.

Polikistik Over ve Kalp Hastalıkları

Dr. Aytül Belgi Yıldırım

Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık
Dr. Aytül Belgi Yıldırım
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin hastalıklardan biridir (1,2). Rotterdam kriterlerine göre; ovulasyon bozukluğu, hiperandrojenizm ve polikistik over olarak tanımlanan PKOS'un, tanı kriterlerine (Tablo 1) ve çalışılan popülasyona bağlı olarak prevalansı %4 ile %21 arasında değişmektedir (3,4). PKOS'un klinik semptomları; akne, amenore veya oligomenore, hirsutizm, hiperinsülinemi, infertilite ve duygudurum bozukluklarıdır (5).

Tablo 1: PKOS'ta Tanı Kriterleri

Klinisyenler sıklıkla PKOS'la ilişkili spesifik semptomların giderilmesi ile uğraşmaktadır. Sendromun metabolik etkileri gözden kaçabilmekte ve PKOS bulgularında farklılıklar nedeniyle mücadele zorlaşmaktadır. PKOS'lu kadınlar genellikle genç (menopoz öncesi) olduklarından, PKOS'taki yönetimin çoğu, diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi PKOS'un neden olduğu uzun vadeli risklere değil, yumurtlama disfonksiyonu ve infertilite gibi mevcut semptomlara yönelik olmaktadır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişikliği gibi koruyucu stratejilerin uygulanmasında gecikmeler söz konusu olabilmektedir. PKOS'un kesin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte genetik temelli, çok faktörlü bir durum olarak kabul edilmektedir (6). PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında prevalansı, genel popülasyona kıyasla (%4-6) daha yüksek bulunmuştur (%20-40) (7).

İnsülin direnci tanı kriterlerinin parçası olmamakla birlikte (Tablo 1), obez olan PKOS'lu kadınların %95'inde ve PKOS'lu zayıf kadınların %75'inde görülmektedir (8). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı PKOS'lu kadınlarda KVH riskini artırmaktadır (5). PKOS'ta KVH riskini araştıran çalışmalarda çelişkili bulgular izlenmiştir. Bazı çalışmalar ve meta-analizler, PKOS'lu kadınlarda, koroner kalp hastalığı (KKH) ve inme riskinde sağlıklı kadınlara kıyasla artış olduğunu ortaya koymuştur (1,9-11). Bazı çalışmalar, bu ilişkinin vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olduğunu göstermiş olsa da (1)], diğer çalışmalar bu riskin geleneksel KVH risk faktörleri ile açıklanabileceğini ve PKOS'un yarattığı mutlak riskin düşük olduğunu ileri sürmüştür (12).

PKOS'un bazı alt tiplerinde, KVH riskinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (12). Özellikle klasik fenotiplere sahip hastalarda üreme çağında obezite, bozulmuş glikoz toleransı (IGT), Tip 2 DM, hipertansiyon (HT), dislipidemi, metabolik sendrom (MS) daha fazla izlenmektedir (Şekil 1). Bununla birlikte, PKOS'lu kadınlarda, postmenopozal dönemde morbidite ve mortalitede, eşlik edebilen kardiyometabolik anormalliklerden bağımsız olarak, risk artışı olup olmadığı hala tartışmalıdır. Tanımlanmış PKOS fenotipleri ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran, erken üreme döneminden geç postmenopozal döneme kadar kapsamlı izlemin yapıldığı prospektif kohort çalışmaları bu konuya açıklık kazandıracaktır.

Şekil; PKOS'un farklı fenotiplerinin sınıflandırılması: A-B fenotiplerinde C-D fenotiplerinden daha fazla olan metabolik risk konusunda fikir birliği bulunmakla birlikte, fenotipler ile oksidatif stres (OS) parametreleri ve/veya düşük dereceli inflamasyon indeksleri (LGI) arasında net bir ilişki tanımlanmamıştır (?).

Bu derleme, PKOS ve KVH risk faktörleri hakkında güncel bilgileri ortaya koymakta ve klinisyenlerin PKOS'lu kadınlarda KVH risk faktörlerini uygun şekilde yönetmelerine yardımcı olacak önerileri özetlemektedir. Ayrıca PKOS ve KVH ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları gözden geçirilmektedir.

PKOS ve KVH Risk Faktörleri

Dislipidemi

PKOS'lu kadınlar arasında en sık görülen lipid anormallikleri, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğüdür (13). Bu lipid anormallikleri insülin direnci ile ilişkilidir ve miyokard infarktüsü (MI) gibi KVH için belirleyicidir (13).
Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizmin kombine etkilerinin PKOS'lu kadınlarda dislipidemiye neden olduğu düşünülmektedir (14). PKOS'lu kadınlarda obezitenin dislipidemi ile ilişkisi; insülin direnci, VLD'nin aşırı üretimi, anormal lipoprotein lipaz aracılı lipoliz ve PI3KR1 geninin aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği insülin sinyal yolunda defekt ile açıklanmaktadır (14). İnsülin direnci, apoB içeren VLDL'nin aşırı hepatik üretimi ile hipertrigliseridemiye neden olur (14).

Testosteron, PKOS'lu kadınlarda androjen reseptör aracılı insülin direncine ve HDL'nin katabolizmasından sorumlu genlerin *upregülasyonuna* neden olur (14). Bir çalışmada, androjen antagonisti flutamid'in PKOS'lu kadınlarda lipid profiline olumlu etkisi saptanmıştır (15).

Glukoz İntoleransı, İnsülin Direnci ve Diyabet

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine neden olan temel mekanizma, insülin sinyalizasyonunda bağlanma sonrası kusurlara neden olan serin fosforilasyonunda artıştır (16). İkinci neden, insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1'in tirozin fosforilasyonunda bozulmaya bağlı, adiposit, iskelet kası ve yumurtalıklarda metabolik yollarda meydana gelen değişikliklerdir (16). Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) riskinin artmasına yol açan insülin direncinin diğer mekanizmaları, deri altı adipositlerde azalmış *glucose transporter 4*(GLUT4), insülinin hepatik klirensinin azalması, mitokondriyal disfonksiyon ve *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinases* (MAPK-ERK) yolağında serin kinazların aktivasyonudur (16).

PKOS'lu kadınların yaklaşık %35'inde bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve %7,5-10'unda T2DM vardır (17). Tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabetli kadınlarda PKOS prevalansı da artmaktadır (5). PKOS'lu kadınlarda obezite ile artan T2DM insidansında önemli bir artış olsa da yapılan çalışmalar, PKOS'un zayıf kadınlarda da diyabet riskini artırdığını göstermiştir; yaş T2DM riskinin artmasında etkili bulunmamıştır (18). Sonuç olarak, bu bulgular PKOS'lu kadınların, her 1-3 yılda bir, T2DM taraması ile yakın izlenmesi gerektiğini desteklemektedir (17).

Hipertansiyon

Brezilya'da PKOS'lu 233 kadın ve 70 kontrol grubu üzerinde yapılan kesitsel çalışmada, PKOS grubunda hipertansiyon (HT) prevalansı daha yüksek bulmuştur. 2017 ACC/AHA HT kılavuzu kriterine göre (≥130/80), PKOS'lu kadınlarda HT prevalansı % 65 (ortalama yaş 25-26.5), kontrol grubunda %41 (ortalama yaş 29) bulunmuştur (19). Avustralya'da yapılan bir çalışma, PKOS'da HT'un VKİ'den bağımsız olduğunu ve kardiyometabolik anormalliklerin kilodan bağımsız olabileceğini ileri sürmüştür (20). PKOS'a, HT mekanizmasında renin-anjiyotensin sistem aktivasyonuna bağlı gelişen hiperaldosteronizm rol oynar (21). Önceki çalışmalar, PKOS'lu kadınların normal sınırlar içinde olmakla birlikte, yaş ve VKİ ile eşleşen kontrollerden daha yüksek aldosteron seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir (21). Ek olarak, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi, otonom sinir sisteminde dengesizlik, renal sodyum emiliminde artış ve nitrik oksit üretiminde azalmaya neden olarak HT gelişimine katkı sağlar.

Aşırı kilo/Obezite

Kilo anormallikleri PKOS'lu kadınlar arasında yaygın olarak izlenir. Aşırı kilo (VKİ: 25-29.9 kg/m2) ve obezite (VKİ ≥ 30 kg/m2) prevalansı oldukça yüksektir (%80) (22). 35 çalışmayı içeren yaklaşık 15.000 kadının dahil edildiği meta-analizde, PKOS'lu kadınlarda, aşırı kilo, obezite ve santral obezite prevalansı yüksek bulunmuştur (PKOS tanı kriterleri, yaş ve coğrafi bölgeden bağımsız olarak) (23). Yazarlar, Kafkas ırkında prevalansın Asya ırkına göre yüksek olduğunu saptamıştır. PKOS'ta üreme problemleri, psikolojik sorunlar ve metabolik bozukluklar obezite ile artmaktadır (24). Bununla birlikte, PKOS'lu obez olmayan kadınlar da benzer kardiyometabolik bozukluklar için risk taşımaktadır (25).

PKOS'lu kadınlarda obezite, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülineminin uyardığı over steroidogenezi ile açıklanabilir (22). Bu, karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin üretimini inhibe eder ve serbest androjen düzeylerinde yükselmeye neden olur (24). Androjenlere kronik maruziyet visseral yağ birikimine yol açarak santral obeziteye neden olur (21-22, 26).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS) birbiriyle ilişkili risk faktörleri kümesidir. İnsülin direncine bağlı, non-esterifiye yağ asit sekresyonunda ve TG sentezinde artış ile dislipidemi, endotel hasarı ve nitrik oksit biyoyararlanımında azalmaya bağlı HT, hiperinsülinemi ve pankreas beta hücresi tükenmesine bağlı hiperglisemi gelişir (27).

PKOS ve Subklinik KVH

PKOS'lu kadınlarda, klasik KVH risk faktörlerinin yokluğunda subklinik KVH belirteçlerinin prevalansı incelemiştir. Örneğin, PKOS'lu 30-45 yaş arası premenopozal kadınlarda (yaş ve VKİ bakımından benzer kontrol grubu ile karşılaştırılmış), koroner arter kalsiyum (CAC) prevalansı yüksek bulunmuştur (28). Başka bir çalışmada, PKOS'lu daha yaşlı kadınlarda (40-61 yaş) CAC prevalansı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır (29). Yaş ve VKİ ile düzeltme sonrası, CAC'nun belirleyici özelliği devam etmektedir (29,32). Bununla birlikte, farklı etnik özellikte premenopozal kadınların dahil edildiği başka bir çalışmada, CAC prevalansı farklı bulunmamıştır (30).

Karotis intima-media kalınlığı (KIMT) PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir. 19 çalışmanın meta-analizi, PKOS'lu kadınlarda ortalama KIMT'nin kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (31). PKOS'lu kadınlarda KIMT'daki artış, insülin, total kolesterol, LDL-C, TG, C-reaktif protein (CRP) ve serum interlökin-18, HDL-C seviyelerine ve abdominal obeziteye bağlanmıştır (32).

4.765 kadından oluşan 48 çalışmanın meta-analizinde, PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla serum CRP düzeyleri, 24 çalışmada serum homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur. Plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü, endotelin-1 (ET-1), asimetrik dimetilarjinin, ileri glikasyon son ürünleri de PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur (33). Bununla birlikte, meta-analizlere dahil edilen çalışmaların metodolojik farklılıkları, sonuçlar yorumlanırken dikkate alınmalıdır.

PKOS'lu 25 kadın ve benzer yaş ve VKİ'li 25 kontrol üzerinde yapılan çalışmada, brakiyal arter akım aracılı dilatasyon (FMD) ile endotel fonksiyonu değerlendirilmiştir (34,39). Ek olarak, ET-1, soluble intercellular adhesion molekülü -1 (sICAM-

1), soluble vascular cell adhesion molekülü-1 (svCAM-1) ve hs-CRP düzeyleri incelenmiştir (34). PKOS'lu kadınlarda endotel fonksiyon bozukluğu olduğu ve bunda inflamasyon ve endotel aktivasyon belirteçlerinin rolü olduğu gösterilmiştir (29,34). Endotel disfonksiyonun bir başka nedeni de insülin direncidir. İnsülin, endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak vazodilatör etki gösterir (34). İnsülin direnci, NO sentezinde ve salınımında azalmaya neden olur, ayrıca NO'nun salınımını takiben inaktivasyonu artırır (35). İnsülin direnci, vazokonstrüktif ajanların sentezini artırarak vasküler sertliğe ve insülinin vazodilatatör etkisinde azalmaya neden olur (35). Ek olarak, hiperinsülinemi, vasküler endotel ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde doğrudan hipertrofik etki gösterir ve insülin direnci ile birlikte ET-1 üretimini uyarır, böylece endotel disfonksiyonu daha da artar (34).

PKOS ve Klinik KVH riski

PKOS'un klinik KVH olay riskini bağımsız olarak artırıp artırmadığı konusunda çelişkili kanıtlar mevcuttur. Ortalama takip süresi 10-40 yıl olan, 36-71 yaş arası, 128.977 kadını içeren sekiz çalışmanın 2017 tarihli meta-analizinde PKOS inme için önemli risk artışına neden olmaktadır (10). Bununla birlikte, VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra risk azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ek olarak, 20-74 yaş grubunda, 7-40 takip yılı ile, 100.000'den fazla kadının (5 vaka kontrollü çalışma, 5 kohort çalışması) dahil edildiği meta-analizde, PKOS ve MI arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (9). PKOS'lu 309 kadın ve 343 kontrolden oluşan, ortalama takip süresi 23.7 (13.7) yıl olan başka bir kohortta, PKOS'lu kadınlar, kontrollere kıyasla daha kilolu olmalarına rağmen, kardiyovasküler sonuçlarda fark izlenmemiştir (36). Buna karşılık, Danimarka'da büyük bir ulusal kayıt çalışması (medyan yaşı 29, medyan 11 yıl takip) PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla KVH riskinde artış saptanmıştır. Ek olarak, 1997-2011 yılları arasında hastaneye yatırılan 2.566 Avustralyalı PKOS grubunda (popülasyon temelli retrospektif çalışma) kardiyovasküler olayların daha fazla olduğu bulunmuştur (42). 2011 yılında, beş çalışmanın meta-analizinde, PKOS'lu kadınlarda, KKH veya inme için 2 kat risk artışı saptanmış, VKİ ile düzeltme yapıldıktan sonra risk artışının devam ettiği gözlenmiştir (11). PKOS'lu kadınlarda, KVH riskinde çelişkili bulgular, yukarıda belirtilen meta-analizlere dahil edilen çalışma gruplarının yaşı (20-35 yaş) ve takip süresi (14 yıl olmakla birlikte bu süre bazı kadınlarda KVH gelişimi için yeterli olmayabilir) ile açıklanabilir (9-10).

PKOS'la ilgili ESHRE/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği kılavuzlarının geliştirilmesi için yapılan ve yalnızca daha kaliteli çalışmaların dahil edildiği meta-analizde, PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla MI, inme veya KAH riskinde artış bulunmamıştır (37-38). Başka bir meta-analiz, üreme çağındaki kadınlarda (ancak peri- veya postmenopozal kadınlarda değil) KVH riskinin arttığını doğrulamıştır (39). Bu, kardiyovasküler risk faktörlerinin zamanında değiştirilmesi, gecikmiş menopozdan kaynaklanan kardiyo-koruyucu etki veya diğer bilinmeyen (genetik) faktörlerle ilgili olabilir.

PKOS Takip ve Tedavi Önerileri

Avrupalı kardiyolog, jinekolog ve endokrinologların oluşturduğu uzlaşı raporu (40)(Tablo 2) ve PKOS'nun değerlendirilmesi ve yönetimi için uluslararası kanıta dayalı kılavuz klinisyenlere yol gösterici öneriler sunmaktadır (41) (Tablo 3).

Tablo 2: *Avrupalı kardiyolog, jinekolog ve endokrinologların oluşturduğu uzlaşı raporundan: PKOS için öneriler*

Kan basıncı ölçümü Oral glukoz tolerans testi Açlık lipid profili tüm PKOS 'lu kadınlarda yapılmalı Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli DM ve gebelikte hipertansif hastalık riski yüksek olduğu için gebelikte DM taraması yapılmalı

Tablo 3: *Polikistik over sendromunun değerlendirilmesi ve yönetimi için uluslararası kanıta dayalı kılavuzdan öneriler*

PKOS – KVH Risk Önerileri (Klinik uzlaşı önerileri)

1. Kilo takibi (her vizit, en azından 6-12 ayda bir)
2. Kilo, boy, bel çevresi, ideali BMI hesaplanmalı

BMI ve bel çevresi, WHO klavuzu
Asya ve yüksek riskli etnik gruplar **

1. PKOS; kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmalı ve KVH riski hesaplanmalı (örn: *ASCVD risk calculators*)
2. Risk faktörleri değerlendirmesinde; obezite, sigara, dislipidemi, HT; IGT; fizik aktivite (-) saptanırsa KVH riski yüksek kabul edilmeli
3. Kilo fazla ve obez PKOS; yaştan bağımsız olarak açlık lipid profili (LDL –K, HDL –K , TG) bakılmalı, takip sıklığı hiperlipemi varlığı ve KVH riskine göre belirlemeli
4. PKOS; KB kontrolü yıllık veya KVH riskine göre daha sık yapılmalı

Risk değerlendirmesinde sıklık etnik özellikler dikkate alınarak belirlenmeli
PKOS-Gestasyonel DM, IGT, Tip 2 DM (Klinik uzlaşı önerileri)

1. Yaştan bağımsız Gestasyonel DM, IGT, Tip 2 DM riski yüksek, obesiteden bağımsız, ancak obezite ile daha fazla

(5-fold in Asia, 4-fold in the Americas and 3-fold in Europe)

1. Glisemik durum başlanıçta belirlenmeli, 1-3 yılda bir takip

(DM risk faktörlerine göre)

1. OGTT , Açlık glikoz veya HBA1 c
2. OGTT , yüksek riskli PKOS ;

BMI > 25 kg/m2 ve Asians >23 kg/m2 ,
IFG- IGT, gestasyonel DM ,
Ailede DM, HT veya yüksek riskli etnik gruplar

1. 75 gm OGTT ;gebelik veya fertilite tedavisi öncesi

PKOS – Tedavi

1. Metformin **(PKOS 'da birçok ülkede off label)**

Erişkin PKOS ve BMI ≥ 25 kg/m2 (Kanıta dayalı öneri)
Adölesan PKOS; kilo, hormonal ve metabolik sorunların tedavisinde (Kanıta dayalı öneri)
Metabolik riski yüksek olanlarda yara daha fazla olabilir ; DM risk faktörleri , IGT , yüksek riskli etnik gruplarda

1. Anti-obezite ilaçları

DİĞER İLAÇLAR *
SGLT 2 i ; end (-) , ancak antiglisemik ve KV risk üzerine etkileri nedeniyle araştırmaya değe
GLP1-RA, end (-), ancak , ; kilo kaybı , antiglisemik ve KV risk üzerine etkileri nedeniyle araştırmaya değer

PKOS, VKİ'den bağımsız olarak KVH için önemli risk faktörü olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte, KVH riskini değerlendirirken PKOS fenotipi dikkate alınmalıdır (Tablo 1). PKOS'un klinik bulguları ve PKOS tanısında kullanılan kriterlerin farklı olması nedeniyle olgular heterojen özellik göstermektedir (42). Çalışmalar, klasik PKOS'lu kadınlarda (fenotip A & B) menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm, jeneralize ve abdominal obezite ve insülin direncinin daha belirgin olduğunu göstermektedir (fenotip C & D PKOS'lulara göre) (Tablo 1). Ayrıca, klasik PKOS'lu kadınlar T2DM ve KVH için daha ciddi risk faktörlerine sahiptir (43).

Ovulatuvar PKOS (fenotip C), daha düşük VKİ, daha düşük abdominal obezite prevalansı, daha düşük derecede hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi, daha düşük MetS prevalansı ve daha hafif dislipidemi formları ile ilişkilidir (43).

PKOS'lu kadınların yönetiminde, spesifik semptom ve bulgulara odaklanılmalı ve bireye özgü yaklaşım belirlenmelidir. Yakın zamanda yayınlanan uluslararası PKOS kılavuzu, PKOS'lu kadınlarda, KVH riskinin rutin olarak değerlendirilmesini önermektedir (44). Açlık kan şekeri veya HbA1c ilk vizitte bakılmalı, sonraki takip sıklığı diyabet risk faktörlerinin varlığına göre planlanmalıdır (44).

Obezite, IGT öyküsü, gestasyonel diyabet, ailede diyabet öyküsü veya HT gibi KVH risk faktörleri olan bireyler, oral glukoz testi ile taranmalıdır. Ayrıca lipid profili, kan basıncı ve kilo takibi yıllık olarak yapılmalıdır (25). KVH riski net tayin edilemeyen olgularda, risk değerlendirmesine yardımcı olmak için >40yaş kadınlarda CAC skoru değerlendirilebilir (ancak CAC genç kadınlarda daha az yardımcıdır) (45). Bu ek testler, PKOS'lu ileri yaş kadınlarda risk katmanlandırmasında faydalı olur. CAC skorunun >0 olması, subklinik ateroskleroz varlığını gösterir ve statin başlanması için destekleyici olur (45). Sağlıklı diyet, düzenli egzersiz ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri, PKOS'lu kadınlarda birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak kabul edilir (5,17). Çok sayıda çalışma, yaklaşık %5-10 kilo kaybı ve egzersizin metabolik risk faktörleri ve ovulasyon üzerinde yararlı etkilerini göstermektedir (2). Yaşam tarzı değişikliklerinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda, IGT'li PKOS'lu kadınlarda diyabet gelişimini önlemek için metformin önerilmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1):37.
2. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. Med Clin North Am 2015; 99(1):221–35.
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016; 2:16057.
4. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. Semin Reprod Med 2017; 35(3):271–81.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol 2013; 6:1–13.
6. Dapas M, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, Dunaif A, Hayes MG. Family-based quantitative trait meta-analysis implicates rare noncoding variants in DENND1A in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2019.
7. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol 2011; 7(4):219–31.
8. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Hum Reprod 2013; 28(3):777–84.

9. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Oncotarget 2016; 7(23):33715–21.
10. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. Gynecol Endocrinol 2017; 33(12):904–10.
11. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17(4):495–500.
12. Carmina E, Lobo RA. Is There Really Increased Cardiovascular Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome? J Women's Health (2002) 2018; 27(11):1385–8.
13. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertility Sterility 2011; 95(3):1073–9 e1-11.
14. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007; 18(7):280–5.
15. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(8):2699–705.
16. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. Metabolism 2018; 86:33–43.
17. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome–a position statement of the Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(12):4546–56.
18. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 2019; 42(4):560–7.
19. Marchesan LB, Spritzer PM. ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome. Fertility Sterility 2019; 111(3):579–87 e1.
20. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity. Am J Hypertens 2015; 28(7):847–51.
21. Cascella T, Palomba S, Tauchmanovà L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11):4395–400.
22. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. Obes Manag 2007; 3(2):69–73.
23. 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.
24. Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, Lee CY, Hsu CS, Hsu MI. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. Fertil Steril 2009; 92(6):1960–5.
25. Dokras A. Does body weight affect cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome? Fertil Steril. 2019; 111(1):56–7.
26. Rachon D, Teede H. Ovarian function and obesity–interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. Molec Cell Endocrinol 2010; 316(2):172–9.
27. [30] Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Obesity Rev 2019; 20(2):339–52.
28. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6):2562–8.
29. 32 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(11):5454–61.
30. .Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA, et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74(1):89–96.
31. [34] Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012; 18(2):112–26.
32. Saha S, Sarkar C, Biswas SC, Karim R. Correlation between serum lipid profile and carotid intima-media thickness in Polycystic Ovarian Syndrome. Indian J Clin Biochem 2008; 23(3):262–6.
33. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2011; 17(6):741–60.
34. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Clin Invest 2006; 36(10):691–7.
35. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(2):742–6.
36. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. Neth J Med 2012; 70(2):74–80.
37. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17:495–500.
38. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Oncotarget 2016; 7:33715–33721.
39. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol 2020; 36:12–23.
40. Maas AHEM, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. European Heart Journal 2021; 42, 967–84.
41. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS

Network.Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome Fertil Steril 2018; 110(3):364-79.
42. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, et al. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? Hum Reprod 2006; 21(12):3108–15.
43. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. Hum Reprod 2009;24(9):2286–92. O. Osibogun, O. Ogunmoroti and E.D. Michos / Trends in Cardiovascular Medicine 2020; 30:399–404
44. 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.
45. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019