

FARKLI DÖRT POLİKİSTİK OVER SENDROMU FENOTİPİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics Among Four Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes

Suna Kabil Kucur¹, Beril Yüksel¹, Ali Seven¹, Murat Polat¹, Ayşenur Aksoy², Nadi Keskin¹

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KÜTAHYA

²Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ERZURUM

ÖZ

Amaç: Farklı Polikistik over sendromu (PKOS) fenotiplerinde klinik, biyokimyasal ve hormonal değerlerin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize Temmuz 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında başvurarak PKOS tanısı almış 87 hasta ve yaş – vücut kitle endeksi uyumlu, 34 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 121 olgu dahil edildi. PKOS tanısı için revize Rotterdam Kriterleri kullanıldı. Hastaların tanımlayıcı verileri, biyokimyasal ve hormonal değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 programı kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışma grubunun 38'i fenotip 1 (%43.67), 6'sı fenotip 2 (%6.89), 22'si fenotip 3 (%25.28) ve 21'i fenotip 4 (%24.13) idi. PKOS ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 23.09 ± 4.90 ve 23.15 ± 6.40 idi ($p>0.05$). Vücut kitle endeksi fenotip 1 ve 2'de daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bel kalça oranında fenotipler arasında fark izlenmedi ($p>0.05$). Hastaların % 63.2'sinde insülin direnci bulundu. İnsülin direnci en sık fenotip 2'de izlendi. Serum C reaktif protein (CRP) düzeyi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Grupların Ferriman Gallwey skorlarına (FGS) bakıldığında fenotip 2 ve 1'in en yüksek skorlara sahip olduğu görüldü. Fenotip 1, 2 ve 3'ün FGS'leri kontrol grubu ve fenotip 4'e göre ileri derecede anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Luteinizan hormon (LH) değeri fenotip 1 ve 4'te kontrol grubu ve diğer fenotiplere göre anlamlı yüksekti ($p<0.01$). Serum testosteron seviyesi hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte ($p=0.03$) fenotipler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda farklı PKOS fenotiplerinde FGS ve serum LH seviyesi dışında gruplar arasında bir farklılığın olmadığı görüldü. Bununla birlikte, fenotip 2'de insülin direnci ve CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Bu grubun uzun dönem kardiyovasküler morbidite açısından nisbeten riskli grup olduğu düşünülerek yakın takip yapılması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Anovulasyon, Fenotip, Hiperandrojenizm, Polikistik over sendromu.

ABSTRACT

Aim: To compare clinical, biochemical, and hormonal characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Methods: A total of 87 patients who admitted to Dumlupınar University Evliya Celebi Training and Research Hospital from July 2015 to January 2016 and diagnosed as PCOS and 34 otherwise healthy eumenorrheic, age-body mass index matched women were included in the study. Revised Rotterdam criteria was used to diagnose PCOS. Descriptive, biochemical and hormonal values were compared. SPSS 21 was used for statistical analysis and a p value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: Of 87 patients, 38 had phenotype 1 (43.67%), 6 had phenotype 2 (6.89%), 22 had phenotype 3 (25.28%), and 21 had phenotype 4 (24.13%). Mean age of PCOS and controls were 23.09 ± 4.90 and 23.15 ± 6.40 , respectively ($p>0.05$). Although the mean body mass indexes in phenotype 1 and 2 were higher, it was not statistically significant ($p>0.05$). Waist to hip ratios were similar between the groups. Insulin resistance which was more common in phenotype 2 was seen in 63.2% of patients. Ferriman Gallwey score (FGS) was significantly higher in phenotype 1, 2, 3 compared to phenotype 4 and control subjects ($p<0.001$). Serum Luteinizing hormone (LH) was higher in phenotype 1 and 4 compared to other phenotypes and control group ($p<0.01$). Although the serum total testosterone was higher in PCOS compared to controls ($p=0.03$), it was similar in different phenotypes ($p>0.05$).

Conclusion: Our study showed that there is no difference between PCOS phenotypes except FGS and serum LH levels. Besides, insulin resistance and serum CRP levels are higher in phenotype 2, although it was not statistically significant. Therefore, this group should be evaluated for long term cardiovascular morbidity of the syndrome.

Key words: Anovulation, Phenotype, Hyperandrogenism, Polycystic ovary syndrome.

Gönderme tarihi / Received: 27.03.2016 **Kabul tarihi / Accepted:** 13.04.2016

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Suna Kabil Kucur Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Evliya Çelebi Mh. Okmeydanı Caddesi, No: 2 KÜTAHYA
Tel: 0-274-2316660 **E-posta:** dr.suna@hotmail.com

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) %5-10 prevalansla üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (1). Uzun dönemde insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler morbidite ve endometrium kanseri gibi hastalıklara yatkınlığı arttırır (3, 4, 5). Birçok organ ve sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan sayısız klinik ve deneysel çalışmalara rağmen etyolojisi hala net aydınlatılmış değildir. Artmış insülin direnci ve bununla ilişkili artmış ovaryen ve adrenal androjenlerin primer sorun olduğu bildirilmiştir (7). PKOS, kronik oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisiyle karakterizedir (2). Bu üç bulgudan en az ikisinin varlığı Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve androjen salgılayan tümörler ekarte edildikten sonra PKOS tanısı koydurur. Buna göre PKOS hastaları 4 farklı fenotipte sınıflandırılabilir:

Fenotip 1: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler

Fenotip 2: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm

Fenotip 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler

Fenotip 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler

Yakın geçmişte her PKOS fenotipinin farklı metabolik risklerinin olduğu ve fenotip 1 ve 2'nin hiperandrojenizm komponentinden ötürü metabolik ve kardiyovasküler riskle daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Biz bu çalışmamızda Rotterdam ESHRE/ASRM'ye göre tanı alan dört farklı PKOS fenotipindeki hastalarda klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreleri retrospektif olarak değerlendirdik (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğimize Temmuz 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında başvurarak PKOS tanısı almış 87 hasta ve yaş – vücut kitle endeksi (VKİ) uyumlu 34 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 121 olgu dahil edilmiştir. Hastaların tanımlayıcı verileri, biyokimyasal ve hormonal değerleri poliklinik arşivleri ve hasta dosya kayıtları taranarak kaydedilmiştir. Çalışmanın öncesinde Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden onay alınmıştır. Kliniğimizde PKOS tanısı gözden geçirilmiş 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre konulmaktadır (2). Buna göre oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisi bulgularından en az ikisinin varlığı PKOS tanısı koydurmaktadır. Kontrol grubundaki hastaların dahil edilme kriterleri; normal pelvik ultrasonografi bulguları, düzenli menstrüel siklusun olması ve hirsutizm, akne bulgularının olmaması idi. Son altı ayda endokrin ve metabolik parametreleri etkileyecek ilaç kullanımı olan gönüllüler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Kliniğimizde bu hastaların kan örnekleri spontan veya gestagen indükte menstrual siklusun 2-5. günlerinde, 12 saat açlık sonrası alınmaktadır. Kan hormon seviyeleri Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), total testosteron, prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH) ve 17 α OH-progesteron immunoassay ile değerlendirildi. Lipid parametrelerinden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) enzimatik olarak ölçüldü. Açlık kan glukoz değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Açlık kan insülin seviyesi immünotürbitometrik metod ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatic model assesment- insulin resistance) ile bakıldı. HOMA \geq 2.24 bulunması insülin direnci olarak kabul edildi (8). Serum C reaktif protein (CRP) seviyesi bakıldı. Hastaların yaşları,

VKİ, bel çevreleri (alt kotal sınır ile iliak krestin ortası), kalça çevresi, Ferriman-Gallwey hirsutizm skorları (FGS), ultrasonografik bulguları hasta dosya kayıtlarından kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için "SPSS 21.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Değerlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Klinik değişkenler, laboratuvar parametreleri ve andropometrik veriler, varyans analizi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 87 PKOS ve 34 sağlıklı kontrol katıldı. Çalışma grubunun 38'i fenotip 1 (%43.67), 6'sı fenotip 2 (%6.89), 22'si fenotip 3 (%25.28) ve 21'i fenotip 4 (%24.13) idi. PKOS ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 23.09 ± 4.90 ve 23.15 ± 6.40 idi. PKOS ve kontrol grubu yaş ve VKİ yönünden benzerdi ($p > 0.05$). VKİ fenotip 1 ve 2'de daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bel kalça oranında fenotipler arasında fark izlenmedi. Çalışmamızda HDL seviyesine bakıldığında, gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu. Olguların klinik, biyokimyasal ve hormonal özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Hastaların %63.2'sinde insülin direnci bulundu. İnsülin direnci en sık fenotip 2'de izlendi. Dört fenotipte insülin direnci oranlarının sırasıyla %57.9, %83.3, %54.5 ve %76.2 olduğu gözlemlendi.

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı verileri, biyokimyasal ve hormonal değerleri.

Değişkenler	PKOS grubu (n = 87) (ort ± SS)	Kontrol grubu (n = 34) (ort ± SS)	p değeri
Ortalama yaş (yıl)	23.09 ± 4.90	23.15 ± 6.40	0.15
VKİ (kg/m^2)	24.31 ± 5.68	24.50 ± 4.62	0.41
FGS	8.05 ± 4.45	3.72 ± 2.69	0.0001
LH/FSH	1.26 ± 0.97	0.76 ± 0.18	0.043
LH (mIU/ml)	7.78 ± 5.06	5.44 ± 2.56	0.012
TT (ng/dl)	0.54 ± 0.45	0.39 ± 0.18	0.03
HOMA-IR	4.82 ± 6.91	2.25 ± 1.84	0.7
DHEAS (mg/dL)	10.41 ± 22.92	17.21 ± 9.05	0.001
PRL (ng/ml)	16.96 ± 12.33	12.89 ± 10.95	0.003
TSH (ng/ml)	2.16 ± 1.17	1.68 ± 0.65	0.054
CRP (mg/L)	5.38 ± 9.0	2.71 ± 2.94	0.23

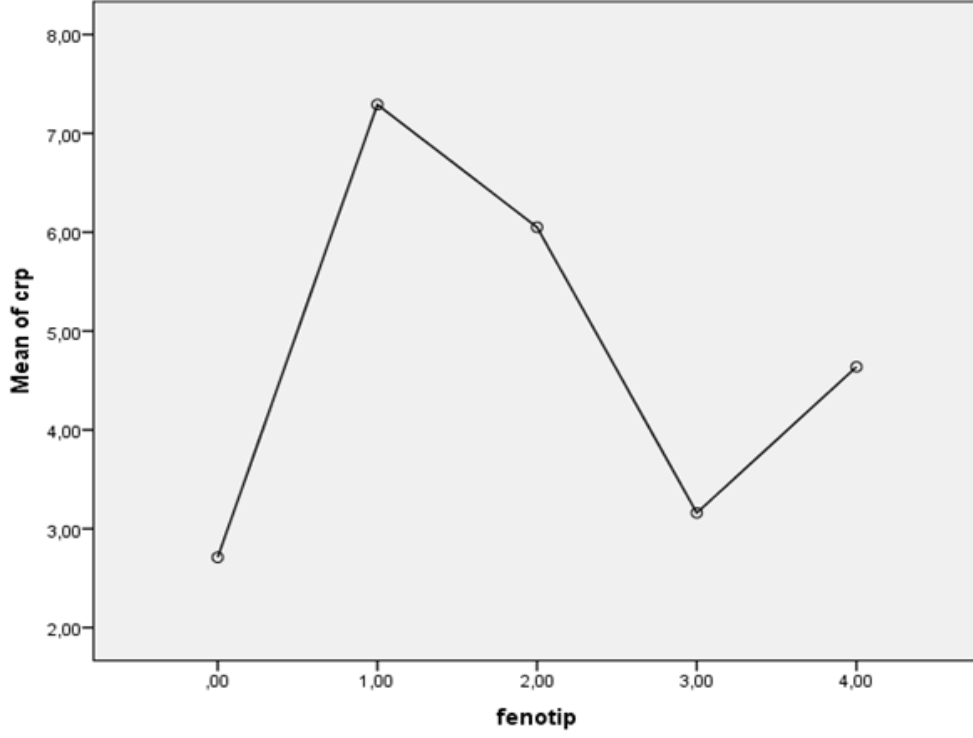
PKOS= Polikistik over sendromu; VKİ = vücut kitle indeksi; FGS= Ferriman Gallwey skoru; LH= luteinizan hormon; FSH= folikül stimulan hormon; TT= Total testosteron; HOMA-IR= Homeostatic model assesment-insulin resistance; DHEAS= dihidroepiandrosteron sülfat; PRL= prolaktin; TSH= tiroid stimulan hormone; CRP= C-reaktif protein.

CRP düzeyinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fenotip 1 ve 2'de daha yüksek olduğu izlendi (Şekil 1). Grupların FGS'lerine bakıldığında fenotip 2 ve 1'in en yüksek skorlara sahip olduğu görüldü (Şekil 2). Fenotip 1, 2 ve 3'ün FGS'leri kontrol grubu ve fenotip 4'e göre ileri derecede anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). LH değeri fenotip 1 ve 4'te kontrol grubu ve diğer fenotiplere göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.01$). Serum testosteron seviyesi hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte ($p = 0.03$) fenotipler arası anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

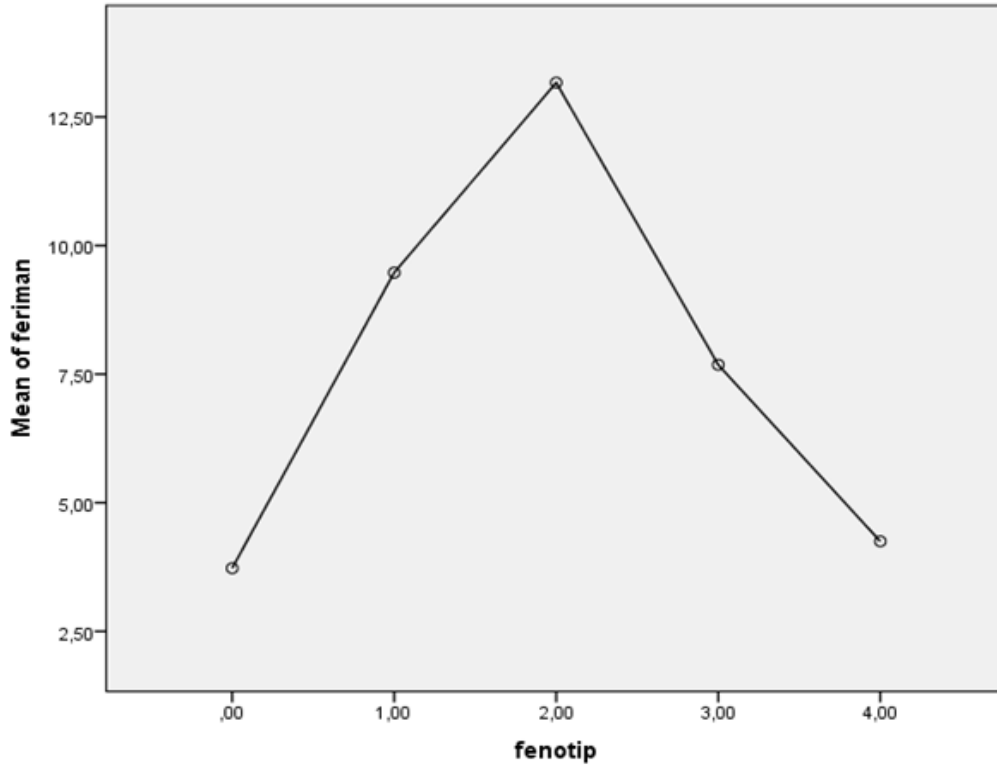
Tablo 2. Farklı PKOS fenotiplerinde klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Kontrol (n=34)	OA+HA+PCO (n=38)	OA+HA (n=6)	HA+PCO (n=22)	OA+PCO (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	23.15±6.40	22.34±4.56	22.83±7.70	24.95±5.94	22.57±3.42	0.16
FGS	3.72±2.69	9.47±3.36	13.16±5.94	7.68±4.76	4.25±2.17	0.000
VKI (kg/m ²)	24.50±4.62	25.58±6.04	26.14±5.30	22.75±4.88	23.12±5.60	0.148
Bel/kalça çevresi	0.75±0.05	0.74±0.15	0.77±0.07	0.76±0.05	0.74±0.07	0.85
LH (mIU/mL)	5.44±2.56	8.18±3.77	5.55±3.15	6.62±6.85	8.95±5.12	0.001
LH/FSH	0.76±0.18	1.26±0.82	1.21±0.09	1.33±1.48	1.15±0.40	0.11
TT (ng/dl)	0.39±0.18	0.50±0.22	0.37±0.17	0.46±0.16	0.78±0.94	0.18
PRL (ng/dl)	12.89±10.95	18.09±14.76	12.85±4.37	16.04±12.13	16.98±8.38	0.035
17OH P (ng/mL)	0.92±0.60	1.06±0.56	4.54±5.45	1.07±0.63	3.30±5.81	0.66
HDL (mg/dL)	51.16±9.87	47.18±10.04	49.00±14.14	51.42±9.07	53.14±11.39	0.72
HOMA-IR	2.25±1.84	2.40±2.85	5.40±6.36	2.32±2.98	2.32±1.69	0.56
CRP (mg/L)	2.71±2.94	7.29±12.42	6.05±7.56	3.16±3.85	4.63±5.61	0.52

PKOS = Polikistik over sendromu; OA = Oligo/anovulasyon; HA = hiperandrojenizm; PKO = polikistik overler; VKI = vücut kitle indeksi; FGS = Ferriman Gallwey skoru; LH = luteinizan hormon; FSH = folikül stimulan hormon; TT = Total testosteron; PRL = prolaktin; 17OHP = 17-hidroksiprogesteron; HDL = yüksek dansiteli lipoprotein; HOMA-IR = Homeostatic model assesment- insulin resistance; CRP = C-reaktif protein.

Şekil 1. Grupların serum CRP seviyeleri.

0: kontrol grubu, 1: fenotip 1, 2: fenotip 2, 3: fenotip 3, 4: fenotip 4

Şekil 2. Grupların FGS değerleri.

0: kontrol grubu, 1: fenotip 1, 2: fenotip 2, 3: fenotip 3, 4: fenotip

TARTIŞMA

PKOS patogenezi henüz net olarak açıklanamamış multi-faktöriyel ve poligenik kronik bir hastalıktır. Metabolik, kardiyovasküler ve reproduktif birçok etkilere neden olabilen kompleks bir sendromdur (9). Çalışmamız PKOS'un Rotterdam tanı kriterlerinin literatüre kattığı dört farklı PKOS fenotipinin andropometrik, klinik ve laboratuvar değerlerle ilişkisini araştırmak üzere düzenlenmiş retrospektif bir tarama çalışmasıdır. Son iki fenotip (fenotip 3 ve 4) 2003 Rotterdam kriterleri ile tanımlanmış iki yeni fenotiptir. PKOS fenotiplerinin dağılımı ve metabolik profili farklı etnik gruplarda farklı olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca genetik ve çevresel faktörlerin PKOS gelişimi ve farklı fenotiplerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (19). Çalışmamızda literatürle benzer olarak en sık izlenen fenotip 1 olduğu gözlemlendi (13,16).

PKOS'ta etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, insülin direncinin kritik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci sonucunda gelişen dislipidemi, hipertansiyon, kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon gibi kardiyovasküler riskler, PKOS hastalarında görülebilecek komorbiditelerdir. Ayrıca insülin, LH ile sinerjik çalışarak ovaryen androjen üretimini arttırmaktadır (14, 15).

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen insülin direncinin en yüksek olduğu grubun fenotip 2 olduğunu gördük. Çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde bir çalışmada, insülin direnci fenotip 1 ve 2'de daha yüksek bulunmuştur (10). Fakat PKOS fenotiplerinde insülin dirençleri arasındaki farklılığa bakıldığında literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (11, 12, 13). Çalışmamızda LH ve LH/FSH değerleri PKOS'ta kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0.012$ ve $p=0.043$). Gruplar

arasındaki farklara bakıldığında serum LH değerinin grup 1 ve 4'te diğer gruplar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). En yüksek LH/FSH oranı fenotip 3'te olmasına rağmen gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Fakat Yılmaz ve arkadaşları serum LH ve LH/FSH değerlerinin tüm fenotiplerde kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir. Yine PKOS hastalarını fenotiplerine göre karşılaştırdıkları bu makalelerinde yazarlar çalışmamızla benzer olarak FGS skoru en yüksek fenotip 2, en düşük olan ise fenotip 4 olduğunu yayınlamışlardır (10). Hiperandrojenizmin olmadığı PKOS fenotipi (fenotip 4), Amerikan ulusal sağlık örgütü tarafından PKOS tanımlaması içinde sayılmıyordu. Bazı çalışmalar bu non-hiperandrojenik PKOS fenotipinin diğer fenotiplerle kıyasla daha iyi metabolik profile sahip olduğunu göstermiştir (20,21). Çalışmamızda ise bu anlamda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu sonucun çalışmamızdaki örneklem sayısının azlığından dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda HDL seviyesine bakıldığında, gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu. Literatürde çalışmamızla benzer sonuçları olan makaleler olmasına rağmen yakın zamanda geniş popülasyonlu bir çalışmada hiperandrojenik PKOS fenotiplerinde non-hiper androjenik fenotipe göre HDL kolesterol seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (10, 12, 17). Yine bu çalışmada hiperandrojenik PKOS'larda kötü kardiyometabolik profilin ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda farklı PKOS fenotiplerinin klinik ve laboratuvar değerlerini karşılaştırdığımızda, FGS ve serum LH seviyesi dışında

gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. Bununla birlikte, insülin direnci ve CRP yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fenotip 2’de belirgin yüksek olduğu gözlemlendi. Bu grubun uzun dönem kardiyovasküler morbidite açısından nisbeten riskli grup olduğu düşünüülerek yakın takip yapılması uygun olacaktır. Grupların daha fazla olguyla temsil edildiği geniş populasyon çalışmalarının konu hakkında daha belirleyici sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

REFERANSLAR

1. Abbot DH, Dumesic DA, Frank S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174:1.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25.
3. Calan M, Yilmaz O, Kume T, Unal Kocabas G, Yesil Senses P, Senses YM, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2016 Feb 1. [Epub ahead of print]
4. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.
5. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454–61.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, EscobarMorreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456–88.
7. Wickenheisser JK, Nelson–DeGrave VL, McAllister JM. Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:65–71.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
9. Joyce K. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health* 2006;51:415–22.
10. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37:1020-6.
11. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: The impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4842–8.
12. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008;23:1924–31.
13. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betzas G, Katsikis I, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27:541-9.
14. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1994;84:613-21.
15. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-74.
16. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010; 94:2197–201.
17. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014;102:1444-51.
18. Ladrón de Guevara A, Fux-Otta C, Crisosto N, Szafryk de Mereshian P, Echiburú B, Iraci G, et al. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. *Fertil Steril*. 2014 ;101:1732-9.
19. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des* 2012;18:270–82.
20. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*. 2009;116:1633-9.
21. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans M.J, Knauff EA, Westerveld HE, Fauser BC, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod*. 2009;24:710-7.