



Polikistik Over Sendromunda, Brakiyal Arter'in Endotel Bağımlı ve Bağımsız Vazodilatasyonun Araştırılması⁺

Murat Baykara¹, Cumali Gökçe²

¹ S. B. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Elazığ

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Hatay

Başvuru Tarihi: 12.01.2012
Kabul Tarihi: 27.02.2012



DOI: 10.7247/jiumf.19.2.4

İletişim Adresi: Dr. Murat BAYKARA
T.C. Sağlık Bakanlığı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, ELAZIĞ
Tel: 0 532 771 20 88
e-mail: muratbaykara@hotmail.com

Amaç: Endotel vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Arteriyel esneklik fonksiyonel ve yapısal duvar özelliklerinin bir göstergesidir. Azalmış esneklik kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hiperandrojenizm sistemik arteriyel kompliyans bozukluğu ile ilgili olabilir. Bu çalışmada, non invaziv ultrasonografi yöntemi kullanarak polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda brakiyal arterde endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyonu araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Ondört PKOS'lu hiperandrojenemik kadın ile yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu 18 olguluk sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hiperandrojenizm tanısı için serum DHEAS, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeyleri ölçüldü. Brakiyal arter çapı başlangıçta, tıkanık sonrası reaktif hiperemi (akım aracılı, endotel bağımlı dilatasyon) ile dilatı 400 mikrogram gliseril trinitrat sonrasında (endotel bağımsız dilatasyon) ölçüldü. Vazodilatasyon başlangıç çapına göreceli olarak yüzde değişim olarak ifade edildi.

Bulgular: Başlangıç akımı ve kan basıncı PKOS'lu kadınlarda ve sağlıklı kontrollerde benzerdi. Başlangıç damar çapı (mm) PKOS'lu kadınlarla (3,2±0,3) kontrol grubu (3,1±0,4) arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Akım aracılı dilatasyon PKOS'lu kadınlarda (%7,8±5,4) kontrol grubuna (%14,9±7,9) göre anlamlı olarak (p<0,05) daha düşüktü. PKOS'lu kadınlardaki (%10,8±4,2) endotel bağımsız dilatasyon da kontrol olgularına (%20,3±9,9) göre belirgin olarak (p<0,01) daha düşüktü.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, PKOS'lu kadınlarda endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon bozukluğu olduğunu ve bunun noninvaziv yöntemlerle belirlenebileceğini ileri sürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Polikistik Over Sendromu; Hiperandrojenizm; Brakiyal Arter; Damar Genişlemesi.

Assessment of Endothelium-dependent and Independent Vasodilation of Brachial Artery in Polycystic Ovary Syndrome

Objective: The endothelium plays an important role in the regulation of vascular tone. Arterial distensibility is a marker of functional and structural wall properties. A decreased distensibility is an important risk factor for cardiovascular disease. Hyperandrogenism may be related to impaired systemic arterial vascular compliance. In this study, using a non-invasive ultrasonography method, we investigated endothelium dependent and endothelium independent vasodilation in the brachial artery of the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: Fourteen hyperandrogenemic patients with PCOS and 18 healthy age and BMI matched controls were included in the study. Serum DHEAS, androstenedione, total and free testosterone levels were measured for the diagnosis of hyperandrogenism. Brachial artery diameter was measured at baseline, during post-occlusion reactive hyperaemia (flow-mediated, endothelium dependent dilation), and after 400 µg glyceryl trinitrate sublingually (endothelium-independent dilation). Vasodilation was expressed as the percentage change relative to the baseline diameter.

Results: Baseline flow and blood pressure were similar in the patients with PCOS and healthy subjects. Baseline vessel diameter (mm) was not statistically different between the patients with PCOS (3.2±0.3) and control group (3.1±0.4). Endothelium dependent dilation in PCOS patients (7.8±5.4%) was significantly (p<0.05) lower than in control subjects (14.9±7.9%). Endothelium-independent dilation in PCOS patients (10.8±4.2%) was also significantly (p<0.01) lower than in controls subjects (20.3±9.9%).

Conclusion: The results of this study suggest that the patients with PCOS have impaired endothelium-dependent and independent vasodilation and it could be determined non-invasive methods.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome; Hyperandrogenism; Brachial Artery; Vasodilation.

⁺Bu Çalışma 6th European Congress of Endocrinology, 26-30 April 2003, Lyon, France'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Endotel fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı, kardiyovasküler fonksiyonları düzenlemede önemli bir role sahiptir. Klinik olarak hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce endotel fonksiyonları bozulmaktadır. Bu nedenle, endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Endotel sadece damarların iç yüzeyini kaplayan, makromoleküllere karşı yarı geçirgen ve pıhtılaşmaya dirençli bir yüzey olmayıp, aynı zamanda vücudun en büyük endokrin organıdır. Damar düz kas tonusunu, trombosit adezyon ve agregasyonunu, lokal pıhtılaşmayı ve damar büyümesini düzenler. Endotelin damar tonusu üzerine iki yönlü etkisi vardır. Fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak, hem vazodilatör, hem de vazokonstriktör faktörler salgılayabilir. Bunlar arasındaki dengede damar tonusunu ayarlar.¹

Endotel fonksiyonu; endotel bağımlı relaksasyon veya endotelin-1, von Willebrand faktör, trombomodulin ve monosit adezyon molekülleri gibi plazma işaretlerinin ölçülmesiyle değerlendirilebilmektedir. Endotel fonksiyonu, en yaygın şekilde, farmakolojik veya mekanik uyarılara vazodilatör cevap olarak değerlendirilmektedir.^{2,3} Asetilkolin, serotonin, bradikinin, trombin ve P maddesi gibi birçok endotel bağımlı agonist tanımlanmıştır. Bunlar membran reseptörlerine bağlanarak G proteini yoluyla sinyal iletilirler. Alternatif olarak artmış kan akımı, mekanik olarak nitrik oksid salınımı ile damar gevşemesini sağlar.

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, klinikte üç yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır; a) Değişik konsantrasyonlardaki asetilkoline cevabın kantitatif koroner anjiyografi ile değerlendirilmesi b) Hiperemi sonrası brakial arter değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü ultrason ile değerlendirilmesi c) Değişik konsantrasyonlarda asetilkolin infüzyonu sonrası, ön kol kan akım değişikliklerinin venöz pletismografi ile değerlendirilmesi.^{2,4}

Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar, doğanın kardiyovasküler risk üzerindeki hormonal etkileri temsil eden ilginç bir biyolojik deneyini gösterir. Obez kadınların endotelial fonksiyonlarının obez erkeklerin aksine zayıf erkeklerle benzer olduğu gözlemlenmiştir.^{5,6}

Bu cinsiyet farklılıkları, cinsiyet hormonlarının endotel fonksiyonunu düzenlediğini düşündürmektedir. Bu hipotez büyük damarlar üzerinde kadın hormonal desenlerinin koruyucu etkisini anlatan epidemiyolojik ve deneysel raporlar ile uyumludur. Kardiyovasküler olaylar premenopozal kadınlarda erkeklerden veya östrojen replasmanı alan postmenopozal kadınlardan daha az yaygındır.^{2,7,8}

Çalışmalar özellikle, östrojen replasman tedavisinin insülin duyarlılığı ve lipid profili üzerinde olumlu etkileri olan endotel bağımlı vazodilatasyonu artırdığını göstermiştir.⁹⁻¹¹ Buna karşılık androjenler genellikle, glukoz tolerans azaltır, insülin direncini artırır ve kadınlarda kardiyovasküler riski erkeklerdeki kadar artırır.^{2,12,13}

Yüksek testosteron düzeyleri, hirsutizm ve oligomenore ile karakterize ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olduğundan şüphelenilen PCOS'lu kadınlar, tipik olarak obezdir ve insülin direncine sahiptirler.¹⁴⁻¹⁸ Ayrıca endotel fonksiyon bozukluğuna da sahiptirler.²

Bu çalışma, PKOS'lu kadınlarındaki endotel disfonksiyonunun noninvaziv yöntemlerle belirlenmesi için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Tüm olguların özellikle kardiyovasküler risk faktörleri başta olmak üzere tıbbi öyküsü sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı, biyokimyasal tetkikleri (serum DHEAS, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeyleri) için kan alındı ve EKG'leri çekildi. Kadınların endotel fonksiyonları yüksel çözünürlüklü ultrason cihazı (SSA-660A (Xario) Toshiba, Tochigi, Japan) ve probu (PLT-704AT, 6.0-11.0 MHz, Linear Array) kullanılarak değerlendirildi. Bu amaçla kadınların sağ brakial arterleri kullanıldı. Kadınlar 10 dakikalık istirahati takiben, sırt üstü yatarak test gerçekleştirildi. Bisipital oluğa prob yerleştirilerek, brakial arter görüntüsü elde edildi. Net görüntü alınan yer işaretlenerek, tüm ölçümler buradan yapıldı. Damar çapı ölçümü, içten-içer ve damar lümenine dik olarak yapıldı. Damar akım hızı puls Doppler ile ölçüldü. Doppler ile sistolik ve diyastolik akım hızları, sistol/diyastol akım hızı oranı, kalp hızı, pulsatile ve direnç indeksleri hesaplandı. Tüm ölçümler istirahat, reaktif hiperemi, ikinci istirahat ve dilatı nitrat sonrası tekrarlandı. Reaktif hiperemi ön kola sarılan manşonun 300 mm Hg'ya kadar şişirilip, 5 dk. beklenmesiyle temin edildi. Kadınlara, reaktif hiperemiyi takiben 15 dakika istirahat ettikten sonra, 2 puf Isosorbid Dinirat (Iso Mack Sprey 2.5 mg) dilatına püskürtüldü. Beş dakika bekleddikten sonra, nitrat sonrası ölçümleri alındı.

Akıma ve nitrata bağlı gevşeme, reaktif hiperemi ve dilatı nitrat sonrası ölçülen damar çapından bir önceki istirahat damar çapının çıkarılması ile elde edildi. Bu farkın istirahat damar çapına oranı da akım ve nitrata bağlı gevşeme oranı olarak tanımlandı. Endotel fonksiyon bozukluğu akıma bağlı gevşeme oranının %4,5 ve altında olması olarak tanımlandı.¹⁹

PKOS tanısı, hirsutizm ve amenore veya kronik oligomenore (yılta 6 dönemden az) ile ilişkili olan

Polikistik Over Sendromunda, Brakiyal Arter'in Endotel Bağımlı ve Bağımsız Vazodilatasyonun Araştırılması

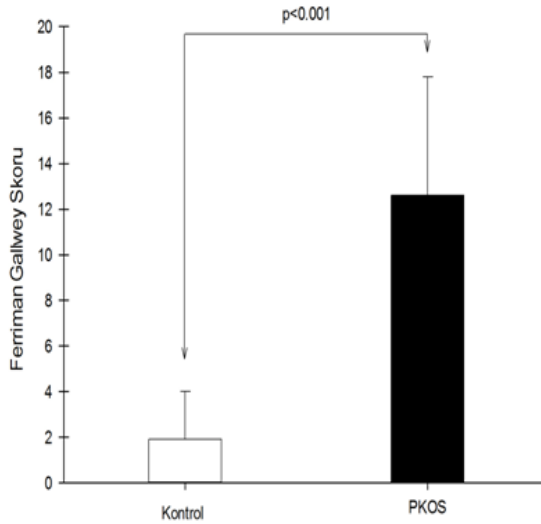
serbest testosteron (ST) düzeylerinin yüksekliği ile konuldu.^{2,14,15}

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi, beklenen değerin 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney testi kullanıldı. SPSS for Windows v.15.0 (SPSS Inc., Michigan, IL, USA) yazılımı kullanıldı. P değeri $<0,05$ ise test anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

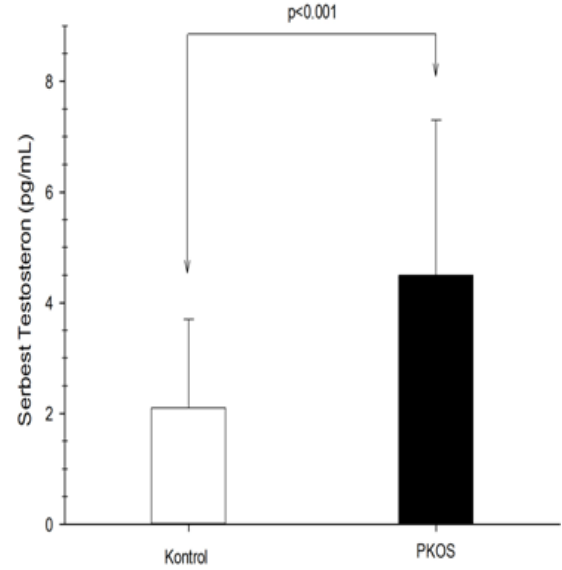
Yaş ve VKİ açılarından PKOS'lu kadınlar ile eşleşen onsekiz normal kontrol olgusu, 27-30 günlük bir düzenli bir menstruasyona sahipti ve hiçbirinde hirsutizm veya anormal ST düzeyi yoktu (Tablo 1).

Ferriman Gallwey Skoru PKOS'lu kadınlarda ($12,6\pm 5,2$) kontrol olgularına ($1,9\pm 2,1$) göre belirgin olarak ($p<0,01$) daha yüksekti (Şekil 1).



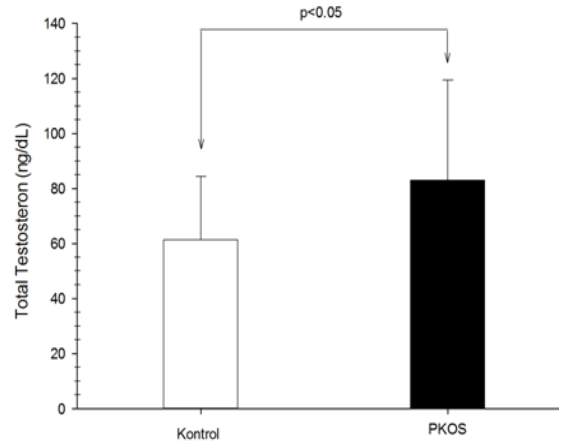
Şekil 1. Ferriman Gallwey skorları.

TSH, Prolaktin, E₂, DHEAS, Androstenedion ve SHBG düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Kortizol ($p<0,05$) ve ST değerleri ($p<0,001$) (Şekil 2)



Şekil 2. Serbest testosteron düzeyleri.

PKOS'lu kadınlarda, Total testosteron ($p<0,05$) (Şekil 3) kontrol olgularında anlamlı olarak daha yüksekti.



Şekil 3. Total testosteron düzeyleri.

Tablo 1. PKOS ve kontrol gruplarının demografik ve hormon bulguları.

Özellikler	Kontrol (n=18)	PKOS (n=14)	P	P
Yaş (yıl)	24,4 \pm 5,8	23,4 \pm 5,9	0,634	F.Y.
VKİ (kg/m ²)	21,9 \pm 1,4	22,4 \pm 3,4	0,574	F.Y.
Ferriman Gallwey Skoru	1,9\pm2,1	12,6\pm5,2	<0,001	<0,001
TSH (mIU/L)	1,5 \pm 0,9	1,8 \pm 0,8	0,334	F.Y.
Prolaktin (μ g/L)	15,5 \pm 7,3	18,1 \pm 14,7	0,517	F.Y.
Kortizol (μg/dL)	12,0\pm4,1	19,7\pm11,5	0,013	<0,05
E ₂ (pg/mL)	70,3 \pm 61,3	72,6 \pm 20,9	0,894	F.Y.
DHEAS (ng/dL)	2191,5 \pm 1259,9	1836,4 \pm 1152,9	0,419	F.Y.
Androstenedion (ng/dL)	3,3 \pm 1,7	2,6 \pm 1,1	0,192	F.Y.
Total Testosteron (ng/dL)	61,2\pm23,0	88,0\pm36,3	0,022	<0,05
Serbest Testosteron (pg/mL)	2,1\pm1,6	4,5\pm2,8	<0,001	<0,001
SHBG (nmol/L)	35,9 \pm 18,5	42,7 \pm 35,8	0,488	F.Y.

F.Y: Fark Yok

Başlangıç akımı ve kan basıncı PKOS'lu kadınlarda ve sağlıklı kontrollerde benzerdi. Başlangıç damar çapı (mm) PKOS'lu kadınlarla ($3,2\pm 0,3$) kontrol grubu ($3,1\pm 0,4$) arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,442$) (Şekil 4).

Akım aracılı dilatasyon PKOS'lu kadınlarda ($\%7,8\pm 5,4$) kontrol grubuna ($\%14,9\pm 7,9$) göre anlamlı olarak ($p<0,05$) daha düşüktü (Şekil 5).

PKOS'lu kadınlardaki ($\%10,8\pm 4,2$) endotel bağımsız dilatasyon da kontrol olgularına ($\%20,3\pm 9,9$) göre belirgin olarak ($p<0,01$) daha düşüktü (Şekil 6).

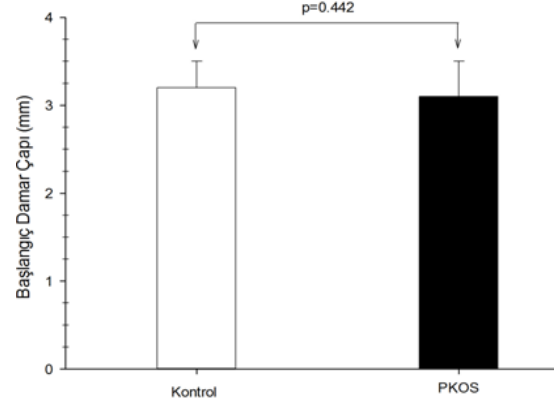
Tartışma

Endotelyumun damar fonksiyonundaki rolünün keşfedilmesinden sonra, insanlarda endotelial vazomotor fonksiyonun değerlendirilmesi için çeşitli testler geliştirilmiştir.²⁰ Bu testler için çeşitli invaziv yöntemler kullanılmaktaydı. Ateroskleroz için yüksek riskli bireylerde, sistemik arterlerin seri değerlendirilmesinde anjiyografik tekniklerin hem maliyet hem tekrarlanabilirlik hem de erken lezyonları tanımadaki hassasiyeti açısından kullanılması uygun olmamaktadır. Ayrıca, bunların büyük gruplara uygulanabilmesi ve sık tekrarlanabilmesi zordur. Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından endotel fonksiyonların değerlendirilmesinde noninvaziv bir yöntem tarif edildi.²¹ Bu teknik basitçe koroner arterlerde kullanılan yaklaşımın noninvaziv benzeri şeklinde, yüksek çözünürlükte yüzeyel ultrason kullanılarak endotel bağımlı ve endotel bağımsız uyarılara damar cevabının değerlendirilmesiydi. Bu teknikte brakial, radyal ve femoral arterler gibi büyük ve orta büyüklükteki yüzeyel damarlar kullanılmaktadır.

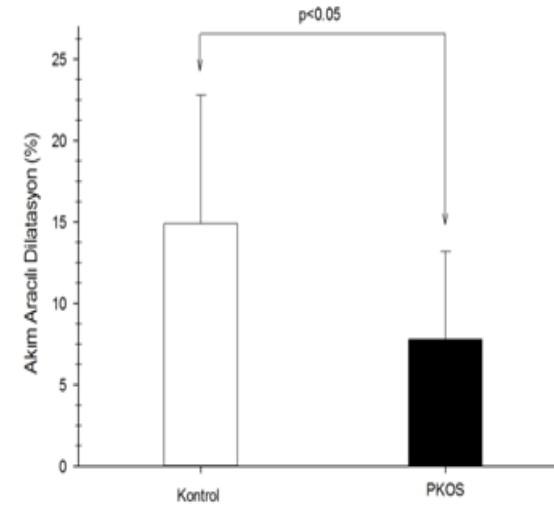
Önceleri, brakial arterde belirgin ateroskleroz gelişmediği yaygın inancından dolayı, aterosklerozun erken evrelerinin değerlendirilmesinde, bu damarın hedef damar olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmekteydi. Fakat Sorensen ve arkadaşlarının yaptıkları otopsi çalışmasında, brakial arterdeki aterosklerotik değişiklik prevalansının, koroner ve karotid dolaşımlardaki aterosklerotik değişikliklerle anlamlı şekilde uyumlu olduğu tespit edildi.²²

Koroner arterlerin endotel fonksiyonunun invaziv olarak değerlendirilmesi, asetilkolin ve nitroglicerine gibi vazodilatör maddelerin infüzyonuna vazodilatör cevabın anjiyografik olarak değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır.^{20,23} Noninvaziv yöntemde, koroner arterler brakial veya yüzeyel femoral arter ile yer değiştirmekte; endotel bağımlı vazodilatasyonu uyarmak için verilen vazodilatör maddeler yerine reaktif hiperemi uyarısı ve endotelden bağımsız vazodilatasyonu oluşturmak için intraarteriyel nitrat yerine de dilaltı nitroglicerine kullanılmaktadır.²¹ Bu teknik basittir ve önemli bir risk ve rahatsızlık oluşturmadan uygulanabilir.

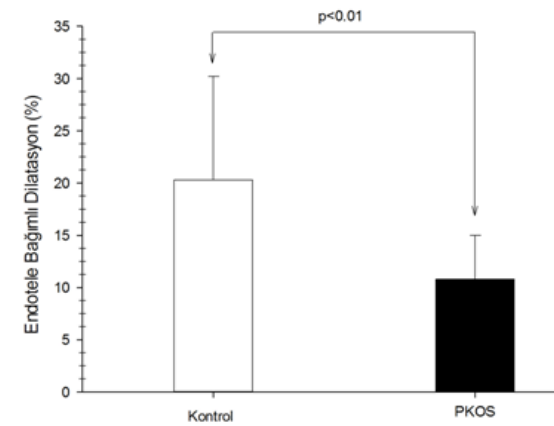
Endotelial vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bu noninvaziv yaklaşımın birçok avantajları olmasına rağmen, bazı zayıf yönlerinin de bilinmesi gerekmektedir. Hedef arterin en uygun görüntüsünü elde etmek zor



Şekil 4. Başlangıç damar çapları.



Şekil 5. Akım aracılı dilatasyonlar.



Şekil 6. Endotele bağımlı dilatasyonlar.

Polikistik Over Sendromunda, Brakiyal Arter'in Endotel Bağımlı ve Bağımsız Vazodilatasyonun Araştırılması

olabilmektedir. Transduser pozisyonu testin tüm evrelerinde sabit tutulmalıdır. Değerlendirme bir miktar güçtür ve yeterince deneyimli eleman gerektirmektedir. Test, bireylerde aterosklerozun derecesini belirlemede klinik olarak kullanılamaz. Bununla birlikte, yüksek riskli kişilerde erken hasarın geri dönüşümlü olup olmadığının belirlenmesi ve risk gruplarında erken arteriyel değişikliklerin tespitinde faydalıdır.²³

Vasküler tonus, birçok endojen vazoaktif madde tarafından kontrol edilmektedir ve bunlardan en birisi NO'dur.²⁴ Reaktif hiperemiye cevap olarak gözlenen akıma bağımlı gevşemeyi, sağlam endotelden salgılanan NO oluşturmaktadır.^{23,25,26} Spesifik NO inhibitörü L-NMMA, reaktif hiperemiye cevap olarak gözlenen vazodilatasyonun en az %70'ini ortadan kaldırmaktadır. Aspirin akım bağımlı gevşemeyi etkilememektedir.²⁶ Endotelden salınan hiperpolarizan faktör gibi, non-nitrik oksid mediatörlerde akım bağımlı gevşemeye katkıda bulunabilmektedir.^{23,24} Androjenler, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon endotel fonksiyonunu etkileyebilir.^{4,23,27-30}

Literatürle uyumlu olarak, PKOS'lu olgularımızın toplam ve LDL kolesterol düzeyleri VKİ eşleştirilmiş kontrol kadınlarda gözlenenle benzerdir.³¹

Yine yayınların çoğu ile uyumlu olarak, istirahat kan basıncının PKOS'lu kadınlarda VKİ ve yaşla eşleştirilmiş kontrol olgularından daha yüksek olmadığı saptandı.^{2,20} PKOS'lu kadınların total testosteron ve ST seviyeleri kontrol olgularına göre yükseklik sergiledi. Yukarıda da belirtildiği gibi ST düzeyleri PKOS için seçim kriterlerinin bir parçasıydı.

VKİ'nin ST ile birlikte maksimal endotel bağımlı vazodilatasyonda endotel fonksiyonunun güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obezite, kadınlarda hormonal durumdan bağımsız olarak endotel fonksiyonu üzerinde belirgin bir düzenleyici etkiye sahiptir. Ayrıca, belirli bir ölçüdeki şişmanlıkta hiperandrojenizm endotel fonksiyonları üzerine ek bir olumsuz etkiye sahiptir.²⁴ Çalışma gruplarımızın VKİ ve yaş açısından homojenizasyonu bize sağlıklı değerlendirme şansı tanımaktadır.

Erkeklerde androjen yoksunluğunun endotel bağımlı vazodilatasyon artışıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir.²⁸ Yine ters olarak, östrojen takviyesinin erkeklerde endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirmede başarısız olduğu ancak kadınlarda başarılı olduğu gösterilmiştir.^{32,33} Bu nedenle, androjenlerin zararlı etkisinden östrojenlerin basit yararlı etkilerinin sağlıklı bireylerdeki makrovasküler hastalık riskinde gözlenen cinsiyet farkına katkıda bulunabileceği daha akla yatkın görünmektedir.

PKOS'lu kadınlarda, androjen düzeyleri endotel disfonksiyonunun ana katkı sağlayıcısı ve bu kadınlardaki makrovasküler hastalığın önemli bir

potansiyel mekanizması gibi görünmektedir. Bu endotel disfonksiyonunun yüksek androjen düzeyleri ile çok güçlü olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Endotelin merkezi vazoprotektif rolü göz önüne alındığında bu bulgular, PKOS'lu kadınlarda makrovasküler hastalık riskindeki şüpheli artışı en azından kısmen açıklayabilir.^{2,21,25}

Bu çalışmanın sonuçları, PKOS'lu kadınlarda endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon bozukluğu olduğunu ve bunun noninvaziv yöntemlerle belirlenebileceğini göstermektedir. Bu veriler PKOS'lu kadınlarda endotel fonksiyonların değerlendirilmesinin klinik beklentilere faydalı (kardioprotektif) olacağı hipotezini de desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16 (1): 23-30. DOI: [10.1016/S0165-6147\(00\)88969-5](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)88969-5)
2. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103(10): 1410-5.
3. Baron AD, Steinberg HO. Endothelial function, insulin sensitivity, and hypertension. *Circulation* 1997; 96 (3): 725-6.
4. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97(11): 2601-10. DOI: [10.1172/JCI118709](https://doi.org/10.1172/JCI118709)
5. Laakso M, Edelman SV, Olefsky JM, Brechtel G, Wallace P, Baron AD. Kinetics of in vivo muscle insulin mediated glucose uptake in human obesity. *Diabetes* 1990; 39(8): 965-74. DOI: [10.2337/diabetes.39.8.965](https://doi.org/10.2337/diabetes.39.8.965)
6. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 2000; 101(17): 2040-6.
7. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow up of the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111(2): 383-90. DOI: [10.1016/0002-8703\(86\)90155-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90155-9)
8. Kallen AN, Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23(4): 258-67. DOI: [10.1097/GCO.0b013e3283488a21](https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283488a21)
9. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 936-41.
10. Wilcox JG, Hwang J, Hodis HN, Sevanian A, Stanczyk FZ, Lobo RA. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 57-62. DOI: [10.1016/S0015-0282\(97\)81856-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81856-0)
11. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frölich M, Klufft C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40(7): 843-9. DOI: [10.1007/s001250050758](https://doi.org/10.1007/s001250050758)

12. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(11): 1288-99. DOI: [10.1001/jama.295.11.1288](https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288)
13. Percheron C, Colette C, Mariano-Goulart D, et al. Relationship between insulin sensitivity, obesity, body fat distribution and b-endorphinaemia in obese women. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 1998; 22(2): 143-8. DOI: [10.1038/sj.ijo.0800556](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800556)
14. Jones AE. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome. *Nurs Times* 2005; 101(3): 40-3.
15. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Robinson S, Franks S. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1-6): 529-31.
16. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 899-906. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2007.04.043](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.043)
17. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54(2): 255-9.
18. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126(1): 32-5.
19. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5): 1235-41. DOI: [10.1016/0735-1097\(95\)00327-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00327-4)
20. Talbott E, Guzik D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(7): 821-6. DOI: [10.1161/01.ATV.15.7.821](https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.7.821)
21. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-5. DOI: [10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F)
22. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2): 318-22. DOI: [10.1016/S0735-1097\(96\)00474-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00474-3)
23. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92(12): 3431-5.
24. Palmer RMJ, Ferrige AJ, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(6122): 524-6. DOI: [10.1038/327524a0](https://doi.org/10.1038/327524a0)
25. Pasquali R, Casimirri F, Vincennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12(Suppl 1): 82-7.
26. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22(4): 847-57. DOI: [10.1097/00004872-200404000-00029](https://doi.org/10.1097/00004872-200404000-00029)
27. Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermajer DS. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(10): 2004-9. DOI: [10.1161/01.ATV.17.10.2004](https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.10.2004)
28. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90(4): 1248-53. DOI: [10.1172/JCI115987](https://doi.org/10.1172/JCI115987)
29. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow-mediated vasodilation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(5): 477-84. DOI: [10.1038/sj.ijo.0800620](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800620)
30. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effects of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on independent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87(5): 1475-81.
31. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(1): 119-31. DOI: [10.1111/j.1365-2265.1990.tb00472.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb00472.x)
32. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Gender differences in improvement of endothelial-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(4): 914-9. DOI: [10.1016/S0735-1097\(97\)00234-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00234-9)
33. Webb CM, Ghatei MA, McNeill JG, Collins P. 17beta-estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(14): 1617-22.

Bu makaleye atıf yapmak için: Baykara M, Gökçe C. Polikistik Over Sendromunda, Brakiyal Arter'in Endotel Bağımlı ve Bağımsız Vazodilatasyonun Araştırılması. *JIUMF* 2012; 19(2): 82-7. DOI: [10.7247/jiumf.19.2.4](https://doi.org/10.7247/jiumf.19.2.4)