

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Vücut Kitle İndeksine Göre Değerlendirilmesi

EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ACCORDING TO THE BODY MASS INDEX

Dr. Devrim ERTUNÇ,^a Dr. Ekrem TOK,^a Dr. Gürkan YAZICI,^a
Dr. Sıtkı GÜLHAN,^b Dr. Atıl AKTAŞ,^a Dr. Meral ABAN,^a Dr. Saffet DİLEK^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bRadyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Amaç: Polikistik over sendromunda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, polikistik over sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 60 polikistik over sendromlu hasta ve yaş açısından eşleştirilmiş 45 düzenli adet gören ve herhangi bir endokrinopatisi olmayan kadın çalışmaya dahil edildi. Vücut kitle indeksi 28 kg/m² ve üzerinde olan hastalar obes kabul edildi. Bu hastalarda seks hormon düzeyleri ve kemik mineral yoğunlukları değerlendirildi.

Bulgular: Zayıf ve obes polikistik over sendromu olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğu normal kadınlardan farklı değildi. Polikistik over sendromlu hastalarda serum testosteron ve seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu, serum testosteron düzeyi ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasında bir korelasyon saptandı.

Sonuç: Amenorenin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkisi olduğu kabul edilmektedir. Polikistik over sendromunda gözlenen hiperandrojenizm ve seks hormon bağlayıcı globülin düzeyi düşüklüğüne bağlı biyolojik aktif seks steroidi konsantrasyonundaki artış kemik kitlesini koruyucu faktörler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, obesite, kemik mineral yoğunluğu

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:200-204

Abstract

Objective: Contradictory results have been reported in studies regarding bone mineral density in polycystic ovary syndrome. In this study, we aimed to investigate the relationship between bone mineral density and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome.

Material and Method: Sixty women with polycystic ovary syndrome and 45 age-matched controls without any endocrinopathy were included in the study. The patients with a body mass index 28 kg/m² and over were regarded to be obese. Sex hormone levels and bone mineral densities were evaluated in these patients.

Results: There was no difference in bone mineral density of women with polycystic ovary syndrome, either obese or lean, compared with normal women. Serum testosterone and sex hormone binding globulin levels were correlated with bone mineral density of lumbar vertebrae, serum testosterone levels were correlated with bone mineral density of femoral neck in patients with polycystic ovary syndrome.

Conclusion: It has been accepted that amenorrhea has deleterious effect on bone mineral density. Hyperandrogenism and increased biologically active sex hormone levels due to low sex hormone binding globulin levels may be protective factors for bone mass in women with polycystic ovary syndrome.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, obesity, bone mineral density

Polikistik over sendromu, yaklaşık %5 insidans ile üreme çağındaki kadınlarda en sık gözlenen endokrin bozukluktur.¹ Bu sendromun en belirgin özelliği, hastalarda

oligo/amenore ile birlikte hiperandrojenizm olmasıdır. Amenore, Dünya Sağlık Örgütü tarafından osteoporoz için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.² PKOS da uzun süreli amenore ile karakterli bir endokrinopatidir. Bununla birlikte, PKOS'nun diğer bir özelliği androjenik steroid sentezinde artış olması ve yüksek serum östrojen düzeyleridir ki, her iki durumun da kemik üzerine pozitif bir etkisi vardır.

Bazı çalışmalarda, PKOS hastalarında, normal kadınlarla karşılaştırıldığında, kemik mineral yo-

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Devrim ERTUNÇ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MERSİN
devrimertunc@mersin.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

ğunluğunda (KMY) bir artış belirtilirken,³ bir kısmında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir.⁴ Teorik olarak, obes PKOS hastaları, uzun süreli amenorenin KMY üzerindeki olumsuz etkisinden mekanik gerilimin kemik yoğunluğunu artırıcı özelliği ve yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatisasyonları sayesinde kurtulabilirler.⁵ Ancak zayıf PKOS hastalarında da, böyle bir koruyucu faktör olmamasına rağmen, KMY'nun normal kadınlardan farklı olmadığı gözlenmiştir.⁶

Bu konuda yapılmış çalışmalar olmasına rağmen, zayıf ve obes PKOS hastalarında KMY birlikte karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada obes ve zayıf PKOS hastaları ile normal kadınların KMY'lerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, Ocak 2004 ile Eylül 2004 arasında başvuran 60 PKOS hasta ile yaş ile eşleştirilmiş 45 herhangi bir endokrinopatisi olmayan kadın dahil edildi. PKOS tanısında kullanılan kriterler şunlardı;¹ Ultrasonografide polikistik over görünümü (bir overde 3–8 mm arası 8 subkapsüler folikül varlığı ve artmış stromal kalınlık),² Oligomenore veya amenore,³ Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve⁴ Tiroid, adrenal ve hipofizer patolojilerin ekarte edilmesi. Çalışmaya alınan kadınlardan hiçbirinin son iki ay içinde oral kontraseptif veya kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı öyküsü veya kemik metabolizmasını etkileyecek hepatik, renal ve kemik hastalığı yoktu. Çalışma protokolü, üniversitemizin etik komitesi tarafından onaylandı ve katılan her kadın, çalışma konusunda bilgilendirildi.

Kadınların günlük aktiviteleri normal sınırlar içindeydi ve herhangi bir düzenli egzersiz programına katılmamaktaydılar. Diyet özellikleri açısından da birbirlerine benzerlik göstermekteydi. Kilogram cinsinden ağırlıkları, santimetre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. PKOS hastalarının VKİ, 28 ve üzerinde olanlar obes, altında olanlar ise zayıf olarak değerlendirildi. Bel çevresinin, kalça çevresine bölünmesiyle bel/kalça oranları (B/K) hesaplandı.

Kendiliğinden adet görmüş kadınlarda kanamanın ilk 7 günü, uzun süreli amenoresi olan ka-

dınlarda ise progesteron çekilme kanamasının 7.gününde serum total testosteron (T), androstenedion (AS), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17β-östradiol (E2), folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) düzeylerini ölçmek için kan alındı. T ölçümü denge diyaliz yöntemi ve DHEAS, E2 ve AS ölçümleri RIA ile yapıldı. Lomber vertebra (L2–4) ve sol femur boyunu KMY, dual-enerji X-Ray absorptiometri ile (Hologic QDR2000, Waltham, MA) ölçüldü ve değerler g/cm² olarak kaydedildi. İki standart fantom arasındaki katsayı varyasyonu %0.42 idi.

İstatistiksel analiz SPSS v12.0 ile yapıldı. Hastaların bazal özellikleri one-way ANOVA ve yaş, VKİ ve B/K oranına göre düzeltilmiş verileri univariate analysis of covariance (ANCOVA) ile değerlendirildi. PKOS hastalarında yaş, VKİ, B/K oranı ve sex steroidleri ile KMY etkileşimleri Pearson ilgileşim testi ile araştırıldı. P değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1'de hastaların genel özellikleri karşılaştırılmaktadır. PKOS hastaları ile kontrol grubu arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmezken, obes PKOS grubunda B/K oranının zayıf PKOS hastalarına göre daha fazla olduğu izlendi (p= 0.03). Kontrol grubundaki kadınların ortalama B/K oranı, zayıf ve obes PKOS hastaları ile benzerdi (p> 0.05). Kontrol grubundaki ortalama serum FSH, LH, E2, T, AS ve DHEAS konsantrasyonları, zayıf ve obes PKOS hastalarında karşılaştırılabilir düzeydeydi (p> 0.05). Ancak PKOS hastalarının ortalama serum FSH düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı ölçüde düşük, serum LH, E2, T, AS ve DHEAS konsantrasyonları ise anlamlı ölçüde yüksekti (p< 0.001). Zayıf PKOS hastaları ve kontrol grubu ortalama serum SHBG düzeyi farklı değilken, obes PKOS hastalarının ortalama SHBG düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (p< 0.001). Zayıf PKOS hastalarının ortalama SHBG düzeyi, obes PKOS hastalarından daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı bir farka ulaşamadı (p> 0.05).

Tablo 1. Grupların bazal özelliklerinin karşılaştırılması (Ortalama \pm standart deviasyon).*

	Kontrol (n=45)	Zayıf PKOS (n=36)	Obes PKOS (n=24)
Yaş (yıl)	23.89 \pm 3.97	23.39 \pm 3.06	24.21 \pm 5.03
B/K oranı	0.78 \pm 0.06	0.75 \pm 0.05	0.82 \pm 0.07 †
FSH (mIU/ml)	5.74 \pm 0.66	5.33 \pm 1.57 ‡	4.58 \pm 1.34 ‡
LH (mIU/ml)	4.34 \pm 1.51	8.48 \pm 3.91 ‡	6.38 \pm 3.97 ‡
17 β -Östradiol (pg/ml)	28.02 \pm 7.28	37.22 \pm 14.08 ‡	32.42 \pm 10.38
Testosteron (ng/ml)	0.48 \pm 0.19	0.87 \pm 0.25 ‡	0.93 \pm 0.25 ‡
Androstenedion (ng/ml)	2.72 \pm 1.14	4.73 \pm 1.40 ‡	5.44 \pm 1.65 ‡
DHEAS (ng/ml)	203.65 \pm 80.51	328.36 \pm 112.92 †	316.79 \pm 129.02 ‡
SHBG (nmol/l)	68.26 \pm 57.82	55.45 \pm 31.31	28.87 \pm 19.32 ‡
KMY (g/cm ²)			
Lumbar vertebra	1.09 \pm 0.03	1.08 \pm 0.12	1.11 \pm 0.17
Femur boynu	0.94 \pm 0.01	0.96 \pm 0.04	0.96 \pm 0.01

* İstatistiksel anlamlı farklılıklar işaretlendi, one-way ANOVA,

† p<0.05 vs zayıf PKOS,

‡ p<0.001 vs kontrol.

Her üç grup arasında, hem lumbar vertebra hem de femur boynu KMY farklılık göstermemekteydi (p> 0.05, Tablo 1). Yaş, vücut kitle indeksi ve B/K oranına göre KMY ölçümleri düzeltildiğinde bile üç grup arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farka ulaşamadı (p> 0.05, Tablo 2).

Lumbar vertebrada KMY ile serum T ve SHBG düzeyleri, femur boynunda ise sadece T ile KMY arasında bir korelasyon saptandı (p< 0.05, Tablo 3). Diğer androjenler, E2, B/K oranı ve VKİ ile KMY arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon yoktu.

Tartışma

Bu çalışmada; PKOS hastalarında lumbar vertebra ve femur boynu KMY'nun, zayıf veya obes olmasına bakılmaksızın, normal kadınlardan farklı olmadığını bulduk. PKOS hastaları ile kontrol grubu arasında KMY açısından herhangi bir farkın gözlenmemesi, PKOS'ndaki hormonal ortamın, uzun süreli amenorenin etkisine karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca PKOS hastalarında lumbar vertebra KMY, serum SHBG ve T düzeyleri ile korelasyon göstermekteydi. Femur boynunda ise KMY sadece testosteron düzeyi ile korale idi.

Androjenlerin over ve ekstraplandüler dokularda östrojenlere çevrilmesi ve östrojenin hedef dokulardaki östrojen reseptörlerine bağlanması,

androjenlerin kemik metabolizması üzerindeki primer etki mekanizmasıdır.⁷ Aynı zamanda hem erkek hem de kadın hastaların kemik dokusunda, androjenleri östrojenlere aromatize etme kapasitesine sahip osteoblast benzeri hücrelerin gözlendiği bildirilmiştir.⁸ Bununla birlikte, androjenler, cinsiyete bakılmaksızın osteoblastlar üzerinde bulunan androjen reseptörleri aracılığıyla da direkt etki gösterebilirler.⁹

Good ve ark.⁶ tarafından zayıf PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada androjenlerin, vücut kompozisyonunda değişikliğe neden olarak kemik yoğunluğunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, PKOS hastalarının, normal kontrollerle karşılaştırıldığında sol kol, sağ kol ve sol kotalarda daha yüksek KMY'na sahip olduklarını ancak total vücut KMY'nun iki grup arasında bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Ayrıca üst vücut kemik kitlesinin, total ve serbest testosteron düzeyi ile korale olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, zayıf PKOS hastaları ile kontroller arasında lumbar vertebra ve femur boynu KMY açısından anlamlı bir fark saptanamadı. Ayrıca, bu çalışmayla uyumlu olarak, total testosteron düzeyi hem lumbar hem de femur boynu KMY ile pozitif bir korelasyon göstermekteydi. Bu bulgular, zayıf PKOS hastalarında, PKOS'nun kemik üzerinde koruyucu etkisi olduğunu destekler niteliktedir. Testosteronun KMY ile pozitif korelasyon göster-

Tablo 2. Yaş, vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranına göre düzeltilmiş kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılması (Ort. \pm standart hata).

	Kontrol (n= 45)	Zayıf PKOS (n= 36)	Obes PKOS (n= 24)
KMY (g/cm ²)			
Lumbar vertebra *	1.09 \pm 0.01	1.09 \pm 0.02	1.10 \pm 0.02
Femur boynu *	0.95 \pm 0.01	0.96 \pm 0.01	0.95 \pm 0.02

* Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$, ANCOVA).

Tablo 3. Polikistik over sendromlu hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile değişkenler arasındaki Pearson ilgileşim katsayısı (r).*

	Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p
L2-4 vertebra KMY	SHBG	- 0.482	0.03
	Total testosteron	0.423	0.03
Femur boynu KMY	Total testosteron	0.580	0.02

* Sadece istatistiksel anlamlı ilgileşimler verildi.

mesi de koruyucu etkinin muhtemelen androjen aracılı olduğunu düşündürmektedir.

Adami ve ark.,¹⁰ 17-33 yaşları arasında PKOS, idiopatik hirsütizm ve hipotalamik amenoreesi olan kadını değerlendirmiş ve hipotalamik amenoreesi total testosteron ve östradiol düzeylerinin ve tüm vücut KMY'nun diğer gruplara göre düşük olduğunu gözlemişlerdir. PKOS hastalarında ise vertebra ve femur boynu KMY'nun sağlıklı kadınlar ile benzer olduğunu ve bu bölgelerdeki KMY'nun androstenedion ve bizim çalışmamızda olduğu gibi total testosteron ile korale olduğunu bulmuşlardır. Douchi ve ark., serum testosteron düzeyinin yanında VKİ'nin de KMY'nu belirlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Ülkemizden yapılan yeni bir çalışmada ise serum testosteron düzeyinin yanı sıra bu hastalarda sık gözlenen insülin direncinin de önemi üzerinde durulmuş ve insülin direncinin KMY üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu iddia edilmiştir.¹²

DiCarlo ve ark.,⁵ PKOS ve diğer nedenlerden dolayı amenoreesi olan 266 kadında lumbar vertebra KMY'nu karşılaştırmış ve PKOS'na bağlı amenoreesi olan kadınlarda KMY'nu, diğer nedenlere bağlı amenoreesi olanlardan daha yüksek bulmuştur. Bu çalışmada elde edilen diğer bir ilginç

sonuç ise başka nedenlere bağlı amenoreesi olan kadınlarda ultrasonografik polikistik over görüntüsüne sahip olanların daha yüksek KMY'na sahip olmasıdır. Prezejl ve ark.,¹³ 9 hiperandrojenik amenoreik ve 30 hiperandrojenik normal adet gören kadını değerlendirmişler ve düzenli adet gören hiperandrojenik kadınlarda KMY'nun daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Ancak bu çalışmada ultrasonografik over görüntüsü dikkate alınmamıştır.

PKOS ve KMY arasındaki ilişkiyi araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak SHBG düzeyi ile lumbar vertebra KMY arasında negatif bir korelasyon saptandı. Dolaşımdaki SHBG konsantrasyonu, testosteron ve diğer seks hormonlarının bağlanmamış düzeyini etkileyerek KMY üzerinde etkili olabilir. SHBG, en yüksek düzeyde dihidrotestosteron ve daha az olmak üzere testosteron ve östradiole yüksek afinite ile bağlanır. Steinberg ve ark., 292 sağlıklı pre- ve perimenopozal kadında KMY ile SHBG düzeyi arasında ters bir korelasyon saptamışlardır.¹⁴ Hatta yaşla düzeltildikten sonra bile SHBG düzeyi, vücudun bütün bölgelerinde KMY'nu belirleyen en önemli faktör olarak kaldığını gözlemişlerdir. Benzer şekilde, sağlıklı premenopozal kadınların ince-

lendiği bir araştırmada SHBG ile vertebra ve femur boynu KMY arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştur.¹⁵ Çalışmamızda da, özellikle obes PKOS hastalarındaki SHBG düzeyi düşüklüğü, biyolojik aktif testosteron düzeyini artırarak KMY üzerinde etkili olabilir.

Sonuç olarak, PKOS hastaları, VKİ'lerine bakılmaksızın osteoporoz için bir risk taşıyor gibi gözükmemektedir. Bu hasta grubunda gözlenen hiperandrojenizm ve SHBG düzeyi düşüklüğüne bağlı biyolojik aktif seks steroidi konsantrasyonundaki artış, KMY'nu koruyucu faktörler olabilir.

KAYNAKLAR

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078–82.
2. WHO (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843; World Health Organization, Geneva.
3. Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821–5.
4. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:516–9.
5. Di Carlo C, Shoham Z, MacDougall J, Patel A, Hall ML, Jacobs HS. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992;57:314–9.
6. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Demers LM, Legro RS. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:21–5.
7. Anderson JJB, Rodano PA. Peak bone mass development in females: can young adult women improve their peak bone mass? *J Am Col Nutr* 1996;15:570–4.
8. Nawata H, Tanaka S, Tanaka S, Takayanagi R, Sakai Y, Yanase T, Ikuyama S, Haji M. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:165–74.
9. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:854–7.
10. Adami S, Zamberlan N, Castello R, Tosi F, Gatti D, Moghetti P. Effect of hyperandrogenism on menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:169–73.
11. Douchi T, Oki T, Yamasaki H, Kuwahata R, Nakae M, Nagata Y. Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:445–9.
12. Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:200–5.
13. Prezelj J, Kocijancic A. Bone mineral density in hyperandrogenic amenorrhea. *Calcif Tissue Int* 1993;52:422–4.
14. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG, Miller DT, Sgoutas DS, Coralli CH, Phillips DL, Rogers TN, Clark RV. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:533–9.
15. Dhuper S, Warren M, Brooks-Gunn J, Fox R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;7:1083–8.