde menstrüel siklusları düzenli, klinik veya biyokimyasal HA bulgusu olmayan ve USG'de PKOM olmayan kadınlardan oluşturuldu.

Tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve katılmayı kabul eden bireylerden aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- <35 yaş ve > 55 yaş üzeri
- Gebelik
- Doğal, hormonal ya da cerrahi yöntemlerle menopoza girmiş olmak
- Bilinen veya yeni tanı diyabet
- Sekonder osteopeni/osteoporoz yapabilecek (tedavi edilmemiş tiroid hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hiperparatiroidi, Cushing sendromu/hastalığı, hiperprolaktinemi, romatoid artrit) hastalıklar
- Ağır kardiyopulmoner hastalık, aktif kanser
- Kronik alkol kullanımı (kadınlarda > 20 gr/gün kullanım)

- Sistemik steroid kullanımı
- Elit sporcu olmak
- MRG cihazına girmek için kontrendikasyon durumları (kalp pili, metal protez, stent, kohlear implant, diş teli, böbrek fonksiyon bozukluğu vs.)

Şeklinde olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışma grupları toplam 34 PKOS tanılı kadın ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 32 sağlıklı kadından oluştu.

Çalışma alt grup analizleri için VKİ değerleri $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler obez grup ve VKİ değerleri $18.5 \text{ kg/m}^2 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ aralığında olan bireyler obez olmayan grup olarak tanımlandı.

3.3. Çalışma Protokolü

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı ve Spor Hekimliği Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Araştırmanın veri toplama süreci Temmuz 2021 – Temmuz 2022 tarihleri arasında tamamlandı.

Çalışma protokolünde klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler, uluslararası fiziksel aktivite anketi ile fiziksel aktivite düzeyi ve 6 dakika yürüme testi ile fonksiyonel kapasite değerlendirmesi, DEXA ile tüm vücut kompozisyon analizi, izokinetik dinamometre ile kas kuvveti ölçümü, abdomen MRG ve uyluk MRG ile kas ve kemik yapının kesitsel değerlendirilmesi yer aldı.

3.3.1. Klinik Değerlendirme ve Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda katılımcılar ile yüz yüze olacak şekilde anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hasta beyanı, hasta dosyaları ve hastane işletim sistemi kullanılarak aşağıdaki bilgiler incelendi ve kaydedildi;

- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, eğitim bilgileri, meslek, alkol ve tütün kullanımı)
- Antropometrik ölçümler (boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, uyluk çevresi, baldır çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı)
- Komorbiditeler
- Kullandıkları ilaçlar
- PKOS grubunda hastaların tanı süreleri, tanı aldıkları yaş ve OKS tedavisi alıp almadıkları, OKS kullandıysa tedavi süreleri
- Tanı tarihi, tanı esnasında klinik ve/veya biyokimyasal HA, OA ve PKOM değerlendirmeleri
- Hastaların daha önce geçirdikleri gebelik sayısı, gebelik komplikasyonları, infertilite tedavisi alıp almadığı
- Herhangi bir dönemde herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanıp kullanmadığı

Katılımcıların boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ölçülerek, vücut kütle indeksi (kg/m^2) vücut ağırlığı [kg] / boy [metre]² formülüyle hesaplandı. Uyluk çevresi (cm); pelvis ve diz arasındaki orta noktadan, baldır çevresi (cm); diz kapağı ve topuk arasında alt bacağın en geniş olduğu yerden, bel çevresi (cm); ayakta durur pozisyonda mezura ile umblikus çevresinin bir tam tur olacak şekilde ve kalça çevresi (cm); ise kalçanın en geniş olduğu

yerden mezura ile bir tam tur olacak şekilde ölçüldü. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle bel kalça oranı elde edildi.

Hipertansiyon tanısı ofis ölçümünde sistolik kan basıncı > 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 90 mmHg üzerinde olması ile konuldu. Daha önceden HT tanısı olduğunu beyan eden katılımcılar ve antihipertansif tedavi altındaki hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Bozulmuş açlık glukozu; açlık kan şekeri 100 mg/dL - 125 mg/dL arasında olan katılımcılar için "var" olarak kabul edildi. Bozulmuş glukoz toleransı; tokluk kan şekeri 140 mg/dL – 199 mg/dL arasında olan katılımcılar için "var" olarak kabul edildi.

Diyabet tanısı olduğunu beyan eden ve antidiyabetik tedavi alan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi. HbA1c değeri \geq 6.5% olan ya da 75 gr OGTT ile 0.dakika glukoz değeri \geq 126 mg/dL olan veya 120. dakika glukoz değeri \geq 200 mg/dL olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi.

Hiperlipidemi tanısı LDL değerinin 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerinin 50 mg/dL'nin altında, trigliserid değerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu (273). Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipidemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi.

3.3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların aşağıdaki laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Çalışma sırasında kullanılan tüm tetkikler için katılımcıların son bir ay süresince hastane işletim sisteminde bulunan sonuçlarından da yararlandı. Ek olarak gebelik ekartasyonu beta – hCG ölçümü ile yapıldı.

- Böbrek fonksiyon testleri [üre azotu (BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), glomerular filtrasyon oranı (GFR) [GFR değeri CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı.], ürik asit (mg/dL), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L)]

- Karaciğer fonksiyon testleri [ALT (U/L), AST (U/L), alkalen fosfataz (ALP)(U/L) , gamma glutamil transferaz (GGT) (U/L), toplam bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL)]
- Kalsiyum (mg/dL), inorganik fosfor (mg/dL), albümin (g/dL), 25-OH vitamin D ($\mu\text{g/L}$), paratiroid hormon (pg/mL)
- Reprodüktif hormonlar [Testosteron (ng/dL), DHEAS, SHBG (nmol/L)]
- Tiroid fonksiyon testleri [TSH (uIU/mL), sT4 (pmol/L)]
- Açlık glukozu (mg/dL), açlık insülini ($\mu\text{IU/mL}$), 75 gr OGTT 120. dakika glukoz (mg/dl), 75 gr OGTT 120. dakika insülin ($\mu\text{IU/mL}$), HbA1c (%)
- Lipid profili [Toplam kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), non-HDL kolesterol (mg/dL), VLDL (mg/dL), toplam kolesterol/HDL oranı]
- Tam kan sayımı, CRP (mg/dL)

Testosteron, DHEAS, beta-hCG düzeylerinin ölçümü kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Siemens Healthineers, Advia Centaur CP Immunoassay System, Almanya), lipid profili enzimatik yöntemle (Beckman Coulter, AU 5800 Clinical Chemistry Analyzers, USA), 25 OH vitamin D sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometrisi ile (Shimadzu Corporation, LC-MS/MS 8040, Japonya), HbA1c yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemle (Tosoh Bioscience, G8 HPLC Analyzer, Japonya), SHBG, TSH, sT4, paratiroid hormon, insülin kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunosassay System, USA), CRP nefelometrik yöntemle (Beckman Coulter, Immage 800 Protein Chemistry Analyzers, USA) ölçülmüştür.

FAİ; testosteron (mmol/L) ve SHBG (nmol/L) parametrelerinden yararlanılarak, $\text{FAİ} = [\text{Testosteron (mmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)}] \times 100$ formülü ile hesaplandı.

Biyolojik olarak kullanılabilir testosteron, SHBG, albumin değerlerinden yararlanılarak, bT (Vermulen = $[Testosteron - N - SHBG + \sqrt{((N + SHBG - Testosteron)^2 + 4N \times Testosteron)}] / 2N$] (N = 0.5127 x albumin + 1) formülü ile hesaplandı.

3.3.3. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA)

Tüm katılımcılara Hacettepe Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda DEXA (GE Healthcare, Lunar Prodigy Advance, enCORE version 17, Madison, WI, USA) cihazı ile vücut kompozisyon analizi yapıldı. Tüm çekimler DEXA çekiminde tecrübeli tek bir teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Toplam yağ oranı ve miktarı, toplam yağsız kas alanı ve miktarı, android ve gynoid yağ yüzdeleri ve oranları, dinlenim metabolizma hızı (kcal/gün, RMR), rölatif iskelet kas indeksi (kg/m^2 , RSMI), toplam kemik mineral dansitesi (g/cm^2 , KMD), toplam kemik T skoru, Z skoru ve yüzdelik alanı cihaz tarafından otomatik olarak bildirildi. Bölgesel değerlendirmelerde ise kafa, kollar, bacaklar, gövde, kostalar, vertebra ve pelvis KMD değerleri ile bacaklar ve gövde yağ oranı, kütlesi, yağ yüzdesi ve yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve kemik mineral içeriği verileri de cihazdan otomatik olarak alındı. DEXA verileri kullanılarak, apendiküler iskelet kası ($ASM = RSMI \times boy^2$) ve $ASM/VKİ$ değerleri hesaplandı.

3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

3.3.4.1. Görüntüleme Protokolü

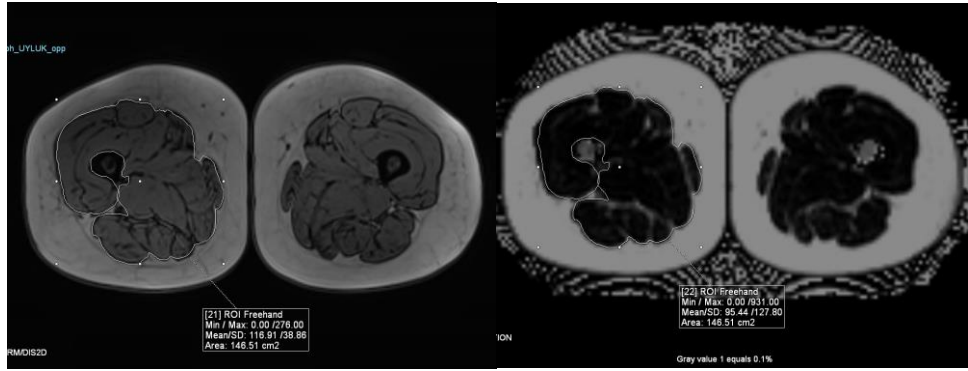
Tüm katılımcılara standart vücut ve vertebra matris sarmalları ile 1.5-T sistemli (Siemens AERA, Almanya) karaciğer MRG'si yapıldı. Multi-eko Dixon yöntemi, aşağıdaki parametrelerle bir VIBE (Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination, Siemens Healthcare) sekansı ile kullanıldı:

- Tekrarlama süresi 15.6 ms,
- Altı eko süresi (1.23, 2.48, 3.73, 4.98, 6.23 ve 7.48 ms),

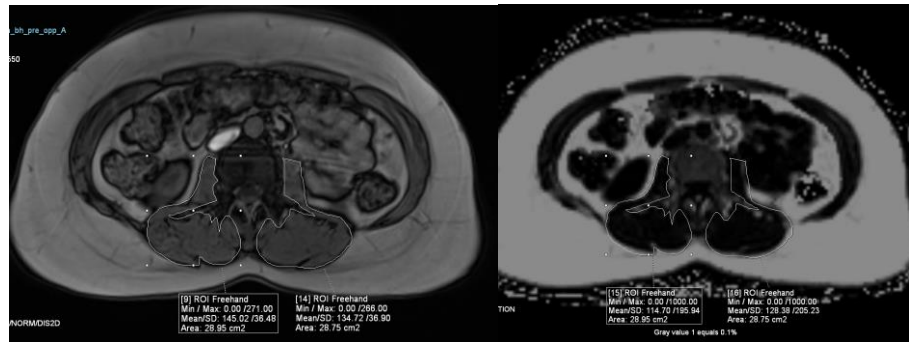
- Dönüş açısı 4°,
- Okuma eko bant genişliği 1080 Hz/piksel,
- Görüş alanı (FOV) 450 mm
- Kesit kalınlığı 3,5 mm.

3.3.4.2. Görüntü Analizleri

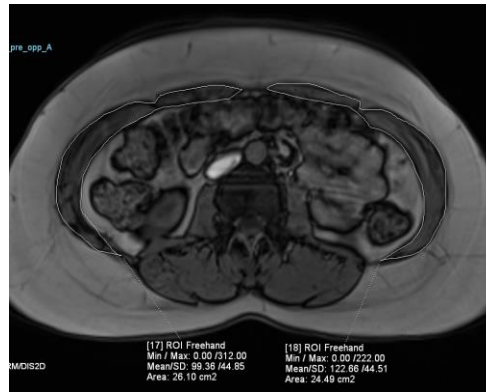
Tüm MRG ölçümleri bir iş istasyonu (syngo.via VB10; Siemens Medical Solutions) kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler, 16 yıllık deneyime sahip tek bir okuyucu (I.S.I) tarafından yapıldı. MRI-PDFF, lezyonlar, büyük damarlar, karaciğer marjinleri ve artefaktlar hariç tutularak karaciğer üzerine yerleştirilen mümkün olduğunca büyük ilgi bölgesi (region of interest, ROI) çizilerek karaciğerin sağ lobundan 4 farklı kesitten ölçüldü ve ortalama hesaplandı. Vertebral kemik iliği yağ oranı, 2 cm²'lik bir eliptik ROI yerleştirilerek L3 vertebra korpusundan ölçüldü. Karşı fazlı görüntü, yağ ve su arayüzü arasındaki çini mürekkebi artefaktı olarak seçildi ve visseral yağ dokusu (VAT), subkutan yağ dokusu (SAT) ve abdominal kas alanının sınırlarının belirlenmesine yardımcı oldu. VAT, SAT ve paraspinal kas alanı L3 vertebra seviyesinden serbest bir ROI ile ölçüldü ve cm² olarak ifade edildi. Tüm uyluğun, femur proksimalinden femur distal uçlarına uzandığı kabul edildi ve uyluk kaslarının alanını ve uyluk kaslarının yağ fraksiyonunu ölçmek için uyluğun orta üçte biri seçildi. Karşı fazlı görüntüde femur ve damarlardan kaçınarak uyluk kas alanının ölçümü için serbest bir ROI kullanıldı. ROI, kas içi yağı ölçmek için kopyalandı ve yağ fraksiyonu görüntüsüne yapıştırıldı.



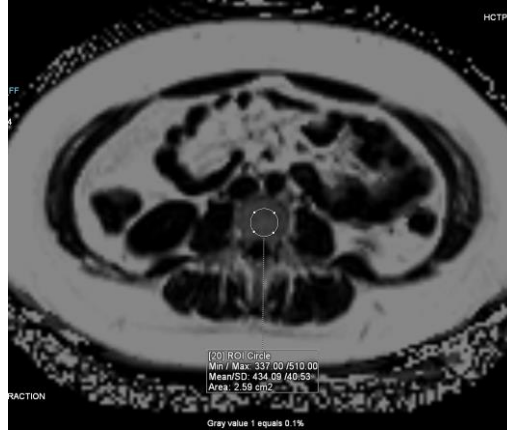
Şekil 3.1. MRI-PDF yöntemi ile ölçülen uyluk kas alanı ve uyluk kas yağ oranı



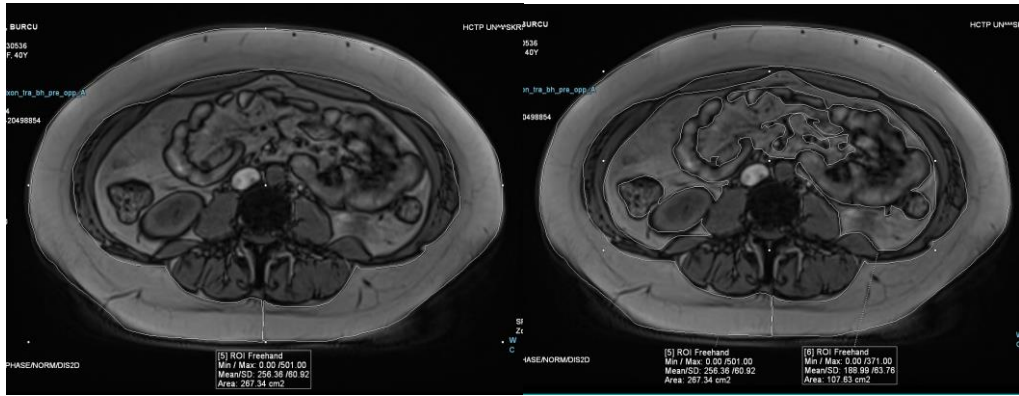
Şekil 3.2. MRI-PDF yöntemi ile ölçülen paraspinal kas alanı ve paraspinal kas yağ oranı



Şekil 3.3. MRI-PDF yöntemi ile ölçülen toplam abdominal kas alanı



Şekil 3.4. MRI-PDF yöntemi ile ölçülen vertebra yağ oranı



Şekil 3.5. MRI-PDF yöntemi ile ölçülen subkutan yağ doku ve visseral yağ doku

3.3.4.3. NAFLD Tanı Kriterleri

Karaciğer MRG sonucuna göre karaciğer yağ oranı %5 ve üzeri olan katılımcılar NAFLD kabul edildi. Katılımcılar karaciğer yağ oranlarına göre aşağıda belirtildiği gibi alt gruplara ayrıldı.

Karaciğer yağ oranı:

< %5 → normal

≥ %5 - < %14 → hafif yağlanma

≥ %14 - < %28 → orta yağlanma

≥ %28 → şiddetli yağlanma olarak kabul edildi (274).

3.3.5. Kas Gücü Ölçümü ve Fonksiyonel Kapasite Değerlendirilmesi

Kas gücü değerlendirmesi Hacettepe Hastanesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı'nda, tüm katılımcılara aynı hekim tarafından, kalibre edilmiş izokinetik dinamometre cihazı olan Biodex® System Pro3 (Biodex Corp. Shirley NY, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Katılımcıların diz ekstansör ve diz fleksör konsantrik kas kuvveti, birim zamandaki açısal yer değiştirme miktarını yansıtan 60°/sn açısal hızlarda değerlendirildi.

Diz ekstansiyonundan sorumlu asıl kas kuadriseps kası ve diz fleksiyonundan sorumlu başlıca kas; biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus kaslarından oluşan hamstring kaslarıdır. Değerlendirilen kas grubunun boyu kısalıyorsa konsantrik, boyu uzuyorsa eksantrik kasılmadan bahsedilir.

İzokinetik hep aynı kalan hızlar ile oluşturulan ölçümleri gösterir. İzokinetik kasılmayla kasın yaptığı gerginlik, tüm eklem açıklığı boyunca aynı hızda ve maksimumdur.

60°/sn açısal hızın tercih edilmesinin sebebi, kas kuvvetinin düşük hızlarda değerlendirildiğinde, daha fazla miktarda motor ünitenin çalışmasına ve değerlendirilen kas grupları tarafından meydana getirilen maksimum çalışmanın daha uygun yansıtılmasına izin vermesidir.

Katılımcıların ölçüme rahat kıyafet ve spor ayakkabı ile katılmaları sağlandı. Katılımcılara 10 dakika boyunca Thorc TX-4000 koşu bandında (G-Thorc Fitness Equipments, Türkiye) orta tempo koşu ile 6 km/sa hızında ısınma yaptırıldıktan sonra kas gücü değerlendirmesi yapıldı.

Katılımcılara test, belin yaklaşık 90° de olduğu dik oturur pozisyondayken uygulandı. Dominant bacak, topa vurmak için tercih edilen bacak olarak belirlendikten sonra izokinetik dinamometrenin ölçüm yapılacak dominant bacağa göre ayarlanması planlandı. Dinamometrenin oryantasyonu 0°'de ve 0° eğiklikte tutuldu. Koltuk oryantasyonu da 0°'de yapıldı. Katılımcılar dinamometre koltuğuna oturtulduktan sonra stabilizasyonun sağlanması için gövde, pelvis ve uyluk üzerine yerleştirilmiş kemerler ile

sabitlendi ve dinamometrenin giriş eksenini dominant dizin dönüş eksenine hizalandı. Dinamometrenin ekleri ve hareket kolunun hareket merkezi, diz ekleminin hafifçe değişen bükülme uzatma eksenine mümkün mertebe aynı şekilde hizalanacak duruma getirildi. Hareket aralığının diz eklemi için 0°-90° aralığında kalması sağlandı. Diğer dizin hareketini önlemek için ayak bileği sandalyenin alt kısmındaki bacak sabitleyicisine yerleştirildi ve dinlendirildi.

Oturur pozisyondayken diz testi sırasında, yerçekimi fleksör kas grubu için yardımcı iken, ekstansör kas grubu için ters yönde etki etmektedir. Bu sebeple hastaların dizini anatomik sıfır noktasına getirilerek rahatça cihaza taşıtmaları istendi. Bu sırada hastaların bacaklarının ve kaldıraç kolunun ağırlığı hesaplanarak yerçekimi düzeltmesi yapıldı. Cihaza ait yerçekimi düzeltme prosedürünü takiben, asıl değerlendirme öncesinde cihazın çalışma prosedürüyle tanışmak ve teste hazırlanmak ve adaptasyon sağlamak için, diz ekstansiyonu ve diz fleksiyonundan oluşan katılımcının her bir hızdaki algılanan çabasında üç kere submaksimal tekrar yaptırıldıktan sonra her bir açısal hız beş tekrar olacak şekilde ölçüm yapıldı. Test aralarında 120 saniyelik istirahat süreleri verildi. Katılımcılardan 60°/sn açısal hızda mümkün olduğunca hızlı ve patlayıcı olarak üç maksimum tekrar yapmaları istendi. Dominant bacağı istemli maksimal konsantrik izokinetik diz ekstansiyonu ve diz fleksiyonunu içeren kas hareketleri, 60°/sn açısal hızda yaptırıldı. Katılımcılar harekete diz eklemi 90° fleksiyonda iken başladı. Ardından 90°-180° eklem hareket açıklığında ekstansiyonun fleksiyonu takip ettiği şekilde dominant bacağın hareketi sağlandı. 60°/sn açısal hızda ekstansiyondan fleksiyona geçişler arasında veya üç başarılı tekrar arasındaki geçişlerde hiç duraksama olmadı.

Test esnasında katılımcılar, ortaya çıkardıkları güç grafiğini ekranda görmeleri sağlanarak görsel geri bildirim ile durmadan devam etmeleri ve maksimum güç uygulamaları konusunda sözel komutlarla teşvik edildiler ve bu şekilde ölçüm standardize edilmeye çalışıldı.

Dominant bacakta 60°/sn açısal hızda yaptırılan üç tekrar ile kuadriseps ve hamstring kaslarının izokinetik (konsantrik/konsantrik) diz ekstansiyon ve diz fleksiyon ölçümleri yapılarak, izokinetik dinamometre yazılımı ile hesaplanmış ekstansör tepe tork

(PTQ) ve fleksör tepe torkunun (PTQ) sonuçları Newton/metre (N/m) cinsinden, toplam iş (T. İş) joule (J) cinsinden, ortalama güç (AvP) ise watt (W) cinsinden ifade edildi. Ekstansör PTQ, fleksör PTQ ve T. iş değerleri vücut ağırlığı ve yağsız vücut ağırlığına göre normalize edildi ve persentil olarak ifade edildi (275, 276).

Kas kuvvetinin en önemli göstergesi olarak görülen PTQ, her tekrar için izokinetik açısal-tork eğrisinin en yüksek noktasını temsil etmiştir (277). Ortalama güç tüm tekrarlar boyunca ortalama tork değerinin açısal hız ile çarpılmasından sağlanmıştır. Tepe torktan çok, bütün hareket sürecindeki torku yansıtmıştır (278). Kuvvet ve güç ölçümleri kas mekanik işlevinin göstergesi kabul edilmektedir (271). Kas performansının daha işlevsel bir karşılığı olan toplam iş, tek tek kas gruplarının dayanıklılık seviyesini temsil eder, bu sebeple kas yorgunluğunu değerlendirmek için en duyarlı değişken kabul edilir. Toplam iş bütün test süresince kas gruplarının meydana getirilen çalışmayı tanımlar (277). Tepe torkun vücut ağırlığı ile normalize edilmiş ölçümleri, ölçüm değerinin bireye özgü bir değer durumuna gelmesini ve karşılaştırmalarda kullanılabilmesini sağlar. Tepe torkun vücut ağırlığına oranı, objenin vücut ağırlığına göre üretilen en yüksek tork yüzdesi şeklinde ifade edilen orandır (275).

Fiziksel aktivite, el sıkma kuvvetini etkileyebilen karpal tünel sendromu gibi klinik durumlar el sıkma ve ince kavrama kuvvetini etkileyebilir. Hiperandrojenizmin kas kuvvetine etkisinin araştırıldığı PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda, kas kuvvetini değerlendirmek için alt ekstremite kas kuvvetinin geçerliliği ispatlanmış en güvenilir metot olan izokinetik dinamometre ile ölçümü tavsiye edilir (265).

Daha önce farklı hastalıklarda fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan uygulanması kolay, az zaman alan bir submaksimal egzersiz testi olan Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) yapıldı (279, 280). Test, Amerikan Toraks Derneği tarafından tarif edildiği şekilde uygulandı. Katılımcının performansı cesaretlendirmeden etkilendiği için bir dakikada bir rehberde önerilen cesaretlendirme cümleleri kullanıldı (281).

Altı Dakika Yürüme Testi'nde katılımcıların başlangıç ve bitiş noktasının işaretlenmiş olduğu 30 metrelik bir koridorda altı dakika boyunca yürümeleri istendi. Yürüme öncesinde hasta 15 dakika süresince oturtularak dinlendirildi. Dinlenme halindeki kan basıncı, nabız, parmak ucu oksijen saturasyonu, Modifiye Borg Skalası (Tablo 3.1) ile nefes darlığı puanı ve yorgunluk puanı kaydedildi. Testin nasıl sonuçlanacağı, yürüme hızının ne olması gerektiği ve zorlanma durumunda hastanın durup dinlenmekte serbest olduğu hastaya açıklandı. Ardından bir doktor gözlemci gözetiminde, katılımcıdan 6 dakika boyunca koşmadan ama hızlı tempoda yürüyüş yapması istendi. Katılımcının herhangi bir zamanda oturma ihtiyacı hissetmesi halinde dinlenebileceği bir sandalye hazır bulunduruldu. Altı dakika sonunda kan basıncı, nabız, parmak ucu oksijen saturasyonu ve Modifiye Borg Skalası ile nefes darlığı puanı ve yorgunluk puanı tekrar değerlendirildi ve kaydedildi. Katılımcının altı dakikada kat ettiği mesafe metre olarak kaydedildi.

Altı Dakika Yürüme Testi için yürüme mesafesi referans değerlerinin hesaplanmasında literatürdeki çalışmalar göz önüne alınarak aşağıdaki formül kullanıldı (282) ;

Yürüme mesafesi alt sınır (Kadın) = $(2.11 \times \text{Boy(cm)}) - (2.29 \times \text{Ağırlık(kg)}) - (5.58 \times \text{Yaş}) + 667 - 139$

Tablo 3.1. Modifiye Borg skalası

Modifiye Borg Skalası	
0	Yok
1	Çok hafif
2	Hafif
3	Orta
4	Biraz şiddetli
5	Şiddetli
6	
7	Çok şiddetli
8	
9	Çok çok şiddetli
10	Maksimum

(Singh F, Foster C, Tod D, McGuigan MR. Monitoring different types of resistance training using session rating of perceived exertion. Int J Sports Physiol Perform. 2007;2(1):34-45.'den uyarlanmıştır (303).

3.4. Kas Kütlesi Değerlendirilmesi

Standardize edilmiş kriterlerin veya bir konsensus tanımının olmaması nedeniyle, önceki raporlarda kullanılan yaklaşımlarla tutarlı olarak kas gücünü belirlemek için birkaç sarkopeni indeksi kullanıldı (283).

Kas kütlesi ölçümünde referans olarak üç değer belirlendi. DEXA sonucuna göre RSMI, ASM ve ASM/VKİ değeri kullanıldı. Bu üç değerden herhangi birinde referans değerinin altında kalan katılımcılar kas kütlesi azalmış olarak kabul edildi. Literatürdeki kas kütlesi ölçümüne dair yapılan çalışmalar temel alınarak, RSMI için kadınlarda 5.45 kg/m² ve altındaki değerler, ASM/VKİ için kadınlarda 0.512 m² ve altındaki değerler ve ASM değerlerinde ise kadınlarda 15.02 kg ve altındaki değerler kas kütlesinde azalma olarak değerlendirildi (284, 285).

RSMI, üst ve alt ekstremitelerin yağsız kas kütlelerinin toplamının yüksekliğin karesine (m^2) göre ayarlanmış şeklidir (285-287). ASM yüzdesi (%), $[ASM (kg) / vücut ağırlığı (kg) \times 100]$ ile hesaplandı (233, 283).

Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi (LESM) (288), alt ekstremitte iskelet kası kütlesi indeksi (LESMI) (289) ve $LESM/boy^2$ (283) kas kütlesi değerlendirmelerinde kullanılmaya başlayan yeni kavramlardır. Mevcut literatür göz önüne alınarak LESMI, $[LESM (kg)/alt ekstremitte ağırlığı (kg) \times 100]$ formülü ile hesaplanmıştır.

3.5. Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi

Katılımcıların fiziksel aktivitesini (PA) belirlemek amacıyla, toplamda 7 sorudan oluşan, kısa ve uzun versiyonları Türk popülasyonda validiye edilen Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (IPAQ-SF) uygulandı (290, 291). Ankette yürüme, orta şiddette ve şiddetli aktivitelerde sarf edilen süre ve otururken harcanan süre üzerine sorular sorularak aşağıdaki formüllerle katılımcıların aktivite puanları MET-dk skoru ile hesaplandı. Metabolik eşitlik (MET, metabolic equivalent) değerleri bir IPAQ-SF güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasından elde edilmiştir (292). IPAQ'ın , 18 ila 65 yaşındaki yetişkinler arasında popülasyondaki PA düzeylerini izlemek için uygun ölçüm özelliklerine sahip bulunduğu farklı yayınlarda bildirilmiştir (292-295). Katılımcıların bir haftalık süreçte dakika cinsinden harcadıkları süreler şiddetli PA için 8.0 MET, orta şiddette PA için 4 MET, yürüme için 3.3 MET ile çarpılarak, her üç skorun toplamıyla toplam fiziksel aktivite skorları hesaplandı. Ayrıca katılımcıların bir haftalık süreçte oturarak harcadıkları zaman da 1.5 MET ile çarpılarak toplam oturma aktivite skorları hesaplandı.

Anketin kendi puanlama yöntemi temel alınarak, toplam fiziksel aktivite skoru aşağıdaki ölçütlere göre katılımcılar inaktif, minimal aktif ve çok aktif olarak sınıflandırıldı:

1. İnaktif (Kategori 1): En alt fiziksel aktivite seviyesidir. Kategori 2 ve 3 içine alınamayan durumlar inaktif olarak düşünülür.

2. Minimal Aktif (Kategori 2): Aşağıdaki ölçütlerden herhangi birine girenler minimal aktif olarak kabul edilir.

a) 3 veya daha fazla gün en az 20 dakika şiddetli aktivite yapmak

b) 5 veya daha fazla gün orta şiddette aktivite veya yürümenin günde en az 30 dakika yapılması

c) Minimum 600 MET-dk/haftayı sağlayan 5 veya daha fazla gün yürüme ve orta şiddette aktivitenin birleşimi

3. Çok Aktif (Kategori 3): Bu ölçüm yaklaşık olarak en az günde bir saat veya daha fazla olan orta şiddette bir aktiviteye eşittir. Bu grup, sağlıkla ilgili faydaların elde edilmesinde gereken düzeydir.

a) Minimum 1500 MET-dk/haftayı sağlayan en az üç gün şiddetli aktivite veya daha fazla gün

b) Minimum 3000 MET-dk/haftayı sağlayan yedi veya daha fazla gün yürüme, orta şiddette veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1 Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?
 Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz) Haftada gün

2 Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
 Bilmiyorum/Emin değilim Günde dakika Günde saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3 Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)
 Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz) Haftada gün

4 Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?
 Bilmiyorum/Emin değilim Günde dakika Günde saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.


5 Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?
 Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz) Haftada gün

6 Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?
 Bilmiyorum/Emin değilim Günde dakika Günde saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7 Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?
 Bilmiyorum/Emin değilim Günde dakika Günde saat

Michael Booth RDES, June 2000


www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sarıbaş 2016

Şekil 3.6. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (IPAQ – SF)

(<https://www.ftronline.com/uluslararasi-fiziksel-aktivite-anketi/> internet sitesindeki Dr. Ender Sarıbaş'ın çiziminden yararlanılmıştır. Booth M. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport. 2000;71(sup2):114-20'den uyarlanmıştır (296).)

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Mac Version 25 (Statistical Package for Social Sciences for Mac) programı ile oluşturulmuştur. Numerik değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma, çeyrekler arası aralık (25 persentil – 75 persentil) ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile belirlenmiştir.

Çalışma örneklemindeki grupların ikili olarak kıyaslanmasında, birbirinden bağımsız iki örneklemin belirli bir değişken bakımından ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını kıyaslamak amacıyla normal dağılan değişkenlerde bağımsız örneklem t-testinden (Independent two samples t-test) ve normal dağılmayan değişkenlerde Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır.

Normal dağılan numerik değişkenler arası ilişkiler için, korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıklar (p) Pearson testi ile, en az biri normal dağılmayan numerik değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıklar (p) Spearman testi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

“Polikistik Over Sendromu Tanılı Hastalarda Kas ve Kemik Kompozisyonunun ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı bilimsel çalışma tasarısı önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 21/659 proje numarası ile 26.05.2021 tarih ve 2021/11-37 karar numaralı etik kurul izni alınmıştır.

3.8. Araştırmanın Maddi Desteği

“Polikistik Over Sendromu Tanılı Hastalarda Kas ve Kemik Kompozisyonunun ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı proje, THD-2021-19600 proje koduyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nce maddi olarak desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Çalışmaya PKOS tanısı olan 34 hasta ile yaş ve VKİ ile eşleşmiş 32 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 66 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında yapılan alt grup analizinde, obez olmayan ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) PKOS tanılı 23 hasta ile obez olmayan ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) 18 kontrol ve obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) PKOS tanılı 11 hasta ile obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 14 kontrolün verileri karşılaştırılmıştır.

PKOS grubundaki 34 hastanın tanı anında 32 (94.1%)'i fenotip A iken, ikisi (5.9%) fenotip B idi.

PKOS grubundaki 34 hastanın tanı anında tamamında biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon mevcut idi. PKOS grubunun 32 (94.1%)'sinde tanı anında PKOM görünümü var iken, ikisinde (5.9%) tanı anında PKOM görünümü yoktu.

4.2. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

4.2.1. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açından Karşılaştırılması

PKOS grubu ile kontrol grubunun antropometrik ölçümleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

PKOS grubu ve kontrol grubu yaş, VKİ, boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, baldır çevresi ve uyluk çevresi açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sigara kullanımı, alkol kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, depresyon ve tiroid bozukluğu prevalansı açısından gruplar benzer saptanmıştır. Hiçbir katılımcıda koroner arter hastalığı tanısı mevcut değildir.

Hipolipidemik ajan kullanımı, antihipertansif ajan kullanımı, antiagregan / antikoagulan kullanımı, kullanımı, antidepresan kullanımı açısından gruplar birbirine benzer tespit edilmiştir. PKOS grubunda geçmiş OKS kullanımı öyküsü kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.1. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri ve demografik bilgileri

	PKOS grubu (n=34)	Kontrol grubu (n=32)	P değeri
Yaş (yıl)	43 ± 3.7	42.2 ± 3.5	0.338
VKI (kg/m ²)	29 ± 4.5	29.3 ± 4.7	0.763
Bel çevresi (cm)	91 ± 12	88 ± 12	0.274
Bel kalça oranı	0.84 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.242
Baldır çevresi (cm)	35 ± 3	36 ± 5	0.907
Uyluk çevresi (cm)	50 ± 3	50 ± 6	0.746

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

*Ortalama ± Standart sapma

4.2.2. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

PKOS ve kontrol gruplarının hormonal ve biyokimyasal ölçümleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

PKOS grubunda kontrol grubuna göre toplam testosteron, bT ve FAI değerleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2). Her iki grupta SHBG ve DHEAS düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet, albumin, CRP, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT değerleri her iki grupta benzer görülmüştür.

Toplam kolesterol, LDL, HDL, non-HDL, trigliserid, toplam kolesterol / HDL oranı, açlık plazma glukozu, 75 gr OGTT ile 120. dakika plazma glukoz, 75 gr OGTT ile 120. dakika insülin düzeyi ve HbA1c değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. PKOS grubunda açlık plazma insülin değeri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Paratiroid hormon, TSH, sT4, kalsiyum ve fosfor açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ortanca 25-OH vitamin D değeri PKOS grubunda (23.0 µg/ml [14.2-28.9])

kontrol grubuna (13.5 µg/ml [6.3-21.3] kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p= 0.019).

Tablo 4.2. Çalışma grubu hormonal ve biyokimyasal özellikleri

	PKOS grubu (n=34)	Kontrol grubu (n=32)	P değeri
Toplam testosteron (ng/dL)	39.5 [34.8-49.6]	31.7 [23.6-35.1]	<0.001
SHBG (nmol/L)	43 [33.2-53.8]	52.0 [36.3-63.8]	0.293
FAİ	3.4 [2.7-4.8]	2.1 [1.6-2.8]	0.001
bT (nmol/L)	0.51 [0.41-0.6]	0.32 [0.25-0.42]	<0.001
DHEAS (µg/dL)	183.4 [128.2-277.9]	170.9 [130.1-192.7]	0.311
HbA1c (%)	5.7 [5.5-5.8]	5.7 [5.4-5.9]	0.718
Glukoz 0.dk (mg/dL)	90 [84-96]	94 [87-102]	0.178
İnsülin 0.dk (µIU/mL)	8.3 [6.1-12.7]	6.4 [4.4-9.2]	0.032
Glukoz 120.dk (mg/dL)	98 [81-109]	101 [83-117]	0.778
İnsülin 120.dk (µIU/mL)	26.8 [18.4-44.0]	21.2 [10.3-40.2]	0.254
Toplam kolesterol (mg/dL)	203 ± 36	198 ± 38	0.585
LDL (mg/dL)	128 ± 26	127 ± 27	0.938
HDL (mg/dL)	58 ± 12	53 ± 11	0.076
Trigliserid (mg/dL)	105 [86-143]	93 [70-136]	0.366
CRP (mg/dL)	0.51 [0.29-0.66]	0.39 [0.26-0.85]	0.753

bT: Biyolojik olarak kullanılabilir testosteron, CRP: C reaktif protein, DHEAS: Dehidroepiandrostenedion sülfat, FAİ: Serbest androjen indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PKOS: Polikistik over sendromu, SHBG: Seks-hormon bağlayıcı globulin

*Ortalama ± Standart sapma

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

4.2.3. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması

PKOS grubunda iki hastanın MRG çekimi tamamlanamadığı için bu hastaların MRG verileri mevcut değildir. MRG verisi olan 32 PKOS hastasından ise teknik nedenlerle birinin uyluk kas alanı ve yağ oranı, diğer bir hastanın ise uyluk kas yağ oranı hesaplanamamıştır. MRG'den elde edilen verilere göre her iki grupta da toplam abdominal kas alanı (TAMA), visseral adipoz doku (VAT), subkutan adipoz doku (SAT), paraspinal kas alanı, paraspinal kasın yağlanma oranı, L3 düzeyinden ölçülen vertebral yağ oranı, uyluk kas alanı ve uyluk kasının yağlanma oranı değerleri benzer saptanmıştır. PKOS grubunda karaciğer yağ oranı daha yüksek görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grubu MRG sonuçları

	PKOS grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=32)	P değeri
MRG karaciğer yağ oranı (%)	3.6 [2.2-5.4]	2.0 [1.1-4.5]	0.044
MRG karaciğer yağ oranı yorumu;			0.663
- Normal	22 (68.6%)	25 (78.1%)	
- Hafif yağlanma	8 (25%)	6 (18.8%)	
- Orta yağlanma	2 (6.3%)	1 (3.1%)	
- Şiddetli yağlanma	0 (0%)	0 (0%)	
NAFLD;			0.396
- Yok	22 (68.8%)	25 (78.1%)	
- Var	10 (31.3%)	7 (21.9%)	
MRG SAT (cm ²)	238.4 ± 89.6	232.4 ± 71.5	0.767
MRG VAT (cm ²)	90.4 [50.6-123.6]	71.4 [44.1-94.4]	0.072
MRG paraspinal kas alanı (cm ²)	54.9 ± 11.1	54.7 ± 8.2	0.940
MRG TAMA (cm ²)	103.9 ± 18.1	97.5 ± 12.4	0.104
MRG paraspinal kasın yağlanma oranı (%)	12.5 [10.6-15.7]	12.6 [10.3-17.3]	0.830
MRG vertebra yağ oranı (%)	38.5 ± 6.9	37.4 ± 8.4	0.570
MRG uyluk kas alanı (cm ²)	107.8 [101.9-115.9]	110.2 [102.5-125.2]	0.379
MRG uyluk kasının yağlanma oranı (%)	9.7 ± 2.8	8.6 ± 2.1	0.103

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PKOS: Polikistik over sendromu, SAT: Subkutan yağ doku, TAMA: Toplam abdominal kas alanı, VAT: Visseral yağ doku

*Ortalama ± Standart sapma

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

DEXA ile vücut bileşimi ölçümleri ve kemik mineral dansitometri ölçümleri değerlendirildiğinde, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Toplam KMD, kol KMD, bacak KMD, vertebra KMD ve pelvis KMD değerleri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Toplam T skoru ve Z skorunun her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur. Toplam BMC, bacak BMC ve gövde BMC değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Hiçbir katılımcıda osteopeni ya da osteoporoz bulunmamıştır. Toplam yağsız doku yüzdesi değeri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Toplam yumuşak doku kütlesi, bacak yumuşak doku kütlesi ve gövde yumuşak doku kütlesinin her iki grupta benzer bulunmuştur. Apendiküler iskelet kas kütlesi (ASM), ASM/VKİ oranı, rölatif iskelet kas indeksi (RSMI), LESM / boy² ve LESMI (%) her iki grupta da benzer bulunmuştur. RSMI eşik değeri 5.45 kg/m² alındığında, hiçbir hasta ya da kontrolde kas kütlesinde düşüklük saptanmamıştır. Toplam yağ kütlesi ve yağ yüzdesi, bacak yağ kütlesi ve yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi ve yağ yüzdesi değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Android yağ yüzdesi, gynoid yağ yüzdesi, android yağ / gynoid yağ oranı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Toplam kütle, bacak kütlesi ve gövde kütlesi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi

	PKOS grubu (n= 34)	Kontrol grubu (n= 32)	P değeri
DEXA toplam yağ (kg)	32.2 ± 7.6	32.3 ± 9.6	0.960
DEXA toplam yağ (%)	42.6 ± 5.1	42.8 ± 4.9	0.865
DEXA toplam yağsız doku (kg)	42.5 ± 4.7	41.8 ± 5.9	0.634
DEXA toplam yağsız doku (%)	55.5 ± 4.8	55.3 ± 4.5	0.834
DEXA toplam BMC (kg)	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2	0.679
ASM (kg)	19.2 ± 2.4	19.2 ± 3.3	0.909
ASM / VKİ oranı (m ²)	0.67 ± 0.08	0.66 ± 0.08	0.635
ASM yüzdesi (%)	25.2 ± 2.3	25.4 ± 1.9	0.732
DEXA RSMI (kg/m ²)	7.3 ± 0.9	7.4 ± 0.9	0.531
LESM / boy ² (kg/m ²)	5.5 ± 0.7	5.7 ± 0.8	0.317
LESMI (%)	55.2 ± 4.0	54.5 ± 5.7	0.545
DEXA android yağ / gynoid yağ oranı	0.99 ± 0.14	0.97 ± 0.12	0.596

ASM: Apendiküler iskelet kas kütlesi, BMC: Kemik mineral içeriği, DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, LESM: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi, LESMI: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi indeksi, PKOS: Polikistik over sendromu, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi

*Ortalama ± Standart sapma

Tablo 4.5. Çalışma grubu kemik mineral dansitesi ölçümleri

	PKOS grubu (n=34)	Kontrol grubu (n=32)	P değeri
DEXA kol KMD (g/cm ²)	0.75 ± 0.07	0.75 ± 0.06	0.937
DEXA bacak KMD (g/cm ²)	1.17 ± 0.08	1.17 ± 0.09	0.913
DEXA vertebra KMD (g/cm ²)	1.2 ± 0.13	1.18 ± 0.1	0.623
DEXA pelvis KMD (g/cm ²)	1.05 ± 0.09	1.07 ± 0.09	0.967
DEXA toplam KMD (g/cm ²)	1.16 ± 0.08	1.15 ± 0.07	0.915
DEXA toplam T skoru	0.8 ± 0.8	0.7 ± 0.7	0.873
DEXA toplam Z skoru	0.3 [(-0.2)-0.6]	0.3 [(-0.3)-0.7]	0.837

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, KMD: Kemik mineral dansitesi, PKOS: Polikistik over sendromu

*Ortalama ± Standart sapma

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

İzokinetik dinamometre ile kas gücü ölçümü PKOS grubunda bir hastaya ve kontrol grubunda üç hastaya yapılamadı. PKOS grubu ile kontrol grubu bireylerinin izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60 °/sn açısal hızdaki PTQ, normalize PTQ, toplam iş ve AvP değerleri hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Tüm grup izokinetik dinamometre diz ekstansörleri analiz sonuçları

Diz ekstansörleri / Tüm grup				
Açısal hız	Parametre	PKOS grubu (n= 33)	Kontrol grubu (n= 29)	P değeri
60°/sn	PTQ (N/m)	100.4 ± 33.7	89.1 ± 35.4	0.207
	T. İş (J)	262.5 ± 87.1	226.3 ± 93.8	0.120
	AvP (W)	53.6 ± 18.5	45.1 ± 19.5	0.086
	PTQ/VA (%)	132.5 ± 42.1	116.6 ± 50.0	0.179

AvP: Ortalama güç, PKOS: Polikistik over sendromu, PTQ: Tepe Tork, PTQ/ VA: Tepe Tork / Vücut Ağırlığı, T. İş: Toplam iş

*Ortalama ± Standart sapma

Tablo 4.7. Tüm grup izokinetik dinamometre diz fleksörleri analiz sonuçları

Diz fleksörleri / Tüm grup				
Açısal hız	Parametre	PKOS grubu (n= 33)	Kontrol grubu (n= 29)	P değeri
60°/sn	PTQ (N/m)	36.3 ± 16.6	33.9 ± 14.5	0.540
	T. İş (J)	97.9 ± 54.2	82.4 ± 48.1	0.241
	AvP (W)	19.6 ± 10.9	15.6 ± 9.7	0.138
	PTQ/VA (%)	48.0 ± 22.1	43.6 ± 17.7	0.388

AvP: Ortalama güç, PKOS: Polikistik over sendromu, PTQ: Tepe Tork, PTQ/ VA: Tepe Tork / Vücut Ağırlığı, T. İş: Toplam iş
*Ortalama ± Standart sapma

Obez olmayan katılımcılar ile obez katılımcıların izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör kaslarının normalize PTQ (PTQ/VA) değeri obez olmayanlarda obez olanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (p= 0.025).

Tablo 4.8. Tüm katılımcıların izokinetik dinamometre analiz sonuçları

Açısal hız (60°/sn)	Parametre	Obez olmayan katılımcılar (n=39)	Obezitesi olan katılımcılar (n=23)	P değeri
Diz ekstansörleri	PTQ/VA (%)	135.2 ± 42.8	108.0 ± 47.9	0.025
Diz fleksörleri	PTQ/VA (%)	49.2 ± 21.0	40.5 ± 17.7	0.101

IPAQ-SF'a göre değerlendirilen fiziksel aktivite durumlarının ve DEXA ile ölçülen dinlemim metabolizma hızının her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma grubu fiziksel aktivite anketi sonuçları

	PKOS grubu (n= 34)	Kontrol grubu (n= 32)	P değeri
IPAQ-SF;			0.187
- İnaktif	15 (44.1%)	10 (31.3%)	
- Minimal aktif	16 (47.1%)	14 (43.8%)	
- Çok aktif	3 (8.8%)	8 (25.0%)	

IPAQ-SF: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi - Kısa Formu, MET: Metabolik eşitlik, PKOS: Polikistik over sendromu
**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

6DYM kontrol grubunda altı hastaya yapılamadı. 6DYM açısından, PKOS grubunda ve kontrol grubunda farklılık görülmemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma grubu 6DYM sonuçları

	PKOS grubu (n= 34)	Kontrol grubu (n= 26)	P değeri
6DYM (metre)	496 ± 47	513 ± 36	0.131

PKOS: Polikistik over sendromu, 6DYM: 6 Dakika Yürüme Testi, 6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi
*Ortalama ± Standart sapma

4.3. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

4.3.1. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açısından Karşılaştırılması

Obez olmayan PKOS tanılı hasta grubunda ortalama yaş 43.2 ve obez olmayan kontrol grubunda ortalama yaş 43.1'dir, bu sonuçlarla gruplar arası istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Obez olmayan PKOS grubu ve obez olmayan kontrol grubu arasında VKİ, ağırlık, bel çevresi, bel kalça oranı, baldır çevresi ve uyluk çevresi kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (Tablo 4.11).

4.3.2. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Obez olmayan PKOS grubu ve obez olmayan kontrol grubu arasında SHBG ve DHEAS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Obez olmayan PKOS grubunda testosteron, FAİ ve bT düzeyleri obez olmayan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 4.12).

Obez olmayan PKOS tanılı hasta grubu ve obez olmayan kontrol grubunda açlık plazma glukozu, 75 gr OGTT ile 120. dakika plazma glukoz, 75 gr OGTT ile 120. dakika insülin düzeyi, toplam kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerleri benzer bulunmuştur. Obez olmayan PKOS grubunda açlık plazma insülin düzeyi obez olmayan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.12).

4.3.3. Obez Olmayan PKOS Grubu ile Obez Olmayan Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması

Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında MRG'den elde edilen verilere göre SAT, VAT, paraspinal kas alanı, paraspinal kasın

yağlanma oranı, TAMA, vertebral yağ oranı, uyluk kas alanı ve uyluk kasının yağlanma oranı değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Karaciğer yağ oranı obez olmayan PKOS grubunda, obez olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13).

Toplam KMD, kol KMD, bacak KMD, vertebra KMD ve pelvis KMD değerleri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Toplam T skoru ve toplam Z skorunun her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur. Toplam BMC değeri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. ASM, ASM / VKİ oranı, RSMI, LESM / boy² ve LESMI (%) açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubu bireylerinin izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60 °/sn açısal hızdaki PTQ, normalize PTQ ve toplam iş değerleri hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur. Diz ekstansör kaslarının 60 °/sn açısal hızdaki AvP değeri, obez olmayan PKOS grubunda, obez olmayan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.16 ve Tablo 4.17).

Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubu arasında, IPAQ-SF'a göre değerlendirilen fiziksel aktivite benzer bulunmuştur.

Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubu arasında, 6DYM açısından fark görülmemiştir.

4.4. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

4.4.1. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Açısından Karşılaştırılması

Obez PKOS tanılı hasta grubunda ortalama yaş 41.2 ve obez kontrol grubunda ortalama yaş 41.1'dir, bu sonuçlarla gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Obez PKOS grubu ve obez kontrol grubu arasında VKİ, boy, ağırlık, bel çevresi, baldır çevresi ve uyluk çevresi kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Obez PKOS grubunda bel kalça oranı değeri obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri / alt grup analizi

	Obez olmayan PKOS (n=23)	Obez olmayan Kontrol (n=18)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=14)	P değeri
Yaş (yıl)	43.2 [40.0-46.1]	43.1 [39.6-44.8]	0.793	43.0 [40.5-45.8]	41.1 [40.2-42.1]	0.311
VKİ (kg/m ²)	27.0 [24.5-28.3]	25.7 [24.6-27.9]	0.408	34.1 [32.9-36.8]	34.0 [30.8-35.4]	0.493
Bel çevresi (cm)	86 [77-95]	79 [74-85]	0.071	102 [100-107]	96 [94-105]	0.139
Bel kalça oranı	0.79 [0.77-0.86]	0.78 [0.76-0.86]	0.459	0.89 [0.88-0.91]	0.84 [0.78-0.88]	0.021
Baldır çevresi (cm)	34 [32-36]	33 [31-36]	0.357	38 [37-39]	39 [37-41]	0.639
Uyluk çevresi (cm)	49 [46-50]	46 [43-49]	0.093	52 [51-53]	56 [52-57]	0.095

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

4.4.2. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Obez PKOS grubu ve obez kontrol grubu arasında SHBG ve DHEAS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Obez PKOS grubunda, testosteron ve bT düzeyleri obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12).

Obez PKOS grubu ve obez kontrol grubunda açlık plazma glukozu, 75 gr OGTT ile 120. dakika plazma glukoz, açlık plazma insülin, 75 gr OGTT ile 120. dakika insülin, HbA1c, toplam kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerleri benzer bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma grubu hormonal ve biyokimyasal özellikleri / alt grup analizi

	Obez olmayan PKOS (n=23)	Obez olmayan Kontrol (n=18)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=14)	P değeri
Toplam testosteron (ng/dL)	40.5 [34.3-51.4]	32.4 [26.6-38.6]	0.017	38.2 [34.8-40.8]	29.5 [22.6-32.7]	0.005
SHBG (nmol/L)	46.6 [33.5-55.8]	58.8 [40.1-67.7]	0.164	38.5 [25.2-50.2]	43.6 [30.3-55.3]	0.827
FAİ	3.1 [2.5-5.2]	2.2 [1.6-2.3]	0.003	3.4 [3.1-3.9]	2.1 [1.5-3.4]	0.132
Bioavailable testosteron (nmol/L)	0.48 [0.4-0.65]	0.35 [0.27-0.42]	0.004	0.52 [0.47-0.58]	0.31 [0.24-0.46]	0.037
DHEAS (µg/dL)	195.8 [126.3-284.6]	176.7 [157.7-197.3]	0.655	181.4 [143.3-277.9]	135.2 [92.1-186.7]	0.352
Glukoz 0.dk (mg/dL)	89 [84-95]	88 [85-95]	0.844	96 [89-101]	100 [93-105]	0.217
İnsülin 0.dk (µU/mL)	6.7 [4.7-9.7]	5.1 [4.0-6.2]	0.03	12.7 [8.1-14.2]	8.1 [6.8-10.7]	0.055
Glukoz 120.dk (mg/dL)	99 [80-109]	102 [93-112]	0.399	98 [91-131]	98 [69-121]	0.493
İnsülin 120.dk (µU/mL)	25.4 [17.4-33.9]	19.4 [13.5-30.0]	0.43	34.3 [20.6-99.2]	27.5 [6.6-55.6]	0.324
Toplam kolesterol (mg/dL)	208 [180-237]	197 [165-226]	0.646	196 [167-231]	196 [171-222]	0.869
LDL (mg/dL)	125 [109-145]	126 [101-153]	0.844	131 [103-146]	130 [110-146]	0.869
HDL (mg/dL)	63 [54-68]	55 [50-66]	0.364	54 [44-56]	47 [38-51]	0.055
Trigliserid (mg/dL)	97 [70-141]	83 [68-115]	0.287	132 [88-184]	109 [87-148]	0.603

bT: Biyolojik olarak kullanılabilir testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenedion sülfat, FAİ: Serbest androjen indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PKOS: Polikistik over sendromu, SHBG: Seks-hormon bağlayıcı globulin

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

4.4.3. Obez PKOS Grubu ile Obez Kontrol Grubunun MRG Verileri, Kas ve Kemik Kompozisyonu ve Fonksiyonu Açısından Kıyaslaması

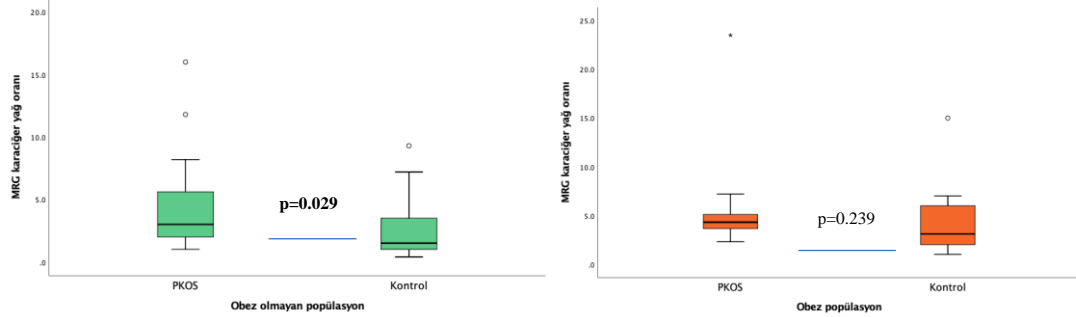
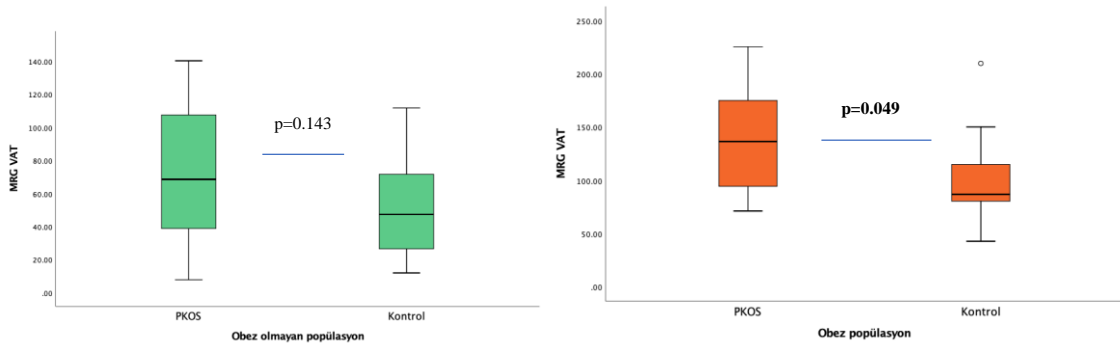
Obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu karşılaştırıldığında MRG'den elde edilen verilere göre karaciğer yağ oranı, SAT, paraspinal kas alanı, paraspinal kasın yağlanma oranı, vertebral yağ oranı, uyluk kas alanı ve uyluk kasının yağlanma oranı değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Obez PKOS grubunda, VAT ve L3 seviyesi TAMA obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13).

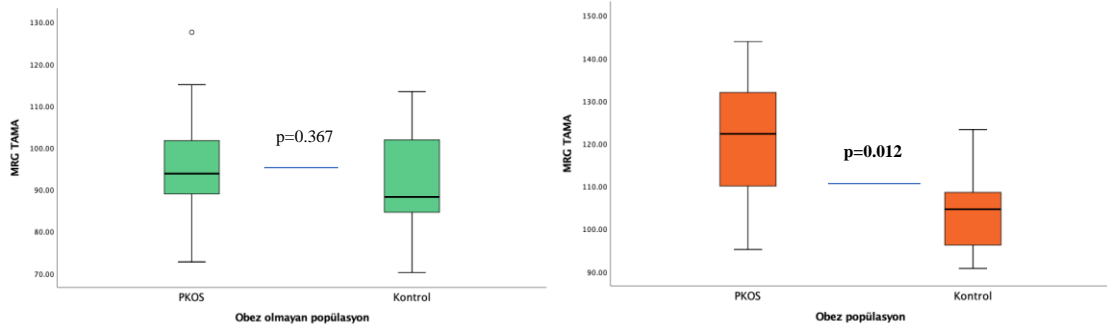
Tablo 4.13. Çalışma grubu MRG sonuçları / alt grup analizi

	Obez olmayan PKOS (n=21)	Obez olmayan Kontrol (n=18)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=14)	P değeri
MRG karaciğer yağ oranı (%)	3.0 [2.0-5.6]	1.5 [1.0-3.5]	0.029	4.3 [3.3-5.2]	3.1 [2.0-6.0]	0.239
NAFLD;			0.464			1.0
- Yok	15 (71.4%)	15 (83.3%)		7 (63.6%)	10 (71.4%)	
- Var	6 (28.6%)	3 (16.7%)		4 (36.4%)	4 (28.6%)	
MRG SAT (cm ²)	203.1 [143.9-240.9]	191.8 [133.8-226.8]	0.612	309.4 [237.2-372.5]	301.8 [256.0-314.0]	0.702
MRG VAT (cm ²)	68.6 [38.8-107.6]	47.4 [26.6-71.7]	0.143	136.6 [90.4-177.0]	86.8 [80.4-115.0]	0.049
MRG paraspinal kas alanı (cm ²)	47.4 [44.9-56.8]	50.8 [47.0-55.1]	0.693	64.7 [53.1-73.5]	59.3 [54.9-63.1]	0.155
MRG TAMA (cm ²)	93.8 [89.0-101.7]	88.3 [84.6-101.9]	0.367	122.3 [108.6-134.2]	104.6 [96.2-108.6]	0.012
MRG paraspinal kasın yağlanma oranı (%)	11.2 [9.8-13.6]	10.5 [9.5-13.9]	0.714	15.2 [12.2-19.0]	15.7 [12.5-17.9]	0.913
MRG vertebra yağ oranı (%)	40.8 [34.5-42.7]	34.1 [28.3-44.8]	0.105	35.9 [32.6-41.2]	38.3 [37.2-42.0]	0.147
MRG uyluk kas alanı (cm ²)	107.6 [101.1-108.8]	105.7 [95.6-115.8]	0.822	116.6 [110.9-130.2]	121.6 [110.9-126.7]	0.907
MRG uyluk kasının yağlanma oranı (%)	8.4 [7.2-10.8]	7.7 [6.6-9.4]	0.085	9.5 [9.0-13.5]	9.5 [8.9-11.1]	0.431

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PKOS: Polikistik over sendromu, SAT: Subkutan yağ doku, TAMA: Toplam abdominal kas alanı, VAT: Visseral yağ doku

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

**Şekil 4.1.** PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG karaciğer yağ oranı dağılımı**Şekil 4.2.** PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG VAT dağılımı



Şekil 4.3. PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda MRG TAMA dağılımı

Kol KMD, bacak KMD, vertebra KMD, pelvis KMD ve toplam KMD değerleri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Toplam T skoru ve Z skoru her iki grupta benzer bulunmuştur. Toplam BMC değeri her iki grupta benzer saptanmıştır. ASM, ASM/VKİ oranı, RSMI, LESMI (%) ve LESM / boy² her iki grupta da benzer bulunmuştur. Obez PKOS grubunda android yağ / gynoid yağ oranı obez kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi / alt grup analizi

	Obez olmayan PKOS (n=23)	Obez olmayan Kontrol (n=18)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=14)	P değeri
DEXA toplam yağ (kg)	30.0 [23.4-33.2]	25.1 [21.0-28.3]	0.066	37.6 [36.4-44.0]	42.4 [35.4-45.3]	0.827
DEXA toplam yağ (%)	43.6 [36.9-45.2]	40.2 [37.2-41.1]	0.176	45.9 [43.7-47.9]	47.1 [43.7-49.8]	0.427
DEXA toplam yağsız doku (kg)	40.9 [37.9-42.5]	38.4 [35.2-41.4]	0.088	46.9 [42.4-51.2]	46.8 [43.5-49.5]	0.743
DEXA toplam yağsız doku (%)	54.6 [53.1-61.1]	57.8 [56.8-60.2]	0.193	52.7 [50.7-54.7]	51.6 [48.8-54.6]	0.396
DEXA toplam BMC (kg)	2.3 [2.1-2.5]	2.4 [2.2-2.5]	0.844	2.5 [2.3-2.8]	2.5 [2.2-2.6]	0.250
ASM (kg)	18.3 [16.9-19.0]	17.5 [15.7-19.0]	0.281	21.3 [19.7-24.5]	22.0 [20.1-23.7]	0.784
ASM yüzdesi (%)	25.5 [24.0-27.3]	26.1 [24.7-26.8]	0.563	23.7 [22.8-25.1]	24.4 [23.4-25.6]	0.324
ASM / VKİ oranı (m ²)	0.67 [0.63-0.72]	0.68 [0.64-0.71]	0.546	0.62 [0.58-0.66]	0.67 [0.59-0.72]	0.198
DEXA RSMI (kg/m ²)	6.7 [6.5-7.0]	6.8 [6.4-7.0]	0.885	8.1 [7.6-8.8]	8.4 [8.0-8.7]	0.891
LESM / boy ² (kg/m ²)	5.1 [4.9-5.4]	5.3 [4.8-5.4]	0.834	6.1 [5.8-6.6]	6.4 [5.8-4.7]	0.443
LESMI (%)	56.5 [53.4-58.8]	58.1 [53.5-59.7]	0.259	52.8 [51.0-56.4]	49.6 [46.2-52.1]	0.080
DEXA android yağ / gynoid yağ oranı	1.0 [0.91-1.04]	0.96 [0.86-1.03]	0.599	1.04 [0.98-1.11]	0.99 [0.94-1.01]	0.045

ASM: Apendiküler iskelet kas kütlesi, BMC: Kemik mineral içeriği, DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, LESM: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi, LESMI: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi indeksi, PKOS: Polikistik over sendromu, RSMI: Rölatif iskelet kas indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

Tablo 4.15. Çalışma grubu kemik mineral dansitesi ölçümleri / alt grup analizi

	Obez olmayan PKOS (n=23)	Obez olmayan Kontrol (n=18)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=14)	P değeri
DEXA kol KMD (g/cm ²)	0.73 [0.67-0.76]	0.74 [0.67-0.77]	0.743	0.78 [0.73-0.83]	0.75 [0.74-0.81]	0.396
DEXA bacak KMD (g/cm ²)	1.14 [1.09-1.21]	1.13 [1.08-1.22]	0.793	1.21 [1.15-1.24]	1.19 [1.15-1.21]	0.511
DEXA vertebra KMD (g/cm ²)	1.17 [1.06-1.22]	1.18 [1.1-1.26]	0.486	1.23 [1.18-1.39]	1.21 [1.11-1.23]	0.052
DEXA pelvis KMD (g/cm ²)	1.05 [0.96-1.11]	1.08 [0.98-1.15]	0.438	1.05 [1.01-1.14]	1.08 [1.03-1.12]	0.477
DEXA toplam KMD (g/cm ²)	1.15 [1.07-1.2]	1.13 [1.08-1.19]	0.773	1.2 [1.12-1.27]	1.16 [1.11-1.2]	0.311
DEXA toplam T skoru	0.7 [-0.2-1.2]	0.5 [0.0-1.1]	0.762	1.2 [0.4-1.9]	0.8 [0.3-1.1]	0.285
DEXA toplam Z skoru	0.3 [-0.2-0.9]	0.5 [0.3-0.9]	0.28	0.2 [(-0.5)-0.4]	-0.3 [-0.6-0.0]	0.178

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, KMD: Kemik mineral dansitesi, PKOS: Polikistik over sendromu

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

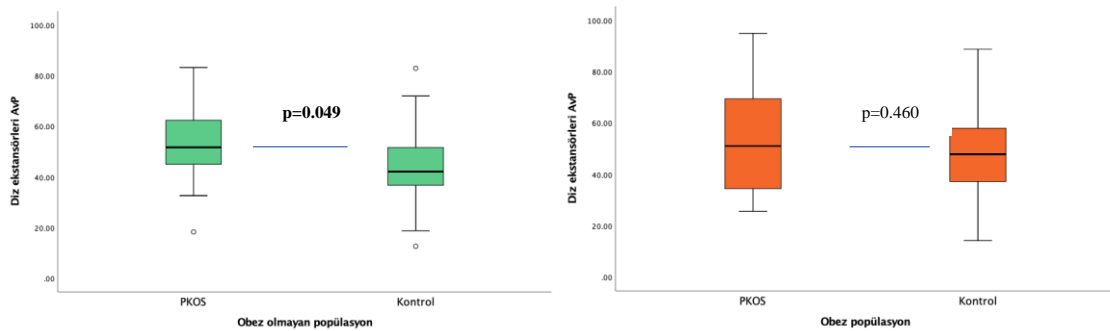
Obez PKOS grubu ile obez kontrol grubu bireylerinin izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açılma hızındaki PTQ, normalize PTQ, toplam iş ve AvP değerleri hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Çalışma grubu izokinetik dinamometre diz ekstansörleri / alt grup analizi

Diz ekstansörleri / alt grup analizi							
Açılma hızı	Parametre	Obez olmayan PKOS (n=22)	Obez olmayan Kontrol (n=17)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=12)	P değeri
60°/sn	PTQ (N/m)	99.3 [83.4-111.4]	98.6 [69.8-105.8]	0.411	96.4 [58.1-153.8]	91.9 [70.9-106.0]	0.538
	T. İş (J)	258.8 [226.1-303.2]	232.0 [210.2-270.1]	0.202	257.8 [164.4-369.4]	237.4 [165.2-267.7]	0.356
	AvP (W)	51.7 [45.0-62.4]	42.1 [36.7-51.6]	0.049	51.0 [30.5-76.8]	47.8 [37.2-58.0]	0.460
	PTQ / VA (%)	145.0 [121.1-165.3]	144.2 [78.5-170.5]	0.488	116.7 [67.0-152.2]	102.4 [77.7-109.8]	0.479

AvP: Ortalama güç, PKOS: Polikistik over sendromu, PTQ: Tepe Tork, PTQ / VA: Tepe Tork / Vücut Ağırlığı, T. İş: Toplam iş

**Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

**Şekil 4.4.** PKOS ve kontrol gruplarının obez olmayan ve obez popülasyonda diz ekstansörleri AvP dağılımı

Tablo 4.17. Çalışma grubu izokinetik dinamometre diz fleksörleri / alt grup analizi

Diz fleksörleri/alt grup analizi							
Açısal hız	Parametre	Obez olmayan PKOS (n=22)	Obez olmayan Kontrol (n=17)	P değeri	Obez PKOS (n=11)	Obez Kontrol (n=12)	P değeri
60°/sn	PTQ (N/m)	35.5 [26.2-45.6]	31.3 [18.2-39.3]	0.336	41.7 [21.9-48.2]	34.7 [29.1-52.0]	0.806
	T. İş (J)	105.5 [57.5-135.6]	73.5 [36.4-117.1]	0.257	104.7 [39.2-144.6]	90.4 [42.9-142.1]	0.805
	AvP (W)	19.5 [11.8-25.6]	15.6 [6.5-21.3]	0.098	21.0 [6.3-28.0]	17.6 [8.1-26.4]	0.758
	PTQ / VA (%)	53.3 [38.0-67.4]	40.5 [28.8-59.1]	0.322	39.7 [22.4-58.3]	37.5 [32.1-55.2]	0.854

AvP: Ortalama güç, PKOS: Polikistik over sendromu, PTQ: Tepe Tork, PTQ/ VA: Tepe Tork / Vücut Ağırlığı, T. İş: Toplam iş
 **Ortanca [25.persentil – 75.persentil]

4.5. Korelasyon Analizleri

PKOS grubunda ve kontrol grubunda, VKİ ile paraspinal kas alanı, TAMA, uyluk kas alanı, paraspinal kasın yağlanma oranı, VAT, SAT, uyluk kasının yağlanma oranı ve DEXA yağsız doku kütlesi arasında pozitif yönde korelasyon ve ASM yüzdesi, LESMI ve DEXA toplam yağsız doku yüzdesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. VKİ ile toplam KMD, vertebra KMD ve karaciğer yağ oranı arasında ise sadece PKOS grubunda pozitif yönde korelasyon görülmüştür (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. PKOS grubu VKİ (kg/m²) korelasyon analizi

Çalışma örnekleme		PKOS grubu		Kontrol grubu	
		Pearson r	Pearson p	Pearson r	Pearson p
VKİ (kg/m ²)	MRG SAT (cm ²)	0.798	<0.001	0.801	<0.001
VKİ (kg/m ²)	MRG paraspinal kas alanı (cm ²)	0.518	0.002	0.479	0.006
VKİ (kg/m ²)	MRG TAMA (cm ²)	0.730	<0.001	0.536	0.002
VKİ (kg/m ²)	MRG uyluk kasının yağlanma oranı (%)	0.494	0.005	0.418	0.017
VKİ (kg/m ²)	DEXA toplam KMD (g/cm ²)	0.389	0.023	0.281	0.120
VKİ (kg/m ²)	DEXA vertebra KMD (g/cm ²)	0.616	<0.001	0.150	0.414
VKİ (kg/m ²)	DEXA toplam yağsız doku (%)	-0.674	<0.001	-0.842	<0.001
VKİ (kg/m ²)	ASM yüzdesi (%)	-0.554	0.001	-0.559	0.001
VKİ (kg/m ²)	LESMI (%)	-0.431	0.011	-0.646	<0.001
VKİ (kg/m ²)	DEXA toplam yağsız doku (kg)	0.655	<0.001	0.708	<0.001
		Spearman r	Spearman p	Spearman r	Spearman p
VKİ (kg/m ²)	MRG karaciğer yağ oranı (%)	0.500	0.004	0.293	0.104
VKİ (kg/m ²)	MRG VAT (cm ²)	0.690	<0.001	0.650	<0.001
VKİ (kg/m ²)	MRG paraspinal kasın yağlanma oranı (%)	0.553	0.001	0.495	0.004
VKİ (kg/m ²)	MRG uyluk kas alanı (cm ²)	0.610	<0.001	0.587	<0.001

ASM: Apendiküler iskelet kas kütlesi, DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, KMD: Kemik mineral dansitesi, LESMI: Alt ekstremitte iskelet kası kütlesi indeksi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PKOS: Polikistik over sendromu, SAT: Subkutan yağ doku, TAMA: Toplam abdominal kas alanı, VAT: Visseral yağ doku, VKİ: Vücut kitle indeksi

PKOS grubunda ve kontrol grubunda, açlık plazma insülin ile uyluk kas alanı, VAT, SAT, karaciğer yağ oranı ve DEXA toplam yağsız doku kütlesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Açlık plazma insülin ile paraspinal kas alanı, TAMA, toplam KMD

ve vertebra KMD arasında ise sadece PKOS grubunda pozitif yönde korelasyon görülmüştür (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. PKOS grubu insülin 0.dk (μ IU/mL) korelasyon analizi

Çalışma örneklemi		PKOS grubu		Kontrol grubu	
		Spearman r	Spearman p	Spearman r	Spearman p
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG karaciğer yağ oranı (%)	0.366	0.04	0.556	0.001
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG SAT (cm^2)	0.454	0.009	0.518	0.002
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG VAT (cm^2)	0.528	0.002	0.605	<0.001
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG paraspinal kas alanı (cm^2)	0.514	0.003	0.085	0.643
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG TAMA (cm^2)	0.511	0.003	0.178	0.330
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	MRG uyluk kas alanı (cm^2)	0.460	0.009	0.405	0.021
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	DEXA toplam KMD (g/cm^2)	0.499	0.003	0.196	0.282
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	DEXA vertebra KMD (g/cm^2)	0.484	0.004	0.341	0.056
İnsülin 0.dk (μ IU/mL)	DEXA toplam yağsız doku (kg)	0.371	0.031	0.443	0.011

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri, KMD: Kemik mineral dansitesi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PKOS: Polikistik over sendromu, SAT: Subkutan yağ doku, TAMA: Toplam abdominal kas alanı, VAT: Visseral yağ doku

PKOS ve kontrol grubunda, ASM yüzdesi ile CRP arasında negatif yönde korelasyon görülmüştür (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. PKOS grubu CRP (mg/dl) korelasyon analizi

Çalışma örneklemi		PKOS grubu		Kontrol grubu	
		Spearman r	Spearman p	Spearman r	Spearman p
ASM yüzdesi (%)	CRP (mg/dl)	-0.368	0.032	-0.394	0.026

PKOS grubunda, MRG vertebra yağ oranı ile DEXA vertebra KMD arasında negatif yönde orta kuvvette korelasyon görülmüştür (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. PKOS grubu MRG vertebra yağ oranı (%) korelasyon analizi

Çalışma örneklemi		PKOS grubu		Kontrol grubu	
		Pearson r	Pearson p	Pearson r	Pearson p
MRG vertebra yağ oranı (%)	DEXA vertebra KMD (g/cm^2)	-0.364	0.041	0.043	0.814

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, PKOS: Polikistik over sendromu

PKOS grubunda, kas gücü parametreleri ile VKİ, açlık plazma insülin ve androjen düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, geç reproduktif dönemde PKOS'lu kadınlar yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş PKOS'u olmayan kadınlarla MRG ve DEXA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyonu ve izokinetik dinamometre ile değerlendirilen alt ekstremite dinamik kas kuvveti ve kas gücü ile açısından karşılaştırılmış olup bu ölçümlerin biyokimyasal hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezite ile ilişkileri araştırılmıştır.

Kas ve kemik kütlelerinin en yüksek düzeyde olduğu dönemin erken yetişkinlik dönemi olduğu bilinmektedir, 40 yaşından sonra dramatik şekilde kas ve kemik kaybı başlar (160). Kemik kütlesi ve kas kütlelerinin gelişimi yakından ilişkilidir ve her ikisi de metabolik hastalıklardan etkilenir. Polikistik over sendromu birçok sistem üzerine metabolik etkileri olan bir klinik durumdur, fakat kas iskelet sistemi üzerine olan etkisi yeterince çalışılmamıştır ve çalışmalar uygulanan çalışma yöntemlerine, çalışma gruplarına, PKOS fenotiplerine, alınan popülasyonun VKİ'sine ve yaşa bağlı farklılıklardan ötürü çelişkili sonuçlar içermektedir. PKOS'ta ilerleyen yaş ve menopoza geçiş ile beraber kas ve kemik doku üzerindeki değişen faktörlerin ele alınmamış olması ise literatürde bu alanda boşluklar oluşturmaktadır (185). PKOS'ta ilerleyen yaşın kas gücü ve kas kütlesine muhtemel etkilerinin incelendiği çalışmalar bulunmaması nedeniyle tasarlanmış bu çalışma popülasyonu, kas ve kemik kaybının henüz yeni yeni başladığı, fakat menopoz etkisinden arındırılmaya çalışılmış bir yaş grubu hedeflenerek oluşturulmuştur.

Çalışmada, reproduktif çağının ikinci yarısında, menopoz öncesi PKOS'lu kadınlar sağlıklı kontrollere göre daha yüksek androjen ve insülin değerlerine sahip olmakla birlikte vücut kas ve kemik kompozisyonu ve kas kuvveti açısından benzer görülmüştür. Kas gücü analizinde obez olmayan PKOS'lu kadınlarda diz ekstansörlerinde ortalama güç istatistiksel anlamlı artmıştır, diz fleksörleri için de artış trendi saptanmıştır. Karaciğer yağ oranında esas olarak obez olmayanlardan kaynaklanan PKOS grubunda artış görülmüştür. Obezite varlığında PKOS grubunda toplam abdominal kas alanı ve visseral yağ doku daha yüksek saptanmıştır. Hem PKOS hastaları hem de kontroller için MRG ve

DEXA ile ölçülen kompozisyon parametreleri VKİ ve açlık plazma insülin değerleriyle ilişki göstermiştir, fakat androjen değerleri ile ilişkili bulunmamıştır.

PKOS'un androjen fazlalığı, hiperinsülinemi ve obezite sebebiyle kas ve kemik üzerine yapıcı etkileri olabileceği düşünülürken, kronik inflamasyon ve ovulasyon bozukluğu sebebiyle kasta ve kemikte yıkıcı etkiler olabileceği varsayılmaktadır. Bütün karıştırıcı faktörler düşünüldüğünde, PKOS'un kas ve kemik doku üzerindeki etkisi müphemdir (184). PKOS'un kas iskelet sistemine olan bu çift yönlü etkisi literatürde de birbiriyle çelişkili sonuçlar veren çalışmalarla karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda PKOS hastalarında kontrollere kıyasla yağsız doku kütlelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Carmina ve ark. tarafından İtalya'da 2009 yılında yapılan erken reproduktif dönemdeki fenotip A ya da B olan PKOS'lu kadınlar ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, PKOS grubunda DEXA kullanılarak ölçülen toplam yağsız doku kütlelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Alt grup analizinde, obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre toplam yağsız doku kütlesi daha yüksek saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda yağsız doku kütlelerinin hiperinsülinemi ile yüksek oranda ilişkili, androjen ile daha az ilişkili olduğu ifade edilmiştir (186). Mario ve ark. tarafından Brezilya'da 2012 yılında yapılan üreme çağındaki klasik veya ovulatuar PKOS'lu hastalarda ve yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde DEXA ile toplam ve segmental yağsız doku kütlelerini değerlendiren bir vaka kontrol çalışması yayınlanmıştır. Hiperandrojenemi ve insülin direncinin daha belirgin ve VKİ'nin daha yüksek olduğu klasik PKOS hastalarının, toplam ve gövde yağsız doku kütlesi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Toplam ve segmenter yağsız doku kütlesi, grupların hiçbirinde hormon seviyeleri ile korele bulunmazken, VKİ tüm yağsız doku segmentleri ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Klasik PKOS'ta yağsız doku kütleindeki artışın androjenlerden ziyade İR ve santral obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (208). Yaş grubu olarak bizim çalışma popülasyonumuza benzer olan, Boumosleh ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan kesitsel çalışmada, yağsız doku kütlesi PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha yüksek ve alt grup analizinde obez PKOS özellikli kadınlarda obez kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (297). Kazemi ve ark. tarafından ABD'de 2021 yılında yapılan 45 çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde PKOS'un

kas kütlesini ve işlevini değiştirip değiştirmediği değerlendirilmiş ve VKİ'nin kas kütlesi için öngördürücü temel parametre olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada birincil sonuç, toplam yağsız doku kütlesi olarak belirlenmiştir ve VKİ ≥ 25 kg/m² olan PKOS alt grubu, VKİ < 25 kg/m² olan PKOS alt grubunun aksine kontrollere kıyasla daha yüksek toplam yağsız doku kütlesine sahip bulunmuştur. Ancak gruplar arasında toplam T ve HOMA-IR'de fark bulunmaması PKOS'lu kadınlardaki artmış toplam ve gövde yağsız doku kütlesinin androjen fazlalığı veya IR'den ziyade fazla kilo/obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (184). Bu meta-analiz çoğunluğu erken reproduktif dönemdeki kadınların oluşturduğu çalışmalardan oluşmaktadır ve yağsız doku ölçümünde DEXA'dan farklı metotlar ile ölçüm yapılan çalışmaları da içermektedir. Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar ise bazı açılardan literatürü desteklerken, bazı açılardan literatürden farklılıklar içermektedir. Öncelikle DEXA ile ölçülen yağsız doku kütlesinin, PKOS ve kontrol grubunda benzer bulunması literatürü desteklememektedir. Alt grup analizinde de, hem obez hem de obez olmayan popülasyonda PKOS ve kontrol grubu arasında yağsız doku kütlesi farklılık göstermemektedir. Bu sonuç iki sebebe bağlanabilir; ilki literatürdeki diğer çalışmalar daha genç yaşta ve reproduktif dönemdeki PKOS hastalarını içermekte iken, bizim çalışmamızda görece daha ileri yaş grubundaki hastalar bulunmaktadır. Diğer bir sebep ise, bizim çalışmamızda grupların VKİ açısından birbiriyle eşleştirilmesi olabilir. Literatürdekine benzer şekilde bizim çalışmamızda da yağsız doku kütlesi, VKİ ve insülin direnci ile korele görülmektedir. Perimenopozal dönem yaş grubundaki PKOS hastalarında daha önce yapılan kemik ve kas kompozisyonu çalışması yeterli sayıda olmadığı için, literatürden farklı bulduğumuz bu sonucun yaş ile olan ilişkisi hakkında yorum yapmak güçleşmektedir. Ancak PKOS hastalarında yağsız doku kütlesinin daha yüksek bulunduğu çalışmaların bazılarında, PKOS grubunun daha yüksek VKİ'ye sahip olması, bu hastaların VKİ'sinin kas kütlesine olan etkisi de göz önüne alındığında, sonuçları PKOS lehine etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak MRG ile kesitsel kas alanı da incelenmiş olup, tüm grupta toplam abdominal kas alanı ve uyluk kas alanında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Alt grup analizinde ise, toplam abdominal kas alanı, obez popülasyonda PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır. MRG ile ölçülen kesitsel kas

alanları da literatür ile benzer şekilde VKİ ve hiperinsülinemi ile korele iken, hiperandrojenizm ile ilişkili bulunmamıştır.

Bu çalışmaların aksine literatürde PKOS hastalarında sarkopeninin arttığına dair çalışmalar da mevcuttur. McBreaity ve ark. tarafından Kanada'da 2019 yılında yapılan, erken reproduktif dönemdeki PKOS tanılı hastaların ve yaşa göre eşleştirilmiş kontrol grubunun alındığı bir çalışmada, ASM %'si kontrollerin 2 standart sapma altında olan ve toplam yağ yüzdesi %35'in üstünde olan hastalar sarkopenik obezitesi var olarak kabul edilmiştir. Bu tanımlamaya göre, PKOS'lu hastaların %53'ü sarkopenik obezite çıkmıştır. PKOS grubunda, ASM %'si kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. PKOS grubunun ortalama VKİ'si kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş, fakat kontrol grubu ile kıyaslaması yapılmamıştır. PKOS grubunda, ASM %'si HOMA-IR, HbA1c ve CRP ile negatif korele saptanırken, D vitamini düzeyi ile pozitif korele saptanmıştır (202). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine ASM %'si PKOS grubunda ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ASM %'si, bu çalışmanın aksine HOMA-IR, HbA1c, D vitamini ile korele bulunmamıştır, fakat bu çalışmaya benzer şekilde ASM %'si CRP ile negatif korele görülmüştür. Bu çalışmada PKOS fenotipleri A, B ve C fenotiplerinden oluşmuştur, fakat fenotiplerin dağılımı hakkında bilgi mevcut değildir. Bizim çalışmamızda, PKOS grubunda, ASM yüzdesi (%) ile VKİ arasında negatif yönde korelasyon bulunmaktadır. Yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlerin kas kuvveti ve kütlesi ile negatif ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (172, 298). 2017 ve 2020 yıllarında yapılan iki metaanalizde, sarkopeni yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili görülmüştür (299, 300). Kazemi ve ark. tarafından ABD'de 2020 yılında yapılan çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında üreme çağındaki klasik fenotip PKOS tanılı kadınlarda kontrol grubuna kıyasla vücut kompozisyonunda osteosarkopeni lehine bulguların arttığı ifade edilmiştir ve bu durum bozulmuş insülin fonksiyonuna bağlanmıştır (6). Çalışmada PKOS grubu, sadece OA grubu, sadece HA grubu ve kontrol grupları olmak üzere 4 grup mevcuttur. Yaş ve VKİ açısından eşleştirilme yapılmayan, PKOS grubunun VKİ'sinin daha yüksek olduğu bu çalışmada PKOS'lu hastalarda, kontrol grubuna kıyasla DEXA ile bakılan ASM %'si ve LESMI %'si daha düşük bulunmuştur. Literatürdeki PKOS ve kas ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında genel olarak, primer sonlanımın kas kütlesi olduğu

çalışmalarda PKOS grubunda kas kütlesi daha yüksek bulunurken, primer sonlanımın kas yüzdesi olduğu çalışmalarda PKOS grubunun kas yüzdesinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda, yine literatürden farklı olarak, ASM yüzdesi (%) ve LESMI (%) PKOS ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu sonuç, hasta popülasyonumuzun daha ileri bir yaş olması sebebiyle gerçekteşmiş olabileceği gibi, çalışmamızda grupların VKİ açasından eşleştirilmiş olması ile de bağlantılı olabilir. Çalışmamızdaki korelasyon analizleri göstermiştir ki; VKİ, kas kütlesi parametreleriyle pozitif korelasyon gösterirken, kas yüzdesi parametreleriyle negatif korelasyon göstermektedir. Literatürde PKOS'ta kas yüzdesinin düşük olduğu çalışmalara bakıldığında, gruplar arasında VKİ farkı belirtilmemiş ya da PKOS grubunda VKİ daha yüksek görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde PKOS hastalarında sarkopeni varlığı kas kütlesi ile değerlendirildiğinde sonuçlar farklı, kas yüzdesi ile değerlendirildiğinde sonuçlar farklı çıkmaktadır. Her iki değerşken üzerine de VKİ'nin önemli etkisi mevcuttur. Bu bağlamda, literatürdeki PKOS ve sarkopeni çalışmalarından elde edilen sonuçlardaki heterojenite, ön planda kullanılan sarkopeni tanımı ile ilişkili olabilir. PKOS'un kas üzerine olan etkilerini daha iyi anlayabilmek için, çalışmalarda ortak bir sarkopeni tanımının kullanılması ve VKİ etkisinden arındırılması daha uygun olacaktır. Literatüre baktığımızda PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik risklerin üreme çağında sağlıklı kadınlara göre yüksek olduğu, ancak ilerleyen yaşla birlikte benzer risk artışının olmadığı düşünölmektedir (7). Daha ileri yaş ortalamasına sahip popülasyonumuzda yağsız doku ve ASM yüzdesi (%) değerlerinin gruplar arasında benzer bulunması ilerleyen yaşla birlikte kardiyometabolik risklere benzer şekilde PKOS grubunu kontrol grubuna yaklaştırmış olabilir ya da VKİ etkisinin arındırılmış bir sonucu olabilir.

Sarkopeni tanımlamasında kas kütlesi yanında kas gücü de önemlidir. Kas gücü ölçümünde birçok yöntem kullanılabilmele beraber, izokinetik dinamometre ile 60 °/sn açasal hızda PTQ ve AvP ölçümlerinin kas kuvvet ölçümlerinde geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğu literatürde bilinmektedir (270, 271).

İnsülin, LH/FSH oranı, androjenler, östrojenler, paratiroid hormonu gibi kemik metabolizmasını etkileyen hormonların PKOS'lu kadınlarda bozulmuş olduğu düşünülürse PKOS'lu kadınlarda osteoporoz prevalansının artabileceği düşünülebilir (194). Amenoreli kadınların, amenore süresi ve E eksikliğinin ciddiyeti ile ilişkili olarak, normal menstrüasyon gören kadınlardan daha düşük kemik yoğunluğuna sahip olduğu düşünülür (195).

Kalyan ve ark. tarafından Kanada'da 2017 yılında, premenopozal kadınlarda yapılan çalışmada klasik fenotip PKOS tanısının bulunması kalça KMD'si ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada KMD düşüklüğü, PKOS'lu kadınlarda artan ağırlığa rağmen, artan bel-boy oranının ve mevcut OKS kullanımının yatkınlık oluşturduğu inflamasyonun, kemik gücü üzerindeki olumlu etkilerini azaltmasına bağlanmıştır (192, 193). PKOS'lu erken reproduktif çağıdaki kadınların osteoporoz için yüksek risk altında olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır (185). Katulski ve ark. tarafından Polonya'da 2014 yılında PKOS'lu genç kadınlarda mevcut hormonal bozukluklar ile KMD arasındaki ilişkiyi değerlendiren, üreme çağındaki PKOS'lu kadınlar ve yaş ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada, PKOS'lu kadınlar, kontrol grubuna kıyasla daha düşük KMD değerlerine sahip bulunmuştur. PKOS hastalarının VKİ'ye göre alt grup analizinde, sadece normal kilolu PKOS grubunun normal kilolu kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük KMD bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda KMD, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışma, E eksikliğinin PKOS'taki kemikler üzerindeki zararlı etkisinin, aşırı androjen üretimi ile dengelenemeyeceğini düşündürmüştür. İnsülin en önemli pozitif kemik büyüme uyarıcılarından biri gibi görünmektedir (301). Kazemi ve ark. tarafından yapılan, üreme çağındaki klasik fenotip PKOS tanılı kadınlar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, kas kompozisyonunun yanı sıra KMD de karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda, kontrol grubuna göre toplam KMD daha düşük bulunmuştur (6). Ancak bizim çalışmamızda bu verileri destekleyecek bir sonuç elde edilmemiştir. Katulski ve ark. çalışmasında hangi PKOS fenotipinin çalışmaya ne kadar katkı sağladığı belirtilmemiş iken, Kazemi ve ark. çalışmasında bizim çalışma popülasyonumuza benzer şekilde klasik fenotip PKOS'lu hastalar alınmıştır. Kazemi ve ark. çalışmasındaki popülasyonda Afrikan Amerikan,

Asyalı, beyaz ırk ve diğerlerinden oluşan farklı etnik gruplar mevcut olması genetik faktörlerin de sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir, bu durum doğru yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Çalışmamızdaki yaş grubu, bu çalışmadan farklı olarak menopoza girmek üzere olan kadınlardan oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda vertebra KMD ve toplam KMD gruplar arasında farksız bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki bu farkın sebebi, üreme çağındaki artmış osteosarkopeni riskinin ilerleyen yaşla birlikte ortadan kalkmış olabileceği lehine yorumlanabilir.

Deshmukh ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan, PKOS'un genetik riskinin kadın ve erkeklerde KMD ve kırık riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçlayan bir çalışmada 221086 beyaz kadın (ortalama yaş 56.7) ve 187816 beyaz erkek (ortalama yaş 57.1) ortalama yaş dahil edilmiştir. Yapılan analizler, PKOS'ta klinik veya biyokimyasal HA için ağırlıklı genetik risk puanındaki bir standart deviasyon artışının, önemli ölçüde daha yüksek topuk KMD'si ve kadınlarda önemli ölçüde azalmış kırık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Erkeklerde benzer genetik risk puanı, KMD veya kırık riski ile ilişkili bulunmamıştır (196). Östrojen ve T tüm kemik hücrelerinde reseptörlere sahip olmakla birlikte, osteoblastlar ve osteositler üzerinde androjen baskınlığının bulunduğu düşünüldüğünde, endojen androjenlerin, hem adölesan kızlarda hem de premenopozal kadınlarda KMD'yi arttırdığına dair veriler bulunmaktadır. Ek olarak, E ve androjen tedavisinin KMD'yi tek başına E tedavisine kıyasla daha fazla artırdığı da bildirilmiştir. Androjenlerin aktivitesi kemik yüzeyine göre değişir; örneğin periosteal hücreler 5 alfa-redüktaz aktivitesine sahip değildir, bu da T'nin klinik olarak önemli bu bölgede aktif metabolit olduğunu gösterir. Androjenler, osteoblast farklılaşmasını artırarak kemik matriksi üretimini, organizasyonunu ve mineralizasyonunu düzenler (192). Çalışma grubumuzda ilerleyen yaşa rağmen PKOS ve kontrol grubunda halen T farklılığı belirgin görünmektedir ancak PKOS ve kontrol grubu kıyaslandığında, vertebra KMD ve toplam KMD açısından fark bulunmamaktadır. Katılımcıların genç yaştaki bazal KMD değerleri bilinmemekle birlikte gruplar arasındaki bu farksızlığın sebebi androjenin kemik üzerine olumlu etkisinin, östrojen azlığı nedeniyle nötrleşmiş olması olabilir.

Kemik dokusunda, yaşlanma süreciyle, kemik iliği içinde ilerleyici yağ hücresi birikimi görülmektedir. Kemik iliği yağ dokusu (MAT), kemik iliği mikro ortamının önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Kemik iliği yağ dokusunun (MAT) rolü, son yıllardaki araştırmalar, MAT içeriği ile hem KMD hem de kemik bütünlüğü arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (169, 302, 303). Kemik iliği MRI-PDFF, kemik kütlesi kaybıyla ilişkili yağ değişiminin nicelleştirilmesine izin verir (257). Ancak vertebral yağ fraksiyonu için henüz kabul görmüş bir eşik noktası bulunmamaktadır.

Lomber vertebral MRI-PDFF'yi KMD incelemesi ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren çalışmalar, MRI-PDFF ve KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlemlemiştir ve osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda MRI-PDFF daha yüksek olmuştur (247-249). Bizim çalışmamızda, literatürden farklı olarak kontrol grubunda korelasyon görülmemiştir, fakat PKOS grubunda MRG vertebra yağ oranı ile DEXA vertebra KMD arasında negatif yönde zayıf korelasyon görülmüştür.

PKOS yatkınlığının genel adipoziteyi (VKİ ve yağ kütlesi) yansıtmadığı veya bölgesel adipozite (visseral yağ doku) ile ilişkili olup olmadığı net olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte PKOS'lu kadınlar, yaş ve VKİ uyumlu kontrolleriyle karşılaştırıldığında metabolik olarak daha kötüdür ve daha fazla visseral yağlanma vardır. Obez olmayan PKOS'lu kadın, vücut ağırlığına göre düzeltildiğinde benzer miktarda visseral yağ dokusuna sahip olması nedeniyle obez PKOS'lu ile benzer risk taşıdığını ifade eden yayınlar mevcuttur (263, 304). Barber ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan kesitsel çalışmada, PKOS ve VKİ ve yağ kütlesi açısından eşleştirilmiş iki grup arasındaki insülin direncindeki önemli farklılıklara rağmen MRG ile ölçülen visseral, abdominal subkutan ve gluteofemoral subkutan yağ dağılımı açısından benzer bulunmuştur. Fakat bu çalışmada, PKOS grubunun yaş ortalamasının, kontrol grubundan daha genç olması değerlendirilirken dikkate alınması gereken bir husustur (305). Dolfing ve ark. tarafından Hollanda'da 2011 yılında yapılan, VKİ aralığı 19 – 25 kg/m² olan, hepsi fenotip D olan PKOS grubunun yaş ortalamasının 28.2 ve kontrol grubunun yaş ortalamasının 33.7 olduğu VKİ açısından eşleştirilmiş kesitsel çalışmada MRG ile ölçülen visseral yağ PKOS grubunda daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmanın yazarları, yirmili yaşların sonlarında

ve otuzlu yaşların başlarındaki kadınlar arasındaki küçük bir yaş farkının mevcut bulguları etkilemesini olası görmemişlerdir (203). Dumesic ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan prospektif çalışmada, PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrollere kıyasla daha yüksek intraabdominal yağ ve benzer subkutan yağ miktarı olduğu belirtilmiştir (306). Yaş grubu olarak bizim çalışma popülasyonumuza benzer olan, Boumosleh ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan kesitsel çalışmada, obez PKOS'lu kadınlar ve obez kontroller intraperitoneal yağ açısından benzer bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmada subkutan yağ doku obez PKOS'lu kadınlarda obez kontrollere kıyasla daha yüksek görülmüştür (297). Zhu ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir metaanalizde, PKOS'lu kadınlar ve VKİ uyumlu kontrollerin MRG, BT, USG veya DEXA ile vücut yağ dağılımı karşılaştırılmıştır. Bu metaanalizde VKİ uyumlu kontrollerle kıyaslandığında, PKOS grubunda daha yüksek visseral yağ, abdominal subkutan yağ, trunkal yağ, android yağ ve toplam vücut yağ birikimi görülmüştür. Analize sadece MRG veya BT kullanan çalışmalar dahil edildiğinde yukarıdaki parametrelerin tümünde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, bu metaanalizde genç ve obez olmayan hastaların android yağ biriktirme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Metaanalize dahil edilen çalışmalar PKOS fenotipi göz önünde bulundurularak analiz edilmemiştir. Metaanalizdeki çalışmalarda etnik kökenler Kafkas, Asya ve Akdeniz kökenlilerden oluşmuştur (307). PKOS fenotiplerinin vücut yağ dağılımı üzerinde etkileri olabileceği ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim, Polak ve ark. visseral yağ miktarının sadece PKOS fenotip A'da arttığını, ancak fenotip B, C ve D'de yükselmediğini veya serbest androjen indeksi ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (308). Benzer şekilde, prospektif kohort çalışmaları, genç PKOS'lu kadınlarda santral obezite ve metabolik hastalık risklerinin arttığını, ancak daha sonraki yaşamda azaldığını göstermiştir (309, 310). Altta yatan neden henüz net olmasa da, PKOS'lu kadınlara yapılan yaşam tarzı müdahaleleri veya metformin tedavisi hastalar üzerinde koruyucu etki yapıyor olabilir. Önceki çoğu çalışmada, yağ dağılımının değerlendirilmesi için lipometre, USG, DEXA gibi yöntemler ve az sayıda çalışmada operatör bağımlılığı minimal olan MRG yöntemi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda MRG ile ölçülen visseral yağ doku ve subkutan yağ doku gruplar arasında benzer saptanmıştır.

Fakat alt grup analizinde obez popülasyonda PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha yüksek VAT görülmüştür. Obezitesi olanlarda PKOS grubunda DEXA'da android/gynoid yağ oranı kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılıklar klinik antropometrik ölçüm olan bel çevresi ile saptanamamıştır. Bölgesel yağ dağılımı erkekler ve kadınlar arasında farklılık gösterir ve bu nedenle ikincil bir cinsiyet özelliği olarak kabul edilebilir. Kalça ve uyluklardaki subkutan yağ depoları tipik olarak kadınlarda belirgin iken, erkeklerde fazla yağ ağırlıklı olarak karın bölgelerinde depolanır (311). Bu cinsiyet farkı, cinsiyet steroid hormonlarının yağ depolanma bölgesini belirlemede potansiyel bir rol oynadığını düşündürür. PKOS hastalarında da androjen fazlalığı nedeniyle erkeklere benzer bir yağ dağılımı olabileceği düşünülürse, çalışmamızda obez PKOS'lularda daha yüksek VAT bulunması bu hipotezi desteklemektedir.

Adipositlerin androjen fazlalığına maruz kaldığında hipertrofiye uğraması (61) göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızda da PKOS'lu kadınlarda obez popülasyonda visseral yağ dokunun daha fazla olma eğiliminde olması beklenen bir sonuçtur. Daha önce merkezimizde Oğuz ve ark. tarafından yapılan, erken reproduktif dönemdeki katılımcılardan oluşan çalışmada, PKOS grubunda VAT ile FAİ korele bulunmuştur (263). Fakat bizim çalışmamızda VAT ile androjen düzeyi korele bulunmamış iken, VAT ile VKİ ve açlık plazma insülin arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Bu durum, yaşın ilerlemesiyle PKOS grubunda VAT ile FAİ arasındaki korelasyonun kaybolduğunu düşündürmüştür.

NAFLD ve PKOS ortak patojenik faktörleri paylaşan durumlardır. Rocha ve ark. (312), Wu ve ark. (313) ve Shengir ve ark. (314) tarafından yapılan meta-analizlerde, PKOS hastalarının NAFLD riskinin artmış olduğu belirtilmiştir. Yaş grubu olarak bizim çalışma popülasyonumuza benzer olan, Boumosleh ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan kesitsel çalışmada, obez PKOS'lu kadınlar obez kontrol kadınlarına kıyasla daha yüksek karaciğer yağ oranına sahip saptanmıştır (297). Daha önce merkezimizde Oğuz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, erken reproduktif dönemde PKOS grubunda karaciğer yağ oranı daha yüksek saptanmıştır (263). Bizim çalışmamızda, gruplar arasında NAFLD sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte MRG karaciğer yağ oranı PKOS

grubunda daha yüksek saptanmıştır. PKOS grubundaki karaciğer yağ oranı yüksekliği esas olarak obez olmayan popülasyondan kaynaklanmıştır. Çalışmamızda, PKOS grubunda, MRG karaciğer yağ oranı ile literatüre benzer şekilde VKİ ve açlık plazma insülin düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur, fakat androjen düzeyi ile korelasyon saptanmamıştır.

Soyupek ve ark. tarafından Türkiye’de 2008 yılında yapılan, erken reproduktif dönemde bulunan, fenotipi belirtilmeyen normal kilolu PKOS’lu hastalar ve VKİ ve yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği, dominant el sıkma gücünün el dinamometresi ile karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamıştır. PKOS’lu hastalarda toplam T seviyeleri yüksek bulunmuştur, fakat gruplar arasında kuvvet parametreleri arasında fark bulunmamıştır. Kuvvet parametreleri ile hormon düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (211). Bizim çalışmamızda diz kaslarının kuvvet parametreleri açısından klasik fenotip PKOS grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Fakat alt grup analizinde, obez olmayan popülasyonda diz ekstansörlerindeki ortalama güç, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızın yaş grubu daha ileri yaş olmakla birlikte, bu çalışmaya benzer şekilde kuvvet parametreleri ile T seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Öte yandan, çalışmamızda PKOS grubunda androjen ve açlık plazma insülin düzeyi kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Androjen düzeylerindeki farklılığa rağmen kas gücünün gruplar arasında farksız bulunması yüksek androjen düzeyinin PKOS’lu kadınlarda kas gücü üzerine ekstra olumlu etkisinin olmayabileceğine bağlanabilir ya da testosteronun kas gücü üzerine olabilecek olası pozitif etkisinin, insülin direncinin kas gücü üzerine olan olumsuz etkisi nedeniyle dengelenmiş olabileceği lehine yorumlanabilir. İlginç olarak obezitenin eşlik etmediği durumda PKOS’lu kadınlarda ekstansör kas gücü kontrollere göre yüksekken, fleksör kas gücünde de artış açısından istatistiksel öneme ulaşmayan bir trend görülmektedir. Geçmişte geç reproduktif dönemde PKOS’ta kuvvet değerlendirmesi rapor etmiş bir çalışma bulunmadığı için çalışmamızın verilerin karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ayrıca çalışmamızda katılımcıların PKOS tanısı aldıkları döneme ait kas gücü verileri elimizde bulunmadığı için zaman içinde değişim açısından yorum yapmak mümkün değildir.

Thomson ve ark. tarafından Avustralya'da 2009 yılında yapılan, üreme çağında bulunan fenotipi belirtilmeyen obez PKOS'lu hastalar ve yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği izokinetik kas kuvvetinin karşılaştırıldığı çalışmada, izokinetik diz ekstansör kuvveti 120 °/sn açısal hızda 5 maksimal tekrar sırasında elde edilen PTQ ile ölçülmüştür. PKOS grubundaki bireylerin toplam T ve serbest T düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak insülin, CRP ve FAİ açısından her iki grupta fark bulunmamıştır. PKOS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; izokinetik PTQ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kuvvet parametreleri ve hormon düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (212). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak daha ileri bir yaş grubunda, birçok çalışmada belirtilen izokinetik dinamometre ile kas kuvvet analizinde PTQ ölçümlerinin yapılması önerilen açısal hız 60°/sn alınarak ve 3 tekrar yapılarak dizayn edilmiştir. Bizim çalışmamızda da PKOS grubundaki bireylerin toplam T ve serbest T düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek görülmüştür, ayrıca bu çalışmadan farklı olarak FAİ de PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada izokinetik dinamometre ile sadece diz ekstansör kuvveti ölçülmüşken, bizim çalışmamızda hem diz ekstansör kuvveti hem diz fleksör kuvveti ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda, alt ekstremitte kas kuvveti ve ortalama güç PKOS grubu ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Fakat alt grup analizinde, obez olmayan popülasyonda diz ekstansörlerindeki ortalama güç, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır.

Kogure ve ark. tarafından Brezilya'da 2012 yılında yapılan, erken reproduktif dönemdeki PKOS'lu kadınların ve yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği kas kuvvetinin karşılaştırıldığı çalışmada, dinamik gövde kas kuvveti maksimum tek tekrar testi ile ölçülmüş ve el sıkma testi ile izometrik kas kuvveti ölçülmüştür. PKOS grubunda toplam T, FAİ ve açlık plazma insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Vücut kompozisyonu DEXA ile değerlendirildiğinde gruplar arasında fark bulunmamıştır. PKOS grubunda, gövde kas kuvveti ve el sıkma kuvveti kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci ile kuvvet arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, PKOS'lu kadınların vücut kompozisyonlarından bağımsız olarak daha kuvvetli olduğu ve bu durumun yüksek androjen düzeyleri ile ilişkili

olabileceği belirtilmiştir (272). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, toplam T, FAİ ve açlık plazma insülin düzeyleri PKOS grubunda yüksek bulunmuş iken, vücut kompozisyonu DEXA ile değerlendirildiğinde fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak daha ileri yaş grubundaki populasyonda alt ekstremita kas kuvveti ve ortalama güç izokinetik dinamometre ile yapılmış olup, PKOS grubu ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Fakat alt grup analizinde, obez olmayan popülasyonda diz ekstansörlerindeki ortalama güç, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımızda da İR ile kas kuvveti arasında ilişki saptanmamıştır.

Kogure ve ark. tarafından Brezilya'da 2015 yılında fenotip A veya C olan, erken reproduktif dönemdeki ortalama VKİ'si 28.9 kg/m^2 olan PKOS'lu hastalar ve yaş ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği kas kuvvetinin karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlanmıştır. PKOS ve kontrol grubunun açlık glukoz değerleri benzer bulunmuş; fakat açlık insülin seviyeleri, HOMA, T, androstenedion ve FAİ sonuçları PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS ve kontrol grubu vücut kompozisyonu, yağ kütlesi ve yağsız doku bileşenleri açısından benzer bulunmuştur. Dinamik kas kuvveti maksimum tek tekrar testi ile ölçülmüştür; dominant bacak ekstansiyonu ile alt ekstremita kuvveti; yatar pozisyonda halter kaldırma ile gövde kas kuvveti; biceps kasma kuvveti ile üst ekstremita kas kuvveti ölçülmüştür. Ayrıca dominant elin izometrik el sıkma kuvveti manuel Sammons Preston bulb dinamometresi ile ölçülmüştür. PKOS grubunda yalnızca gövde kas kuvveti ve el sıkma kuvveti anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Maksimum tek tekrar testi ile ölçülen kuvvet parametreleri vücut ağırlığına normalize edildiğinde her iki grup arasında fark saptanmamış; bölgesel kas kütlesine normalize edildiğinde, PKOS grubunda artmış alt ekstremita kas kuvveti olduğu; VKİ ve androstenedion ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, VKİ'nin yapılan tüm dinamik kas kuvveti testlerinde de kas kuvvetiyle ilişkili tek parametre olduğu belirtilmiştir (214). Ancak bizim çalışmamızda bu bulguyu destekleyecek bir sonuç elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda VKİ ile kas kuvveti ölçümleri arasında ilişki yoktur. Bu çalışmada fenotip A ve fenotip C PKOS hastaları dahil edilmiş, hangi fenotipin çalışmaya ne kadar katkıda bulunduğu belirtilmemiştir. Fenotip C PKOS hastalarında ovulasyon olduğu için, kas yapısına olabilecek olası olumsuz etkilerin azalma olabilme

ihtimali, doğru yorum yapmayı güçleştirebilir. Kontrol grubunun %32 'sinde androjen fazlalığı saptandığı halde, hiperandrojenizmin kas kuvveti ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada bu bireyler çalışmaya dahil edilmiştir, bu durum da çalışmayı yorumlarken dikkat edilmesi gereken bir husustur.

Çalışkan Güzelce ve ark. tarafından 2019 yılında merkezimizde yapılan, erken reproduktif dönemdeki bireylerden oluşan çalışmada, 44 PKOS'lu ve yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 32 sağlıklı kontrol kıyaslanmıştır. PKOS hastalarında daha yüksek androjen seviyeleri bulunurken, gruplar arasında toplam ve bölgesel yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi ve İR parametreleri benzer bulunmuştur. Diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açısal hızdaki normalize PTQ değerleri, hastalar ve kontroller arasında benzer, ancak normal kilolu bireylerde fazla kilolu-obez bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Diz ekstansiyon ve fleksiyonunda 60°/sn açısal hızda ölçülen AvP, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu AvP ölçümleri bT ile korelasyon göstermiştir. 60°/sn fleksiyon AvP ölçümleri, fazla kilolu-obez PKOS grubunda fazla kilolu-obez kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bT seviyesi ile korelasyon göstermiştir. Kas kuvvetinin ana parametresi kabul edilen PTQ ile insülin arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır, ancak 60°/sn açısal hızda ekstansiyonda ölçülen AvP değerleri açlık insülin ile korelasyon göstermiştir. Çalışma bulguları PKOS'da kas mekanik fonksiyonunun değiştiğine, PKOS'lu kadınlarda, androjen fazlalığı ile ilişkili ortalama alt ekstremitte gücünün artmış olduğuna işaret etmektedir (210). Aynı merkezde yapılan geç reproduktif dönemdeki katılımcılardan oluşan bizim çalışmamızda ise, açlık plazma glukozu için gruplar arasında farklılık yok iken, açlık plazma insülini PKOS'ta daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda kas gücü parametreleri bu çalışmanın aksine testosteron düzeyi ya da açlık plazma insülin düzeyi ile korelasyon göstermemiştir. Bu durum, ilerleyen yaşla birlikte kas gücü parametreleriyle androjen düzeyi ve açlık plazma insülin düzeyi arasındaki ilişkinin kaybolduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır. Buradan PKOS'un ilerleyen yaşla birlikte kendi yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında kemik mineral yoğunluğu üzerinde ek

bir değişiklik oluşturmadağı öne sürülebilir. Bu çalışmada PKOS grubundaki tüm bireyler fenotip A alınmışken, bizim çalışmamızda da PKOS'lu bireylerin %94.1'i fenotip A ve %5.9'u fenotip B alınmıştır. Bu çalışmada, PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunan 60°/sn AvP ölçümleri bT ile pozitif korelasyon göstermiştir ve bu durum hiperandrojenizmin kas gücüyle ilişkisini olduğuna bağlanmıştır. Testosteronun anabolik etki ile kasta protein sentezini uyarması ve anti-katabolik etki ile protein yıkımını önlemesi ile bu etkilerin kas hipertrofisini destekleyeceği ileri sürülmüştür. Ortalama güç değerindeki artışa rağmen diğer kuvvet parametrelerinde artış olmamasının nedeni ise, maruz kalınan testosteronun anabolik etkisinin ne zaman başladığı, maruziyet süresi ile anabolik etki ilişkisi, ve anabolik etkiyi başlatan olası bir testosteron eşik düzeyi ile ilişkili olabileceğine bağlanmıştır. Bu çalışmada, obez bireylerin vücut ağırlıklarını taşıyan alt ekstremitte kaslarının, üst ekstremitte kaslarından daha fazla etkileneceği şeklinde bir yorum yapılmıştır. Nitekim bu çalışmada, alt grup analizinde fazla kilolu-obez grupta sadece AvP 60° fleksiyon değerlerinin anlamlı olarak yüksek saptanması, çalışmaya katılan bireylerin fiziksel aktivite durumlarının bilinmemesi, ayakta durma gibi hareketlerde kuadriseps kasının hamstring kasına kıyasla daha fazla etkilenmesi gibi nedenlerle androjen etkisinin hamstring kasında daha iyi yansıtılabileceği düşünölmüştür. Bizim çalışmamızda, androjen düzeyi ile AvP ölçümünün bir ilişkisinin bulunmaması, ilerleyen yaşla birlikte bu ilişkinin kaybolduğunu gösteriyor. Bu durum, PKOS hastalarında yıllar boyu maruz kalınan hiperandrojenemi etkisini perimenopozal dönemde ölçölen testosteronun doğru yansıtmıyor olmasına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda, diz ekstansiyonunda ve fleksiyonunda 60°/sn açısız hızda ölçölen AvP, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık oluşturan farklılık göstermemektedir. Fakat alt grup analizinde, obez olmayan popölyasyonda diz ekstansörlerindeki ortalama güç, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar, genç yaştaki androjen fazlalığının AvP'a olan olumlu etkisinin, ilerleyen yaş ile birlikte kaybolmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bunun sebebi, bizim çalışma popölyasyonumuzun geçmişte antiandrojen kullanım oranının az olması, bu sebeple gençlikten menopoza ilerleyen süreçte maruz kalınan hiperandrojeneminin kas gücü üzerine olan etkisinin sürmesi olabilir. Antiandrojen tedavi almış olan PKOS hastalarında, kas gücünün ne şekilde

etkileneceğine dair çalışmalar bu konuyu aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda da, Çalışkan Güzelce ve ark. çalışmasına benzer şekilde, izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör kaslarının normalize PTQ (PTQ/VA) değeri obez olmayan tüm katılımcılarda obez olan tüm katılımcılara kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p= 0.025$), fakat Çalışkan Güzelce ve ark. çalışmasının aksine diz fleksörlerinin normalize PTQ (PTQ/VA) değeri açısından obez olmayan katılımcılar ile obez katılımcılar arasında fark görülmemiştir.

Yukarıda tartışılan üç makalede PKOS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PKOS grubunda kas kuvvetinde artış saptandığı belirtilmişken (210, 214, 272), diğer iki makalede PKOS grubu ile kontrol grubu arasında kas kuvveti açısından fark olmadığı belirtilmiştir (211, 212). Bu çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda populasyon erken reproduktif dönemdeki katılımcılardan değil, geç reproduktif ve perimenopozal dönemdeki katılımcılardan oluşturulmuştur. Çalışmamızda, diz ekstansör ve fleksör kaslarının $60^\circ/\text{sn}$ açısal hızdaki normalize PTQ ve AvP değerleri, hastalar ve kontroller arasında benzer görülmüştür. Alt grup analizde ise, diz ekstansör kaslarının $60^\circ/\text{sn}$ açısal hızdaki AvP değeri, obez olmayan PKOS grubunda, obez olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmıştır, diz fleksör kaslarının $60^\circ/\text{sn}$ açısal hızdaki AvP değeri de obez olmayan PKOS grubunda daha yüksek olma trendinde görülmüştür. Kliniğe obezite dahil olduğunda PKOS'un ortalama güç üzerinde herhangi bir ayırt edici etkisi kalmamıştır. Bizim çalışmamızda, AvP ölçümleri, güncel testosteron düzeyi ya da açlık plazma insülin düzeyi ile korelasyon göstermemiştir. Çalışkan Güzelce ve ark. (210) tarafından yapılan çalışmanın aksine AvP ölçümleri bT ile korelasyon göstermemiştir. Alt ekstremitte kaslarındaki kuadriseps kasının tek eklemi tutması, hamstring kasının iki eklemi tutması, kuadriseps kasının hamstring kasına göre daha yüksek hacimde olması, kuadriseps kasının tek bir sinir (nervus femoralis) tarafından, hamstring kasının iki sinir (nervus tibialis ve nervus fibularis communis) tarafından inerve edilmesi gibi anatomik ve fizyolojik farklılıklar dizin ekstansiyon ve fleksiyondaki farklı sonuçları açıklayabilir. Çalışmamızda kas gücü parametreleri VKİ, insülin direnci ve androjen düzeyi ile korelasyon göstermemektedir. Bununla birlikte paraspinal kas gücünün de ölçülmesi ilerleyen çalışmalarda PKOS'un gövde kaslarının gücü hakkında yorum yapabilmek

açısından faydalı olabilir. Bahsi geçen çalışmalarda kas gücü ölçümünde el kavrama kuvveti, gövde kas gücü ölçümü gibi farklı metotlar mevcuttur, bu nedenle doğru yorum yapmak güçleşmektedir. Felicio ve ark. el kavrama kuvveti ile alt ekstremitelerin kas kuvveti arasında yakın bir ilişki olmadığını göstermiştir (182).

MRG tabanlı kas kompozisyonu ölçümleri ile izokinetik güç ölçümleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmıştır. Uyluk kasları için önceki çalışmalar, ortalama PDFF'nin izokinetik güçle ters orantılı olduğunu ve kas kütlelerinin ötesinde izokinetik gücün tahminini geliştirdiğini göstermiştir (255, 315). Ortalama PDFF'nin bu gelişmiş tahmin gücü paraspinal kaslarda da gösterilmiştir (254). Bahsedilen çalışmalar, kas kompozisyonunun, kas fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak önemli olduğu ve kas kütlesi ve ortalama PDFF'nin kas kuvvetinin tahmini açısından birbirini tamamlayabileceği hipotezine ilham vermiştir. Nöromusküler bozuklukları olan hastalarda, uyluk kası PDFF ile kuvvet arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (316, 317).

Schlager ve ark. tarafından Almanya'da 2019 yılında yapılan çalışmada, ortalama yaşın 30 olduğu, VKİ'nin 20 kg/m² ile 33 kg/m² arasında değiştiği sağlıklı bireylerde erector spinae kas performansı ve psoas kas kuvveti ile PDFF ve kasların kesit alanı arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiş ve erector spinae kas MRI-PDFF'nin rölatif ekstansiyon ve fleksiyon kas kuvveti ile negatif korele olduğunu gözlemlenmiştir (254). Dieckmeyer ve ark. tarafından 2021 yılında Almanya'da yapılan çalışmada, ortalama yaşı 30.2 ve ortalama VKİ 27.1 kg/m² olan 30 sağlıklı katılımcının (15 kadın ve 15 erkek) PDFF haritalarından çıkarılan uyluk kas dokusu özelliklerinin kuadriseps ve hamstring kaslarının kuvvet ölçümleri ile önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları; çalışma grubu, oldukça az sayıda genç ve sağlıklı denekten oluşmaktadır (318). Bizim çalışmamız bu çalışmalardan farklı olarak daha ileri bir yaşta ve spesifik bir hastalık grubunda yapılmıştır. Çalışmamızda PKOS grubunda kas gücü ile kasın yağlanma oranı arasında ilişki bulunmamıştır. Sağlıklı bireylerden farklı bulduğumuz bu sonuç, PKOS'un sahip olduğu kompleks patofizyolojik nedenlerle ilişkili olabilir.

Kas gücü üzerine etkili olabilecek diğer bir parametre de kasın yağlanma oranıdır. Literatürde PKOS hastalarının uyluk ve paraspinal kaslarının yağlanma oranı ve kas gücü arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak sağlıklı bireylerle yapılan birkaç çalışmada, kasın yağlanma oranı ve kas gücü arasında negatif yönde ilişki olabileceğine dair sonuçlar mevcuttur. Literatürde, kas gücü ile MRI-PDFF arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, erector spinae ve uyluk kas kuvveti ve PDFF arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir (254, 255). Inhuber ve ark. tarafından Almanya’da 2019 yılında yapılan çalışmada, ortalama yaşın 27 olduğu, VKİ aralığı 23 – 33 kg/m² olan sağlıklı katılımcılarda, uyluk kası MRI-PDFF ile kas gücü arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir (255). Oğuz ve ark. tarafından 2020 yılında merkezimizde yapılan çalışmada, genç yaş grubu zayıf PKOS’lu hastalar ve yaş ve VKİ’ye göre eşleştirilmiş kontroller değerlendirilmiştir ve PKOS’lu kadınlarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük paraspinal kas ve lomber MRI-PDFF değerleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada PKOS fenotipi %90 fenotip A ve %10 fenotip B hastalardan oluşmuştur (263). Aynı merkezde yapılan bizim çalışmamızda ise vertebra yağ oranı ve paraspinal kasın yağlanma oranı gruplar arasında farksız bulunmuştur. İlerleyen yaşla birlikte, PKOS ve kontrol grubu vertebra yağ oranı ve paraspinal kasın yağlanma oranı açısından farksızlaşmıştır. Çalışmamızda uyluk kasının yağlanma oranı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Çalışmamızda hem PKOS grubunda hem kontrol grubunda kuvvet parametreleri ile uyluk kasının yağlanma oranı ve paraspinal kasın yağlanma oranı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, PKOS grubunda, MRG uyluk kasının yağlanma oranı ile VKİ pozitif yönde korelasyon ve MRG paraspinal kasın yağlanma oranı ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır.

Fiziksel aktivitenin hem kemik hem de kas metabolizması üzerinde anabolik etkileri nedeniyle kemik ve kas kütlesi ve şeklinin önemli belirleyicileridir. Fiziksel aktivitede ortaya çıkan gelişme, kemik oluşturan bölgelerin aktivasyonuna ve kemik oluşumunu modüle eden hücreler olan osteositlerin uyarılmasına yol açar (192). Kazemi ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan PKOS’lu kadınların kontrollere göre PA davranışlarını kıyaslayan meta-analiz, PKOS’u olmayanlara kıyasla PKOS’lu kadınların

toplam PA'nın daha düşük olduğunu desteklemektedir (319). Bizim çalışmamızda bu meta-analizin aksine, fiziksel aktivite düzeyleri gruplar arasında benzer görülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü tarafları mevcuttur. Öncelikle kesitsel bir çalışma olması nedeni ile PKOS hastalarındaki kas gücü ve kas kütlesinin ilaç tedavisi, hayat tarzı değişiklikleri gibi girişimsel uygulamalar sonrasında değişip değişmediği ortaya konamamıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için hastaların kas gücü, kas kütlesi, kemik yoğunluğu geçmişteki değerlerinin bilinmemesi ve nedensellik ilişkilerinin kurulamaması diğer bir kısıtlılıktır. Örneklem boyutu literatürdeki birçok araştırma ile benzer olmasına rağmen daha fazla bireyin incelenmesi sonuçların güvenilirliğini arttıracaktır.

Literatürde yer alan PKOS kas kuvveti ve kas kütlesi ilişkisini inceleyen daha önceki çalışmalarda çoğunlukla hasta ve kontrol grupları arasında normal kilolu veya obez olarak ayırım yapılmamış, kas gücü ölçümü için 60°/sn açısız hızda izokinetik dinamometre ölçümü kullanılmamış, kas kütlesi ölçümü için MRI-PDF yöntemi kullanılmamıştır ve bu çalışmaların popülasyonu genellikle erken reproduktif dönemdeki kadınlardan oluşmaktadır. Bugüne kadar, uyluk kaslarının MRG temelli doku özelliklerinin PKOS ve sağlıklı kontrol popülasyonunda hiçbir karşılaştırılabilir çalışma bildirilmemiştir. Dikkatli bir fenotiplendirme yapılarak geçmişte klinikte A veya B fenotipi saptanmış PKOS'lu hastalar dahil edilmiş, böylece homojen bir grup oluşturulmuştur. Çalışmada, menopoza yaklaşmış, fakat henüz girmemiş yaş aralığındaki katılımcılardan oluşmuş, kas ve kemik kompozisyon ve fonksiyonuna etki edebilecek karıştırıcı faktörler mümkün olduğunca ekarte edilmiştir. Bu çalışma, PKOS grubu ile kontrol grubunu; obez olmayan PKOS ve yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile obez PKOS ve yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol grubunun kas kuvvetini ve kas kütlesini iki ayrı grup özelinde karşılaştıran, ilerleyen yaşla birlikte iskelet kas kütlesi kaybının üst ekstremitelere kıyasla, alt ekstremitelerde daha belirgin olması da (181) dikkate alınarak kas kuvvet ölçümünün altın standart kabul edilen 60°/sn açısız hızda izokinetik dinamometre ölçümüyle yapıldığı ve kas kütlesi ölçümünün oldukça iyi bir yumuşak doku çözünürlüğü olan MRG kullanılarak değerlendirildiği ve vücut kompozisyonunun

literatürde yaygın kullanılan DEXA ölçümleri ile karşılaştırıldığı perimenopozal dönem yaş grubundaki ilk çalışmadır. Dinlenme metabolik hızının ve fiziksel aktivite düzeylerinin PKOS grubu ve kontrol grubunda benzer olması, vücut kompozisyonu ve kas kuvveti açısından grupları karşılaştırmamızı daha güçlü hale getirmiştir.

Çalışmamızın temel verileri; geç reproduktif dönemdeki PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrollere göre daha yüksek androjen ve insülin değerleri bulunmakla birlikte, kas ve kemik kompozisyonunda, alt ekstremitte dinamik kas kuvvetinde ve ortalama güçte fark olmadığını göstermektedir. Alt grup analizleri obez olmayan bireylerde PKOS'lu kadınlarda, kontrollere kıyasla alt ekstremitte ekstansör kas gücünün daha yüksek olduğuna işaret etmektedir, buna karşılık obezite varlığında PKOS'un kas gücü üzerinde herhangi bir ayırt edici etkisi bulunmamaktadır. Hastalar ve kontroller arasında, subkutan yağ doku, paraspinal kas kütlesi, paraspinal kasın yağlanma oranı, uyluk kas kütlesi, uyluk kasının yağlanma oranı ve vertebra yağ oranı açısından anlamlı fark yokken toplam abdominal kas alanı, obez PKOS'lu kadınlarda, obez kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Trunkal yağlanmayı destekleyecek şekilde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte PKOS grubunda visseral yağ doku artışı yönünde bir trend bulunmuştur, alt grup analizinde obez PKOS'lu kadınlarda, obez kontrollere kıyasla visseral yağ doku daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte karaciğer yağ oranı PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır, bu yükseklik özellikle obez olmayan popülasyondan kaynaklanmıştır. PKOS'lu kadınlar ile kontroller arasında, kemik mineral yoğunluğu ve T / Z skoru açısından anlamlı fark görülmemiştir. Hem PKOS hastaları hem de kontroller için MRG ve DEXA ile ölçülen kompozisyon parametreleri esas olarak VKİ ve açlık insülin değerleriyle ilişki göstermiştir, fakat androjen düzeyleri ile ilişkili görülmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. DEXA ile ölçülen toplam ve segmental yağsız doku kütlesi, geç reproduktif dönemde PKOS'lu kadınlarla yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kadınlarda benzerdir.
1. DEXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu ölçümleri PKOS'lu kadınlarla kontroller arasında benzerdir.
2. MRG ile ölçülen toplam abdominal kas alanı, visseral yağ doku, subkutan yağ doku, paraspinal kas kütlesi, paraspinal kasın yağlanma oranı, uyluk kas kütlesi, uyluk kasının yağlanma oranı ve vertebra yağ oranı açısından PKOS grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur.
3. Obezitesi olan PKOS'lu kadınlarda, obez kontrollere kıyasla MRG ile ölçülen toplam abdominal kas alanı ve visseral yağ doku daha yüksektir.
4. Karaciğer yağ oranı geç reproduktif dönemdeki PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrollere göre daha yüksektir.
5. Obez olmayan kadınlarda obezitesi olan kadınlara göre diz ekstansör kaslarının normalize PTQ (PTQ/VA) değeri daha yüksektir ancak diz ekstansiyonunda ve fleksiyonunda 60°/sn açısal hızda ölçülen tepe tork, ortalama güç, toplam iş değerleri ile değerlendirilen kas mekanik fonksiyonu PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu arasında benzerdir.
6. Obez olmayan popülasyonda diz ekstansörlerindeki ortalama güç, PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir.

7. KAYNAKLAR

1. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067-73.
2. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
4. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):R101-10.
5. Piovezan JM, Premaor MO, Comim FV. Negative impact of polycystic ovary syndrome on bone health: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):633-45.
6. Kazemi M, Jarrett BY, Parry SA, Thalacker-Mercer AE, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Osteosarcopenia in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):e3400-14.
7. Helvacı N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and aging: Health implications after menopause. *Maturitas.* 2020;139:12-9.
8. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
9. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016;214(2):247. e1-. e11.

10. Temkin O, Eastman NJ, Edelstein L, Guttmacher AF. Soranus' gynecology: JHU Press; 1991.
11. Vallisneri A. Istoria Della Generazione Dell'Uomo, E Degli Animali, Se Sia Da'Vermicelli Spermatici, O Dalle Uova... Di Antonio Vallisneri... Alla Sacra Cesarea Real Cattolica Maestà di Carlo VI. Imperador De'Romani, Re di Germania, delle Spagne, d'Ungheria, e di Boemia, Arciduca d'Austria, &c. &c: Hertz; 1721.
12. Chéreau DA. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Premier mémoire contenant: 1° les considérations anatomiques et physiologiques; 2° l'agénésie et les vices de conformation des ovaires; 3° l'inflammation aiguë des ovaires, ovarite aiguë, par Achille Chéreau: Fortin, Masson; 1844.
13. Tait L. Removal of normal ovaries. The British Medical Journal. 1879;813-4.
14. McGLINN JA. The end results of resection of the ovaries for microcystic disease. The American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children (1869-1919). 1916;73(3):435.
15. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(2):247.e1-.e11.
16. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18(11):1202-15.
17. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound. 1981;9(5):219-22.
18. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet. 1985;2(8469-70):1375-9.
19. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(3):183.
20. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? Fertil Steril. 2011;95(5):1544-8.

21. 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.
22. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55.
23. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15.
24. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.
25. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Carson-Chahhoud K, Sullman MJM, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990-2019. *Hum Reprod.* 2022.
26. Forgue E, Massabuau G. L'ovaire a petits kystes (cont.). *Rev Gynecol Chirurg Abdom.* 1910;14:209-84.
27. Keettel WC, Bradbury JT, Stoddard FJ. Observations on the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73(5):954-62; discussion, 62-5.
28. Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2720-3.
29. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162-8.
30. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081-6.

31. Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):289-96.
32. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4182-7.
33. Peppard HR, Marfori J, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1050-2.
34. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1143-50.
35. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):787-96.
36. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53-8.
37. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, Hwang CH, Molay F, Adams JM, et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: A preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2006;60(12):1378-81.
38. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, McLaughlin WL, Lavori P, Adams JM, et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;59(11):1078-86.
39. Tatone C, Di Emidio G, Placidi M, Rossi G, Ruggieri S, Tacaliti C, et al. AGEs-related dysfunctions in PCOS: evidence from animal and clinical research. *J Endocrinol.* 2021;251(2):R1-r9.

40. McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):317-26.
41. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):351-61.
42. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *Bjog.* 2010;117(2):143-9.
43. Wang T, Han S, Tian W, Zhao M, Zhang H. Effects of kisspeptin on pathogenesis and energy metabolism in polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(9):807-10.
44. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
45. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):107-17.
46. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362(9389):1017-21.
47. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):685-706.
48. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(9):340-7.

49. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17-33.
50. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2619-31.
51. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100-4.
52. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006;55(3):751-9.
53. 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(2):801-10.
54. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Hwang JL, Huang LW, Ho LT. Amelioration of insulin resistance in women with PCOS via reduced insulin receptor substrate-1 Ser312 phosphorylation following laparoscopic ovarian electrocautery. *Hum Reprod*. 2007;22(4):1003-10.
55. 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(10):1257-66.
56. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol*. 1993;264(2 Pt 1):E197-202.

57. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):883-96.
58. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):942-7.
59. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030.
60. Chen YH, Heneidi S, Lee JM, Layman LC, Stepp DW, Gamboa GM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(7):2278-86.
61. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2015;149(5):R219-27.
62. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(5):3961-73.
63. Dicker A, Rydén M, Näslund E, Muehlen IE, Wirén M, Lafontan M, et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia*. 2004;47(3):420-8.
64. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity--a site-specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 2004;183(2):331-42.
65. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2001-5.

66. Ashraf S, Nabi M, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2019;20(1):1-10.
67. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):42-52.
68. Nicol LE, O'Brien TD, Dumesic DA, Grogan T, Tarantal AF, Abbott DH. Abnormal infant islet morphology precedes insulin resistance in PCOS-like monkeys. *PLoS One*. 2014;9(9):e106527.
69. Veiga-Lopez A, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming: prenatal testosterone excess disrupts anti-Müllerian hormone expression in preantral and antral follicles. *Fertil Steril*. 2012;97(3):748-56.
70. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa ESAC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2124-31.
71. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3558-62.
72. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):16-24.
73. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF, 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):118-24.
74. Kahsar-Miller M, Azziz R. The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(2):55-8.
75. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956-60.

76. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):356-64.e32.
77. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(3):523-33.e14.
78. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(9):1020-5.
79. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(15):E1519-27.
80. Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, Suh CS, Matsui M, Chang RJ, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1337-44.
81. Liu YN, Qin Y, Wu B, Peng H, Li M, Luo H, et al. DNA methylation in polycystic ovary syndrome: Emerging evidence and challenges. *Reprod Toxicol*. 2022;111:11-9.
82. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):321-36.
83. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):331-42.
84. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):51-64.
85. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146-70.

86. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(5):459-63.
87. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98-118.
88. Yilmaz B, Yildiz BO. Endocrinology of Hirsutism: From Androgens to Androgen Excess Disorders. *Front Horm Res*. 2019;53:108-19.
89. Lord M, Sahni M. Secondary Amenorrhea. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

90. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4965-72.
91. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52.
92. 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(4):347-63.
93. Legro RS, Gnatuk CL, Kusanman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3236-42.
94. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.

95. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-7.
96. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1073-9.e1-11.
97. Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016;37(6):501-10.
98. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology.* 2013;267(3):767-75.
99. Idilman IS, Tuzun A, Savas B, Elhan AH, Celik A, Idilman R, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease. *Abdom Imaging.* 2015;40(6):1512-9.
100. Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect.* 2017;6(7):437-45.
101. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1175-80.
102. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):36-42.
103. Falcetta P, Benelli E, Molinaro A, Di Cosmo C, Bagattini B, Del Ghianda S, et al. Effect of aging on clinical features and metabolic complications of women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(12):2725-33.
104. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(11):83.

105. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2010;94(1):357-9.
106. Krug I, Giles S, Paganini C. Binge eating in patients with polycystic ovary syndrome: prevalence, causes, and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1273-85.
107. Morgan J, Scholtz S, Lacey H, Conway G. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: an epidemiological cohort study. *Int J Eat Disord*. 2008;41(5):427-31.
108. Larsson I, Hulthén L, Landén M, Pålsson E, Janson P, Stener-Victorin E. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr*. 2016;35(1):213-8.
109. Pinhas-Hamiel O, Pilpel N, Carel C, Singer S. Clinical and laboratory characteristics of adolescents with both polycystic ovary disease and anorexia nervosa. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1849-51.
110. Cotrufo P, Monteleone P, d'Istria M, Fuschino A, Serino I, Maj M. Aggressive behavioral characteristics and endogenous hormones in women with Bulimia nervosa. *Neuropsychobiology*. 2000;42(2):58-61.
111. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2116-25.
112. Cetik S, Acikgoz A, Yildiz BO. Investigation of taste function and eating behavior in women with polycystic ovary syndrome. *Appetite*. 2022;168:105776.
113. Mannerås-Holm L, Baghaei F, Holm G, Janson PO, Ohlsson C, Lönn M, et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1068-76.
114. Yildiz BO, Haznedaroğlu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3871-5.

115. Orio F, Palomba S. New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(3):130-2.
116. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000;15(1):24-8.
117. Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1154-60.
118. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4961-70.
119. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3400-7.
120. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
121. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
122. Rojanasakul A, Sirimongkolkasem R, Piromsawasdi S, Sumavong V, Chailurkit L, Chaturachinda K. Effects of combined ethinylestradiol and desogestrel on hormone profiles and sex hormone binding globulin in women with polycystic ovarian disease. *Contraception*. 1987;36(6):633-40.

123. Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, Vos HL, van Vliet HA, Rosendaal FR, et al. Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):203-5.
124. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-57.
125. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):794-802.
126. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782-5.
127. Schultheis P, Montoya MN, Zhao Q, Archer J, Madden T, Peipert JF. Contraception and ectopic pregnancy risk: a prospective observational analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):228-9.
128. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4 Suppl):S5-22.
129. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):613-28.
130. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005;72(6):414-21.
131. Bozdag G, Yildiz BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - indications and cautions. *Front Horm Res.* 2013;40:115-27.
132. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):89-94.

133. Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL, Jr., Potter HD, Boots LR. Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3406-11.
134. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):Cd003053.
135. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Bjog.* 2018;125(3):299-308.
136. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.* 2017;6(8):647-58.
137. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2).
138. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
139. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1304-10.
140. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1259-65.
141. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):263-9.

142. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29.
143. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, de Guevara AL, Hernández P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism*. 2016;65(5):776-82.
144. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep J, et al. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(2):150-8.
145. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10.
146. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(4):785-9.
147. Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(9):875-81.
148. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3794-803.
149. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):23.
150. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001;111(8):607-13.

151. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15004.
152. Meun C, Franco OH, Dhana K, Jaspers L, Muka T, Louwers Y, et al. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1622-30.
153. van Keizerswaard J, Dietz de Loos ALP, Louwers YV, Laven JSE. Changes in individual polycystic ovary syndrome phenotypical characteristics over time: a long-term follow-up study. *Fertil Steril*. 2022;117(5):1059-66.
154. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*. 2014;44(1):37-53.
155. Turner CH. Bone strength: current concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:429-46.
156. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*. 2001;285(6):785-95.
157. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-46.
158. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-18.
159. Tegola L, Mattera M, Cornacchia S, Cheng X, Guglielmi G. Diagnostic imaging of two related chronic diseases: Sarcopenia and Osteoporosis. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2018;3(3):138-47.
160. Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gómez MP, Napoli A, Battista G, Guglielmi G, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):60-85.
161. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2).
162. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the

- European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
163. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-4.
164. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyère O, Reginster JY, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health*. 2014;72(1):45.
165. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-59.
166. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
167. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-61.
168. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205-17.
169. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:69.
170. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of myosteatorsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):260-4.
171. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2016;54(2):284-305.

172. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119(6):526.e9-17.
173. Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone.* 2015;80:89-94.
174. Colaianni G, Grano M. Role of Irisin on the bone-muscle functional unit. *Bonekey Rep.* 2015;4:765.
175. Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(3):272-7.
176. Dennison EM, Sayer AA, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):340-7.
177. Reinders I, Murphy RA, Brouwer IA, Visser M, Launer L, Siggeirsdottir K, et al. Muscle Quality and Myosteatosis: Novel Associations With Mortality Risk: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(1):53-60.
178. Cauley JA. An Overview of Sarcopenic Obesity. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):499-505.
179. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Hayashida I, Kusabiraki T, et al. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59(2):295-9.
180. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(7):1121-9.
181. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(1):81-8.
182. Felicio DC, Pereira DS, Assumpção AM, de Jesus-Moraleida FR, de Queiroz BZ, da Silva JP, et al. Poor correlation between handgrip strength and isokinetic

- performance of knee flexor and extensor muscles in community-dwelling elderly women. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):185-9.
183. Noroozadeh M, Amiri M, Farhadi-Azar M, Ramezani Tehrani F. Bone Health in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *J Clin Densitom.* 2022.
184. Kazemi M, Pierson RA, Parry SA, Kaviani M, Chilibeck PD. Obesity, but not hyperandrogenism or insulin resistance, predicts skeletal muscle mass in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 45 observational studies. *Obes Rev.* 2021;22(8):e13255.
185. Young HE, Ward WE. The Relationship Between Polycystic Ovarian Syndrome, Periodontal Disease, and Osteoporosis. *Reprod Sci.* 2021;28(4):950-62.
186. Carmina E, Guastella E, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):583-9.
187. Crouse JR, 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995;92(5):1141-7.
188. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:160-70.
189. Stener-Victorin E, Jedel E, Janson PO, Sverrisdottir YB. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(2):R387-95.
190. Stefanaki C, Bacopoulou F, Kandaraki E, Boschiero D, Diamandi-Kandarakis E. Lean Women on Metformin and Oral Contraceptives for Polycystic Ovary Syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarcopenic Phenotype: A Pilot Study. *Nutrients.* 2019;11(9).

191. Escobar-Morreale HF, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2083-91.
192. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril.* 2002;77 Suppl 4:S34-41.
193. Kalyan S, Patel MS, Kingwell E, Côté HCF, Liu D, Prior JC. Competing Factors Link to Bone Health in Polycystic Ovary Syndrome: Chronic Low-Grade Inflammation Takes a Toll. *Sci Rep.* 2017;7(1):3432.
194. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *J Endocrinol.* 2017;232(2):R99-r113.
195. MacDougall J, Davies MC, Overton CE, Gulekli B, Hall M, Bounds W, et al. Bone density in a population of long term oral contraceptive pill users does not differ from that in menstruating women. *Br J Fam Plann.* 1999;25(3):96-100.
196. Deshmukh H, Shah N, Papageorgiou M, Abdalla MA, Lhaf F, Aye M, et al. Genetic risk for the polycystic ovary syndrome, bone mineral density and fractures in women and men: A UK Biobank Mendelian randomisation study. *Bone.* 2022;155:116285.
197. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1255-60.
198. Chitme HR, Al Azawi EAK, Al Abri AM, Al Busaidi BM, Salam ZKA, Al Taie MM, et al. Anthropometric and body composition analysis of infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Taibah Univ Med Sci.* 2017;12(2):139-45.
199. Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MM. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):254-63.
200. McBreairty LE, Kazemi M, Chilibeck PD, Gordon JJ, Chizen DR, Zello GA. Effect of a pulse-based diet and aerobic exercise on bone measures and body composition in

- women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Bone Rep.* 2020;12:100248.
201. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertil Steril.* 2004;81(3):539-44.
 202. McBreaity LE, Chilibeck PD, Gordon JJ, Chizen DR, Zello GA. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):70.
 203. Dolfing JG, Stassen CM, van Haard PM, Wolffenbuttel BH, Schweitzer DH. Comparison of MRI-assessed body fat content between lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and matched controls: less visceral fat with PCOS. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1495-500.
 204. Fisch SC, Nikou AF, Wright EA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, et al. Precocious subcutaneous abdominal stem cell development to adipocytes in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(7):1367-76.
 205. Moran LJ, Harrison CL, Hutchison SK, Stepto NK, Strauss BJ, Teede HJ. Exercise decreases anti-müllerian hormone in anovulatory overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Horm Metab Res.* 2011;43(13):977-9.
 206. Adamska A, Łebkowska A, Krentowska A, Adamski M, Kowalska I. The Association Between Serum Ferritin Concentration and Visceral Adiposity Estimated by Whole-Body DXA Scan in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:873.
 207. Arusoglu G. The Use of SenseWear Armband for Assessment of Daily Energy Expenditure and the Relation to Body Fat Distribution and Nutritional Intake in Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Nutr Metab.* 2020;2020:9191505.
 208. Mario FM, do Amarante F, Toscani MK, Spritzer PM. Lean muscle mass in classic or ovulatory PCOS: association with central obesity and insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(9):511-6.

209. Gao S, Cheng Y, Zhao L, Chen Y, Liu Y. The relationships of irisin with bone mineral density and body composition in PCOS patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(4):421-8.
210. Caliskan Guzelce E, Eyupoglu D, Torgutalp S, Aktoz F, Portakal O, Demirel H, et al. Is muscle mechanical function altered in polycystic ovary syndrome? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):771-6.
211. Soyupek F, Guney M, Eris S, Cerci S, Yildiz S, Mungan T. Evaluation of hand functions in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(10):571-5.
212. Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Bjog.* 2009;116(9):1242-50.
213. Alper T, Kahraman H, Cetinkaya MB, Yanik F, Akcay G, Bedir A, et al. Serum leptin and body composition in polycystic ovarian syndrome. *Ann Saudi Med.* 2004;24(1):9-12.
214. Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK, Miranda-Furtado CL, Lara LA, Ferriani RA, et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(3):237-42.
215. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 Pt 1):15-20.
216. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1991;151(10):1971-6.
217. Allali F, El Mansouri L, Abourazzak F, Ichchou L, Khazzani H, Bennani L, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Womens Health.* 2009;9:31.

218. Kim SM, Shin W, Kim HJ, Lee JS, Min YK, Yoon BK. Effects of Combination Oral Contraceptives on Bone Mineral Density and Metabolism in Perimenopausal Korean Women. *J Menopausal Med.* 2022;28(1):25-32.
219. Suuronen J, Sjöblom S, Tuppurainen M, Honkanen R, Rikkonen T, Kröger H, et al. Effects of ethinyl estradiol-containing oral contraception and other factors on body composition and muscle strength among young healthy females in Finland- A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:75-81.
220. Riechman SE, Lee CW. Oral Contraceptive Use Impairs Muscle Gains in Young Women. *J Strength Cond Res.* 2021.
221. Sung ES, Han A, Hinrichs T, Vorgerd M, Platen P. Effects of oral contraceptive use on muscle strength, muscle thickness, and fiber size and composition in young women undergoing 12 weeks of strength training: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):150.
222. Römer C, Czupajllo J, Wolfarth B, Lerchbaumer MH, Legerlotz K. Effects of orally administered hormonal contraceptives on the musculoskeletal system of healthy premenopausal women-A systematic review. *Health Sci Rep.* 2022;5(5):e776.
223. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
224. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, Andreone A, Sassi C, Albisinni U, et al. Health and ageing: a cross-sectional study of body composition. *Clin Nutr.* 2013;32(4):569-78.
225. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, Salizzoni E, Albisinni U, Marchesini G, et al. A 360-degree overview of body composition in healthy people: relationships among anthropometry, ultrasonography, and dual-energy x-ray absorptiometry. *Nutrition.* 2014;30(6):696-701.
226. Suetta C, Haddock B, Alcazar J, Noerst T, Hansen OM, Ludvig H, et al. The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function

- in a Danish cohort aged 20-93 years. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1316-29.
227. Levine JA, Abboud L, Barry M, Reed JE, Sheedy PF, Jensen MD. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(2):452-6.
228. Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA, McPhee JS. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(3):320-8.
229. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1481-92.
230. Franzoni E, Ciccarese F, Di Pietro E, Facchini G, Moscano F, Iero L, et al. Follow-up of bone mineral density and body composition in adolescents with restrictive anorexia nervosa: role of dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(2):247-52.
231. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1047-60.
232. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(4):643-50.
233. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-96.
234. Shepherd JA, Baim S, Bilezikian JP, Schousboe JT. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):489-95.
235. Setiawati R, Di Chio F, Rahardjo P, Nasuto M, Dimpudus FJ, Guglielmi G. Quantitative Assessment of Abdominal Aortic Calcifications Using Lateral Lumbar

- Radiograph, Dual-Energy X-ray Absorptiometry, and Quantitative Computed Tomography of the Spine. *J Clin Densitom.* 2016;19(2):242-9.
236. Sollmann N, Dieckmeyer M, Schlaeger S, Rohrmeier A, Syvaeri J, Diefenbach MN, et al. Associations Between Lumbar Vertebral Bone Marrow and Paraspinal Muscle Fat Compositions-An Investigation by Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:563.
237. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(1):19-27.
238. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: Current Concepts and Imaging Implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W255-66.
239. Abellan van Kan G, Cderbaum JM, Cesari M, Dahinden P, Fariello RG, Fielding RA, et al. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *J Nutr Health Aging.* 2011;15(10):834-46.
240. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging.* 2015;6(4):489-97.
241. Beattie K, Davison MJ, Noseworthy M, Adachi JD, Maly MR. Quantifying fat and lean muscle in the lower legs of women with knee osteoarthritis using two different MRI systems. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):855-62.
242. Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, et al. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222042.
243. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 2009;251(1):67-76.

244. Reeder SB, Robson PM, Yu H, Shimakawa A, Hines CD, McKenzie CA, et al. Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(6):1332-9.
245. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-49.
246. Schawkat K, Eshmuminov D, Lenggenhager D, Endhardt K, Vrugt B, Boss A, et al. Preoperative Evaluation of Pancreatic Fibrosis and Lipomatosis: Correlation of Magnetic Resonance Findings With Histology Using Magnetization Transfer Imaging and Multigradient Echo Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol*. 2018;53(12):720-7.
247. Kühn JP, Hernando D, Meffert PJ, Reeder S, Hosten N, Laqua R, et al. Proton-density fat fraction and simultaneous R2* estimation as an MRI tool for assessment of osteoporosis. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3432-9.
248. Ergen FB, Gulal G, Yildiz AE, Celik A, Karakaya J, Aydingoz U. Fat fraction estimation of the vertebrae in females using the T2*-IDEAL technique in detection of reduced bone mineralization level: comparison with bone mineral densitometry. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(2):320-4.
249. Li GW, Xu Z, Chen QW, Tian YN, Wang XY, Zhou L, et al. Quantitative evaluation of vertebral marrow adipose tissue in postmenopausal female using MRI chemical shift-based water-fat separation. *Clin Radiol*. 2014;69(3):254-62.
250. Guo Y, Chen Y, Zhang X, Mei Y, Yi P, Wang Y, et al. Magnetic Susceptibility and Fat Content in the Lumbar Spine of Postmenopausal Women With Varying Bone Mineral Density. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):1020-8.
251. Martel D, Leporq B, Saxena A, Belmont HM, Turyan G, Honig S, et al. 3T chemical shift-encoded MRI: Detection of altered proximal femur marrow adipose tissue composition in glucocorticoid users and validation with magnetic resonance spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):490-6.

252. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2002;55(9):693-8.
253. Baum T, Rohrmeier A, Syväri J, Diefenbach MN, Franz D, Dieckmeyer M, et al. Anatomical Variation of Age-Related Changes in Vertebral Bone Marrow Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat Magnetic Resonance Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:141.
254. Schlaeger S, Inhuber S, Rohrmeier A, Dieckmeyer M, Freitag F, Klupp E, et al. Association of paraspinal muscle water-fat MRI-based measurements with isometric strength measurements. *Eur Radiol.* 2019;29(2):599-608.
255. Inhuber S, Sollmann N, Schlaeger S, Dieckmeyer M, Burian E, Kohlmeyer C, et al. Associations of thigh muscle fat infiltration with isometric strength measurements based on chemical shift encoding-based water-fat magnetic resonance imaging. *Eur Radiol Exp.* 2019;3(1):45.
256. Burian E, Franz D, Greve T, Dieckmeyer M, Holzappel C, Drabsch T, et al. Age- and gender-related variations of cervical muscle composition using chemical shift encoding-based water-fat MRI. *Eur J Radiol.* 2020;125:108904.
257. Idilman IS, Yildiz AE, Karaosmanoglu AD, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Proton density fat fraction: magnetic resonance imaging applications beyond the liver. *Diagn Interv Radiol.* 2022;28(1):83-91.
258. Zhao Y, Huang M, Serrano Sosa M, Cattell R, Fan W, Li M, et al. Fatty infiltration of paraspinal muscles is associated with bone mineral density of the lumbar spine. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):99.
259. Dieckmeyer M, Zoffl F, Grundl L, Inhuber S, Schlaeger S, Burian E, et al. Association of quadriceps muscle, gluteal muscle, and femoral bone marrow composition using chemical shift encoding-based water-fat MRI: a preliminary study in healthy young volunteers. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):35.

260. Burian E, Syväri J, Dieckmeyer M, Holzapfel C, Drabsch T, Sollmann N, et al. Age- and BMI-related variations of fat distribution in sacral and lumbar bone marrow and their association with local muscle fat content. *Sci Rep*. 2020;10(1):9686.
261. Stouge A, Khan KS, Kristensen AG, Tankisi H, Schlaffke L, Froeling M, et al. MRI of Skeletal Muscles in Participants with Type 2 Diabetes with or without Diabetic Polyneuropathy. *Radiology*. 2020;297(3):608-19.
262. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, Lorbeer R, Machann J, Storz C, et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol*. 2018;105:261-8.
263. Oguz SH, İdilman I, Helvacı N, Guzelce EC, Eyupoglu D, Karcaaltincaba M, et al. Tissue fat quantification by magnetic resonance imaging: proton density fat fraction in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):329-34.
264. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1505-11.
265. Chiles Shaffer N, Fabbri E, Ferrucci L, Shardell M, Simonsick EM, Studenski S. Muscle Quality, Strength, and Lower Extremity Physical Performance in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Frailty Aging*. 2017;6(4):183-7.
266. Sapega AA, Drillings G. The definition and assessment of muscular power. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1983;5(1):7-9.
267. Goslin BR, Charteris J. Isokinetic dynamometry: normative data for clinical use in lower extremity (knee) cases. *Scand J Rehabil Med*. 1979;11(3):105-9.
268. Gleeson NP, Mercer TH. The utility of isokinetic dynamometry in the assessment of human muscle function. *Sports Med*. 1996;21(1):18-34.
269. Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance: implications for muscle testing and rehabilitation. *Int J Sports Med*. 1994;15 Suppl 1:S11-8.
270. Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, Gibson AA, Hsu MS, Sainsbury A. Effect of diet-induced weight loss on muscle strength in adults with overweight or obesity - a

- systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Obes Rev.* 2016;17(8):647-63.
271. Jørgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;376:225-41.
272. Kogure GS, Piccki FK, Vieira CS, Martins Wde P, dos Reis RM. [Analysis of muscle strength and body composition of women with polycystic ovary syndrome]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(7):316-22.
273. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract.* 2012;18(2):269-93.
274. Kühn JP, Meffert P, Heske C, Kromrey ML, Schmidt CO, Mensel B, et al. Prevalence of Fatty Liver Disease and Hepatic Iron Overload in a Northeastern German Population by Using Quantitative MR Imaging. *Radiology.* 2017;284(3):706-16.
275. Amer NM, Modesto MJ, Dos Santos CD, Erichsen O, Mascarenhas LPG, Nesi-França S, et al. Resistance exercise alone improves muscle strength in growth hormone deficient males in the transition phase. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(8):887-94.
276. Siqueira CM, Pelegrini FR, Fontana MF, Greve JM. Isokinetic dynamometry of knee flexors and extensors: comparative study among non-athletes, jumper athletes and runner athletes. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57(1):19-24.
277. Dziubek W, Bulińska K, Stefańska M, Woźniewski M, Kropielnicka K, Jasiński T, et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas.* 2015;81(4):480-6.
278. Cramer JT, Jenkins NDM, Mustad VA, Weir JP. Isokinetic Dynamometry in Healthy Versus Sarcopenic and Malnourished Elderly: Beyond Simple Measurements of Muscle Strength. *J Appl Gerontol.* 2017;36(6):709-32.

279. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603-11.
280. Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(3):158-66.
281. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
282. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
283. Moon JJ, Park SG, Ryu SM, Park CH. New Skeletal Muscle Mass Index in Diagnosis of Sarcopenia. *J Bone Metab*. 2018;25(1):15-21.
284. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-58.
285. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
286. Pongchaiyakul C, Limpawattana P, Kotruchin P, Rajatanavin R. Prevalence of sarcopenia and associated factors among Thai population. *J Bone Miner Metab*. 2013;31(3):346-50.
287. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):875-83.
288. Kazemi M, Pierson RA, Lujan ME, Chilibeck PD, McBreairty LE, Gordon JJ, et al. Comprehensive Evaluation of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Risk

- Profiles in Reproductive-Age Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Large Canadian Cohort. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(10):1453-60.
289. Welt CK, Carmina E. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4629-38.
290. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111(1):278-84.
291. Savcı FDS, Öztürk UFM, Arıkan FDH. Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arfl.* 2006;34(3):166-72.
292. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
293. Ács P, Veress R, Rocha P, Dóczy T, Raposa BL, Baumann P, et al. Criterion validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire - Hungarian short form against the RM42 accelerometer. *BMC Public Health.* 2021;21(Suppl 1):381.
294. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(4):283-94.
295. Macfarlane DJ, Lee CC, Ho EY, Chan KL, Chan DT. Reliability and validity of the Chinese version of IPAQ (short, last 7 days). *J Sci Med Sport.* 2007;10(1):45-51.
296. Booth M. Assessment of physical activity: an international perspective. *Res Q Exerc Sport.* 2000;71 Suppl 2:114-20.
297. Boumosleh JM, Grundy SM, Phan J, Neeland IJ, Chang A, Vega GL. Metabolic Concomitants of Obese and Nonobese Women With Features of Polycystic Ovarian Syndrome. *J Endocr Soc.* 2017;1(12):1417-27.

298. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M326-32.
299. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;96:10-5.
300. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101185.
301. Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Paczkowska K, Ignaszak N, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(12):1219-24.
302. Ponti F, Guerri S, Sassi C, Battista G, Guglielmi G, Bazzocchi A. Imaging of diabetic bone. *Endocrine.* 2017;58(3):426-41.
303. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, et al. Marrow fat and bone--new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):935-45.
304. Satyaraddi A, Cherian KE, Kapoor N, Kunjummen AT, Kamath MS, Thomas N, et al. Body Composition, Metabolic Characteristics, and Insulin Resistance in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(2):78-84.
305. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S, et al. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):999-1004.
306. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88.

307. Zhu S, Li Z, Hu C, Sun F, Wang C, Yuan H, et al. Imaging-Based Body Fat Distribution in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:697223.
308. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, et al. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *J Clin Med*. 2020;9(3).
309. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L, Kazemijaliseh H, et al. Cardiometabolic risks in polycystic ovary syndrome: long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1377-86.
310. Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: a long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2017;108(6):1078-84.
311. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(6):739-46.
312. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1279-88.
313. Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health*. 2018;15(1):77.
314. Shengir M, Chen T, Guadagno E, Ramanakumar AV, Ghali P, Deschenes M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(4):434-45.
315. Baum T, Inhuber S, Dieckmeyer M, Cordes C, Ruschke S, Klupp E, et al. Association of Quadriceps Muscle Fat With Isometric Strength Measurements in Healthy

- Males Using Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40(3):447-51.
316. Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, Sveen ML, Andersen S, Stojkovic T, et al. Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicentre longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(8):e70993.
317. Dahlqvist JR, Vissing CR, Thomsen C, Vissing J. Severe paraspinal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2014;83(13):1178-83.
318. Dieckmeyer M, Inhuber S, Schläger S, Weidlich D, Mookiah MRK, Subburaj K, et al. Association of Thigh Muscle Strength with Texture Features Based on Proton Density Fat Fraction Maps Derived from Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
319. Kazemi M, Kim JY, Wan C, Xiong JD, Michalak J, Xavier IB, et al. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39471 women. *Hum Reprod Update*. 2022.