

Polikistik Over Sendromunda Obeziteden Bağımsız Olarak Artmış Plazma Homosistein Düzeylerinin İnsülin Rezistansı ile Korelasyonu

CORRELATION OF ELEVATED PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS WITH INSULIN RESISTANCE REGARDLESS OF OBESITY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Dr. Şebnem AKTARAN,^a Dr. Ersin AKARSU,^a Dr. Ahmet ÇELİK,^b Dr. Orçun ALTUNÖREN^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ^bBiyokimya BD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, GAZİANTEP

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) metabolik sendrom ile ortak klinik özellikleri paylaşmaktadır. PKOS erken dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk grubundadır. KVH için risk faktörlerinden olan artmış plazma homosistein (pHcy) düzeyinin insülin rezistansı (IR) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle PKOS'lu olgularda pHcy düzeylerinin IR ve beden kütle indeksi (BKİ) ile korelasyonu araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: PKOS tanısı almış 36 kadın benzer yaş ve BKİ olan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. PKOS'lu olgular BKİ'ye göre gruplandırıldı. Grup 1 (non-obez: BKİ <25 kg/m²) ve grup 2 (fazla kilolu veya obez BMI ≥25 kg/m²). Her iki grubun parametreleri karşılaştırıldı. Bazal hormon düzeyleri, pHcy, lipidler, açlık kan glukozu (AKG) ve insülini (AKİ), vitamin B12 ve folik asit ölçüldü. BKİ, bel/kalça oranı (BKO) ve IR (HOMA-R) hesaplandı. Pelvik ve adrenal USG ve hirsutizm (Ferriman-Gallwey Score: FGS) değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubuna göre PKOS'lu olgularda bazal hormon düzeyleri (LH/FSH, estradiol, testosteron, DHEA-S, kortizol), pHcy, AKİ, HOMA-R, trigliserid, FGS ve diyastolik kan basıncı yüksek bulundu. AKG farklı değildi. HDL ise düşüktü. PKOS'lu obezlerde non-obezlere göre HOMA-R, AKİ, estradiol, testosteron, trigliserid ve FGS yüksekti. PKOS'lu olgularda pHcy BKİ'den bağımsız olarak yüksekti aynı zamanda IR ve AKİ ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Ancak AKG, yaş, BKO ve FGS ile korelasyonu saptanmadı.

Sonuç: PKOS'lu olgularda görülen IR, aterosjenik dislipidemi tablosu, santral obezite ve hiperhomosisteinemi KVH için yüksek riski işaret etmektedir. Özellikle artmış pHcy düzeyinin IR ile korelasyonu erken aterosklerozun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; homosistein; obezite; hiperinsülinizm

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:508-512

Geliş Tarihi/Received: 20.07.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şebnem AKTARAN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
GAZİANTEP
aktaran@gantep.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: The polycystic ovary syndrome (PCOS) shares some components of metabolic syndrome. Thus, women with PCOS are at high risk for the possible development of early-onset cardiovascular disease (CVD). Increased levels of plasma homocysteine (pHcy) were shown to be a significant risk factor for CVD and are associated with insulin resistance (IR). Therefore, we investigated the correlation of pHcy with IR and obesity in patients with PCOS.

Material and Methods: A total of 36 women with PCOS were divided into two groups according to body mass index (BMI) as group 1 (nonobese: BMI <25 kg/m²) and group 2 (overweight and obese: BMI ≥25 kg/m²). Two groups were compared with each other and the control group for basal hormones, pHcy, lipids, fasting blood insulin (FI) and glucose (FG), vitamin B12, folic acid, BMI, waist to hip ratio (WHR) and homeostasis model assessment (HOMA-R). Correlations of pHcy with IR and BMI were analyzed.

Results: Basal hormone levels (LH/FSH, estradiol, testosterone, DHEA-S, cortisol), pHcy, FI, HOMA-R, triglyceride, Ferriman Gallwey Score (FGS) and diastolic blood pressure in PCOS were significantly higher than those in controls. FG level was not different. HDL was low. Obese patients with PCOS had higher HOMA-R, FI, testosterone, estradiol, triglyceride and FGS than nonobese patients. pHcy was significantly correlated with IR and FI but not with BMI, WHR, age, FG and FGS.

Conclusion: IR, atherogenic dyslipidemia, obesity and elevated pHcy in PCOS indicate a high risk for CVD. Correlations of pHcy with IR may be noticeable for a prediction of premature atherosclerosis.

Key Words: Polycystic ovary syndrome; homocysteine; obesity; hyperinsulinism

PKOS en sık rastlanan üreme bozukluğudur. Doğurgan yaştaki kadınların %5-10'unu etkiler. Metabolik sendromun klinik özellikleri olan abdominal obezite, IR, dislipidemi, hipertansiyon, Diabetes mellitus (DM) ve KVH'ler PKOS'lu olgularda da görülmektedir.¹⁻³

PKOS'da klinik özelliklerin gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen IR, obeziteden bağımsız olarak gelişmektedir.⁴⁻⁶ Hiperhomosisteinemi kompleks bir metabolik bozukluktur. Metiyonin yolağındaki enzimatik aktivitenin değişmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Karaciğerde insülin homosisteinin sistationin sentetaza bağlı transsülfürasyonunu azaltır.⁷ Artmış pHcy düzeyleri arterlerin endotelial hücrelerinde hasarı uyarak tromboz ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırmaktadır.⁸ Artmış pHcy düzeyleri KVH, IR veya tip 2 DM'li hastalarda görülebilmektedir.⁹ PHcy düzeylerinin demografik özellikler, genetik, beslenme, IR, metabolik değişiklikler, yaş ve obezite gibi faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir.¹⁰ KVH için bağımsız risk faktörü olan artmış pHcy düzeyleri PKOS'lu hastalarda da yüksek bulunmuştur.¹¹⁻¹⁵ Bu nedenle, erken dönemde ortaya çıkan KVH için risk grubunda olan PKOS'lu kadınlarda pHcy düzeyleri değerlendirildi. PHcy düzeylerinin IR ve BKİ ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2004-Şubat 2005 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine hiperandrojenizmin klinik bulguları ile başvuran, 18-32 yaş arasında yeni PKOS tanısı almış 36 hasta seçildi. Benzer yaş ve BKİ olan kadınlardan seçilen kontrol grubu ile karşılaştırıldı. PKOS'lu hastalar BKİ'ye göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (non-obez: BKİ <25 kg/m²) ve grup 2 (fazla kilolu ve obez: BKİ ≥25 kg/m²) birbiriyle karşılaştırıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Sekonder polikistik over nedenleri ekarte edildikten sonra PKOS tanısı aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı ile tanımlandı.

- 1- Sıklıkla oligomenore veya amenore ile seyreden oligo-ovulasyon veya anovulasyon,
- 2- Dolaşımda artmış androjen düzeyleri veya klinik bulgular,
- 3- USG ile belirlenmiş polikistik overler.¹⁶

Klinik olarak hiperandrojenizm FGS ile değerlendirildi. FGS ≥8 üzerinde olanlar hirsutizm olarak kabul edildi. Tüm hastaların renal, karaciğer

ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Son 6 aydır ilaç kullananlar (oral kontraseptif, glukokortikoid, statin, antihipertansif ve antiandrojen ilaç), sigara, alkol tüketenler, bilinen bir kronik hastalık tanısı olanlar (DM, koroner arter hastalığı öyküsü veya elektrokardiyografide iskemi bulguları) çalışma dışı bırakıldı. Menstrüel siklusu ve hormon profili normal olan 30 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak seçildi. Olguların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. BKO, boy ve vücut ağırlıkları kaydedildi. BKİ (kg/m²) hesaplandı. Menstrüel siklusun folliküler fazının ilk 7 günü içerisinde pelvik ve adrenal USG değerlendirildi. Sekonder PKOS nedenlerinden Cushing sendromu (1 mg) overnight deksametazone süpresyon testi ile konjenital adrenal hiperplazi ise folliküler fazda 17-alfa hidroksiprogesteron düzeyi ölçülerek dışlandı.

Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya alınan tüm kadınlardan folliküler fazın ilk 7 gün içerisinde, 12 saatlik açlığı takiben kan örnekleri alındı. Serum ve plazma eritrositten hemen ayrıldı ve analiz yapıncaya kadar -80 derecede bekletildi. Bazal serum hormon düzeyleri (LH, FSH, prolaktin, estradiol, progesteron, testosteron, DHEA-S, kortizol, 17-alfa hidroksiprogesteron), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri (chemiluminescent enzyme) immünoassay ile değerlendirildi. Serum glukozu spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid enzimatik olarak ölçüldü. PHcy düzeyi (fluorescence polarization) immünoassay ile ölçüldü. Açlık kan insülini immünotürbidimetrik metot ile ölçüldü. IR (HOMA-R) ile değerlendirildi.¹⁷

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-10.0 programı kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki farklar Mann-Whitney U veya Student's t testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ile gösterildi. Spearman sıra korelasyonu ile değişkenler arasındaki korelasyon incelendi. İstatistiksel farklılık olarak p< 0.05 alındı.

Tablo 1. PKOS'lu hastaların ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri.

	PKOS (n= 36)	Kontrol (n= 30)	p
Yaş (yıl)	25.7 ± 5.9	26.9 ± 4.3	AD
FGS	13 ± 3.9	6 ± 2.4	0.001
BKİ (kg/m ²)	26.1 ± 5.2	25.5 ± 6.7	AD
Bel/kalça oranı (cm)	86.72 ± 9.88	82.56 ± 6.92	0.04
Homosistein (µmol/L)	12.3 ± 4.2	8.7 ± 3.1	0.001
Açlık glukozu (mg/dL)	84 ± 13.2	79 ± 11.9	AD
Açlık insülini (µU/mL)	11.7 ± 9.8	5.7 ± 2.8	0.001
HOMA-R	3.1 ± 1.7	1.31 ± 0.3	0.001
LH/FSH (IU/L)	2.1 ± 0.7	1.5 ± 0.6	0.001
Testosteron (ng/dL)	0.9 ± 0.14	0.4 ± 0.13	0.001
Estradiol (pg/mL)	61 ± 22.3	42 ± 11.2	0.002
DHEA-S (µg/dL)	199 ± 68	148 ± 76	0.002
Prolaktin (ng/mL)	16.8 ± 9.7	11 ± 3.9	0.01
Kortizol (µg/dL)	17 ± 5.9	13 ± 4.5	0.02
17-alfa hidroksiprogesteron (ng/mL)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.7	AD
Vitamin B12 (pg/mL)	248 ± 121	234 ± 111	AD
Folat (ng/mL)	9.4 ± 4.2	9.0 ± 3.9	AD
Trigliserid (mg/dL)	158 ± 45	128 ± 33	0.01
HDL (mg/dL)	40.4 ± 5.7	47 ± 6.7	0.01
LDL-K (mg/dL)	131 ± 28	121 ± 34	AD
Kan basıncı (mmHg)			
Sistol	131 ± 21	133 ± 19	0.05
Diyastol	83 ± 11.3	80.5 ± 9.3	0.02

AD: Anlamli değil (p> 0.05)

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Bulgular

PKOS'lu hastaların ve kontrol grubunun yaş ve BKİ benziyordu. Her iki gruba ait demografik ve biyokimyasal veriler görülmektedir (Tablo 1).

Kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda bazal hormon düzeyleri (LH/FSH, estradiol, testosteron, DHEA-S, kortizol), pHcy, açlık insülin düzeyi ve IR (HOMA-R) yüksek bulunurken AKG farklı değildi. (Tablo 1). PKOS'lu hastalarda serum trigliserid kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek, HDL ise düşüktü. Ayrıca sistolik kan basıncı kontrol grubundan farksızken, diyastolik kan basıncı yüksek bulundu (p< 0.02).

Obez PKOS'lu hastalarda non-obezlere göre yaş, HOMA-R, açlık insülin düzeyi, testosteron, estradiol, trigliserid ve FGS yüksekti. Serum HDL düşüktü (Tablo 2). PHcy düzeyi BKİ'den bağımsız olarak yüksekti ve IR ve açlık insülin düzeyi ile pozitif korelasyonu mevcuttu (Tablo 3).

Tartışma

PKOS sadece üreme endokrinopatisi olmayıp aynı zamanda KVH ve DM'nin gelişimi için risk grubundadır. PKOS'daki metabolik değişikliklerin patogeneğinde insülin direncinin majör rolü oynadığı ve erken yaşta ortaya çıkan KVH'nin önemli nedenlerinden olduğu düşünülmektedir.²⁻⁴

Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre açlık insülin düzeyleri ve IR (HOMA-R) yüksekti. Özellikle BKİ artmış (≥25 kg/m²) olanlarda daha belirgindi (Tablo 2). PKOS'da obeziteden bağımsız olarak IR ve beraberinde kompensatuvar hiperinsülinemi görülebilmektedir.^{5,6} PKOS'lu hastalarda IR'a rağmen AKG'nin normal olması HOMA-R'nin tanıdaki önemine işaret ediyordu.

Fazla kilolu veya obez PKOS'lu hastalarımız non-obezlere göre daha ileri yaşta, hirsutizmi belirgin ve BKO artmıştı. IR ve açlık hiperinsülinemileri mevcuttu. Testosteron ve estradiol düzeyleride yüksekti (Tablo 2). Ayrıca IR ile FGS arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 3). IR overde androjen sentezini uyarır. IR ve obezite seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron düzeyini artırır.^{4,5}

Tablo 2. PKOS'lu hastaların BKİ'ye göre klinik özellikleri ve biyokimyasal bulguları.

	Non-obez (n= 16)	Obez (n= 20)	p
Yaş (yıl)	21.5 ± 4.1	27.2 ± 3.2	0.001
FGS	12.7 ± 3.8	14 ± 2.7	0.001
BKİ (kg/m ²)	23.1 ± 1.9	27.7 ± 3.4	0.0001
Bel/kalça oranı (cm)	0.79 ± 0.08	0.88 ± 0.05	0.0001
Açlık glukozu (mg/dL)	80.5 ± 12.1	82.9 ± 14.1	AD
Açlık insülini (µU/mL)	9.1 ± 1.8	12.7 ± 2.6	0.001
HOMA-R	2.2 ± 0.8	3.2 ± 1.9	0.01
Homosistein (µmol/L)	12.4 ± 4.1	12.8 ± 3.7	AD
LH/FSH (IU/L)	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.4	AD
Testosteron (ng/dL)	0.82 ± 0.12	0.93 ± 0.11	0.01
Estradiol (pg/mL)	59.9 ± 23.2	71.8 ± 17.5	0.01
DHEA-S (µg/dL)	189 ± 32	198 ± 30	AD
Prolaktin (ng/mL)	16.8 ± 7.7	21.1 ± 3.9	AD
Kortizol (µg/dL)	16 ± 6.1	15.8 ± 6	AD
Trigliserid (mg/dL)	152 ± 50	174 ± 29	0.01
HDL (mg/dL)	42.4 ± 3.7	41.2 ± 6.5	0.02
LDL-K (mg/dL)	131 ± 28	134 ± 26	AD

AD: Anlamli değil (p> 0.05)

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tablo 3. PKOS'da homosistein ve HOMA-R ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.

	pHcy		HOMA-IR	
	r	p	r	p
BKİ (kg/m ²)	0.25	AD	0.47	0.01
HOMA-R	0.68	0.001	-	-
Homosistein (µmol/L)	-	-	0.68	0.001
Açlık glukozu (mg/dL)	0.18	AD	0.22	AD
Açlık insülini (µU/mL)	0.62	0.001	0.90	0.0001
Bel/kalça oranı (cm)	0.32	AD	0.67	0.001
Yaş (yıl)	0.29	AD	0.38	AD
FGS	0.22	AD	0.51	0.02

AD: Anlamlı değil (p> 0.05)

Spearman sıra korelasyonu kullanıldı.

Bulgularımız PKOS'lu hastalarda kilo verdirme ve insülin duyarlılığını arttıran ajanların kullanımının hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine olumlu etkileri olacağını desteklemektedir.

KVH için bağımsız risk faktörü olan artmış pHcy düzeyleri vasküler endotelde oksidatif stresi ve plateletlerin aktivasyonunu arttırarak, kan akımını bozarak, vasküler düz kas proliferasyonunu uyurarak KVH ve komplikasyonlarına neden olmaktadır.^{8,18-20} Çalışmamızda PKOS'lu hastalarımızda kontrol grubuna göre pHcy düzeyleri BKİ'den bağımsız olarak yüksekti. Aynı zamanda IR ve açlık insülin düzeyi ile pozitif korelasyonu mevcuttu (Tablo 2, 3). Vasküler endotelial hücrelerde hiperhomosisteinemi ile IR birlikteliğinin hasarı arttırdığı gösterilmiştir.^{7,8}

Erken KVH için risk grubundaki PKOS'lu kadınlarda kendi yaş grubuna göre pHcy yüksek ve IR ile ilişkili bulunmuştur.^{11-13,15,21,22} Diğer bir çalışmada hiperinsülinemik ve obez olan PKOS'lu kadınlarda pHcy düzeyi BKİ ile korele olduğu gösterilmiştir.²³

IR ve pHcy düzeylerinin kardiyak fonksiyonlarla ilişkisi araştırıldığında pHcy düzeyinin obeziteden bağımsız olarak yüksek olduğu ancak IR ile ilişkisi olduğunu saptamıştır.¹⁴ Sills ve ark., IR ve pHcy arasında korelasyon bulamamıştır.²⁴

Metabolik sendromda hiperhomosisteineminin KVH risk faktörlerinden diyabet, hipertansiyon, nefropati ve dislipideminin ortaya çıkış sürecini hızlandırabileceği öne sürülmektedir.²⁵

Premenapozal dönemdeki obez PKOS'lu kadınların erken KVH için yüksek risk grubunda oldukları bildirilmiştir.²⁶ Obez kadınlarda düzenli fiziksel egzersizin ve kilo vermenin pHcy ve IR azalttığı saptamıştır.²⁷ Obez PKOS'lu hastalarımızda BKO yüksekti ancak pHcy ile ilişki bulunmadı. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da Sri Lankalı PKOS olan kadınlarda pHcy ve BKO arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Burada ki santral obezitenin etnik orijinli olduğu düşünülmüştür.²⁸

Çalışmamızda kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL değerleri saptandı. Dislipidemi obezlerde non-obezlere göre daha belirgindi. Bu tür bir dislipidemi IR varlığında ki aterojenik lipid profiline benzemektedir.²⁹⁻³¹

Sonuç olarak PKOS'da görülen IR, aterojenik dislipidemi tablosu, santral obezite ve hiperhomosisteinemi hastaların KVH için yüksek risk altında olduklarını göstermektedir. Özellikle artmış pHcy düzeylerinin IR ile pozitif korelasyonu erken aterosklerozun göstergesi olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle PKOS olan hastalarda önlenilebilir KVH risk faktörlerinin yoğun takiple azaltılmasının KVH gelişiminde ve kronik inflamasyonun da rol aldığı düşünülen diyabetin önlenmesinde katkısı olabileceğine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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;89:2745-9.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
3. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
4. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
5. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993;39:179-87.
6. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.

7. Gursu MF, Baydas G, Cikim G, Canatan H. Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Arch Med Res* 2002;33:305-7.
8. Clarke R, Lewington S, Donald A, Johnston C, Refsum H, Stratton I, et al. Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:363-9.
9. Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001;159:497-511.
10. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263-79.
11. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:560-7.
12. Vrbikova J, Tallova J, Bicikova M, Dvorakova K, Hill M, Starka L. Plasma thiols and androgen levels in polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:216-21.
13. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003;18:721-7.
14. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511-6.
15. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:157-62.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
18. Chambers JC, Ueland PM, Wright M, Dore CJ, Refsum H, Kooner JS. Investigation of relationship between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and vascular endothelial function in healthy human subjects. *Circ Res* 2001;89:187-92.
19. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:243-54.
20. van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:281-9.
21. Tarkun İ, Çetinarslan B, Cantürk Z, Türemen E. The plasma homocysteine concentrations and Relationship with Insulin Resistance in Young women with polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2005;9:23-8.
22. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002;13:75-9.
23. Morgante G, La Marca A, Setacci F, Setacci C, Petraglia F, De Leo V. The cardiovascular risk factor homocysteine is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypoestrogenism. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:200-3.
24. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL, Bralley JA, Tucker MJ. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:163-8.
25. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: The Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-10.
26. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women--marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 2005;50:331-6.
27. Randeve HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke-Wavell K, O'Callaghan C, Czupryniak L, et al. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4496-501.
28. Sri Lanka Country Report, 5th Asian and Pacific Population Conference, December Population Division, Ministry of Health, Nutrition and Welfare, Colombo, Sri Lanka 2002.
29. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyanathan R, Bush A, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:277-84.
30. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, Stopinska-Gluszak U, Zgliczynski W, et al. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991;14:569-75.
31. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-6.