

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KRONİK İNFLAMMASYON BELİRTEÇLERİ OLAN hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 VE sE-SELEKTİN DÜZEYLERİ**

**CHRONIC INFLAMMATION MARKERS hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 AND sE-SELECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**Deniz KANBER AÇAR\*, Pervin VURAL\*\*, Cemil AKGÜL\*\*\***

**ÖZET**

**Amaç:** Polikistik over sendromlu hastalar, kardiovasküler hastalık gelişimi için birçok risk faktörü taşırlar. Düşük derecede kronik inflammasyonun endotel disfonksiyonuna neden olarak kardiovasküler hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Biz de polikistik over sendromlu hastalarda bu sürecin belirteçlerinden olabileceğini düşündüğümüz hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin düzeylerini araştırdık.

**Materyal ve metod:** Rotterdam 2003 PKOS( polikistik over sendromu) tanı kriterleri kullanılarak PKOS tanısı konulan 40 hasta çalışma grubunu oluştururken 39 sağlıklı premenapozal kadının kontrol grubunu oluşturduğu toplam 79 olgu çalışmaya dahil edildi. İnsülin direncini hesaplamada açlık glukoz/insülin oranları ve HOMA indeksi kullanıldı. Plazma hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney –U ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

**Bulgular:** PKOS'lu hastaların %40'ında insülin direnci saptandı. PKOS'lu hastalarda total kolesterol ( $p<0,05$ ), VLDL ( $p<0,0001$ ) ve trigliserit ( $p<0,01$ ) düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış saptandı. LDL ve HDL konsantrasyonlarında ise kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı. hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-selektin seviyeleri açısından yapılan karşılaştırmada PKOS'lu kadınlarda plazma hs-CRP ( $p<0,001$ ), sICAM-1 ( $p<0,001$ ) ve sE-selektin ( $p<0,0001$ ) düzeyleri kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu saptandı, sVCAM konsantrasyonlarında ise bir fark bulunmadı.

Spearman korelasyon testi uygulandığında hs-CRP/sICAM-1 ( $r=0,251$ ;  $p<0,05$ ) ve sE-selektin/sICAM-1 ( $r=0,317$ ;  $p<0,05$ ) arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı.

**Sonuç:** PKOS'lu hastalarda endotel hasarına neden olarak kardiovasküler hastalık riskini arttıran düşük seviyede kronik inflammasyonun varlığı gösterilmiştir. Her ne kadar kardiovasküler mortalitenin PKOS'lu hastalarda artmış olduğu tam olarak gösterilememiş olsa da henüz prospektif randomize bir çalışma mevcut değildir.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1, sE-Selektin

**ABSTRACT**

**Objective:** Patients with polycystic ovary syndrome have many risk factors associated with development of cardiovascular disease development. Presence of low grade chronic inflammation has been indicated as a risk factor for cardiovascular disease. We investigated the levels of hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selektin as markers of chronic inflammation.

**Materials and methods:** 40 women with diagnosis of PCOS (Polycystic ovary syndrome) according to Rotterdam 2003 PCOS defining criteria and 39 premenapausal otherwise healthy women taken as a control group were included in the study. Insulin resistance was estimated by fasting glucose/insulin ratio and HOMA index. Plasma hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selektin levels were determined by sandwich ELISA method. Mann Whitney U and spearman's correlation tests were used statistics.

**Results:** Insulin resistance was detected in 40% of patients with polycystic ovary syndrome. When compared with control patients total cholesterol ( $p<0,05$ ), VLDL ( $p<0,0001$ ) and triglyceride ( $p<0,01$ ) were higher in patients with PCOS. There were no significant differences in the levels the LDL and HDL. The levels of hs-CRP ( $p<0,001$ ), sICAM-1 ( $p<0,001$ ) and sE-selectin ( $p<0,0001$ ) in patients with PCOS were higher than control group but there was no difference in sVCAM-1 levels between the groups. There was positive correlation according to Spearman's test between hs-CRP/sICAM-1 ( $r=0,251$ ;  $p<0,05$ ) and sE-selektin/sICAM-1 ( $r=0,317$ ;  $p<0,05$ ).

**Conclusion** In patients with PCOS the presence of chronic low grade inflammation which is a risk factor for endothelial dysfunction hence cardiovascular disease is demonstrated. But there is yet no prospective randomised study dealing with mortality due to cardiovascular disease in patients with PCOS.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1, e-selectin

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 20.08.2010 - Dergiye kabul edildiği tarih: 29.12.2010**

\* Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bağcılar (İletişim kurulacak yazar: deniz.k.acar@gmail.com)

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çapa

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çapa

1935 te Stein ve Leventhal'in amenore, obezite ve multikistik görünümü overi olan 7 kadını bildirmesiyle polikistik over sendromu (PKOS) terimi literatürde ilk kez kullanılmaya başlanmıştır.

Polikistik over sendromu, kadınların %6-8'inde rastlanan ve ana bulguları kronik oligoanovulasyon ve hiperandrojenemi olan bir endokrinopatidir. Son yıllarda PKOS'la ilgili çalışmalar giderek etkilenen kadınların metabolik ve kardiovasküler sağlığı üzerine yoğunlaşmıştır (6). PKOS'da insülin resistansı, dislipidemi, koagulopati, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi artmış kardiovasküler risk faktörleri mevcuttur. PKOS'lu kadınlarda kardiovasküler hastalıkların gelişme riskinin arttığına dair tartışmalar devam etmektedir (15,26). Bu tartışmalar uzun dönem prospektif çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Endotelyal disfonksiyon, kronik inflamatuvar hadise olarak kabul edilen aterosklerozun erken bir göstergesidir (24,20). Son çalışmalar vasküler disfonksiyonla (17,16,10,7) insülin resistansı (27,9) ve hiperandrojenemi arasında kompleks ilişki olabileceğini öne sürmektedir.

PKOS'da ki inflamasyon varlığıyla ilgili ilk çalışmalar C-reaktif protein (CRP) düzeyinin (11,14,25) değerlendirilmesiyle sınırlı kalmıştır (5,12). Fakat hs-CRP'nin prediktif önemini desteklemeyen çalışmalar çok gecikmemiştir (23,18). Bu yüzden hücre adezyon molekülleri (CAMs) gibi bazı ilave inflamatuvar belirteçlere ihtiyaç ortaya çıkmıştır.

Vasküler endotel hücre yüzeyinde CAM ekspresyonu monositlerin damar duvarına adezyonunu ve arteriyel intimada çoğalmasını teşvik eder (1,3,19). İnflamatuvar hücrelerin artan CAM ekspresyonu nedeniyle toplanması vasküler hasar gelişiminde temel rol oynamaktadır.

Biz de çalışmamızda endotel hasarı ve neticesinde kardiovasküler hastalık gelişimi için birçok risk faktörü taşıyan PKOS' lu hastalarda endotelyal aktivasyon markerları sICAM-1 , sVCAM-1, E-selektin ve inflamatuvar marker hs-CRP düzeylerini kendi popülasyonumuzda araştırmayı amaçladık.

## **MATERYAL ve METOD**

Çalışmaya 01.01.2005-30.06.2005 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 79 olgu dahil edildi. 40 PKOS'lu hasta çalışma grubunu oluştururken 39 sağlıklı premenopozal kadın kontrol grubunu oluşturdu.

PKOS tanısını koymak için kullandığımız kriterler (21):

- 1) Oligo ya da anovulasyon
- 2) Hiperandrojeneminin klinik yada biyokimyasal bulguları
- 3) Ultrasonografide bilateral büyük overler, kortikal olarak yerleşmiş inci kolyesi tarzında dizilmiş 10'dan fazla 2-8mm'lik foliküller ve diğer etiyolojilerin dışlanması (Konjenital adrenal hiperplazi, Androjen salgılayan tümör, Cushing Sendromu)

İnsülin direnci tanısını koymak için kullanılan kriterler

- 1) Açlık glukoz (mg/dL)/ açlık insülin oranı ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )  $\leq 4,5$
- 2) HOMA ( homeostasis model assesment) indeksi

$\text{Açlık insülin}(\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{Açlık glukoz}(\text{mg}/\text{dL}) > 3,8$

405

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. Son 6 ay içinde herhangi bir nedenle steroid veya seks hormonları içeren bir ilaç alanlar
2. Son 6 ay içinde hirsutizmle ilişkisi olduğu bilinen herhangi bir ilaç alan
3. Hiperprolaktinemisi olan
4. Konjenital adrenal hiperplazisi olan veya 17 alfa hidroksiprogesteronu patolojik düzeyde yüksek olan
5. Herhangi bir sistemik hastalığı veya çeşitli nedenlerle operasyon geçirmiş olan
6. Tiroid hastalığı olan veya TSH (troid stimulan hormon), T3(triiodotronin)i, T4 (tiroksin) değerlerinde anormallik saptanan
7. Hiperandrojenemiye neden olabilecek fonksiyonel tümörü olan
8. Vücut Kitle İndeksi 25'ten büyük ve 18'den küçük olan PKOS olan olgular
9. Sigara kullananlar

Kontrol grubu dismenore, vaginit veya nonspesifik pelvik ağrı şikayetiyle başvuran hastalardan oluşturuldu. Bu olguların menstruel irrégülerite ve/veya hirsutizm şikayeti yoktu. Çalışma grubunun çalışma dışı bırakılma kriterleri kontrol grubuna da uygulandı. Çalışmaya katılan tüm kadınlara çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak onamları alındı.

Hem PKOS hem kontrol grubundaki kadınlardan en az 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00-10.00 arasında venöz kan örnekleri EDTA.K2 (etilendiamintetraasetik asit dipotasyum tuzu) ve düz kuru tüplere alındı. Kan alma işlemi menstrüel siklusun 3. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda gerçekleştirildi. Alınan serum / plazma örneklerinde; rutin biyokimyasal parametreler olan açlık kan glukozu, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL konsantrasyonlarının ölçümü ISE 1800 DPP, Roche otoanalizörü ile, rutin hormonal parametreler olan LH (lüteinizan hormon), FSH (folikül stimulan hormon), TSH, PRL (prolaktin), FT3 (serbest triiodotronin) , FT4 (serbest tiroksin), total testosteron, DHEA-S (dehidroepiandesteron sülfat) ve insülin ölçümü, Modüler EEE Electrode Elecsys, Roche otoanalizörü ile yapıldı. Serbest Testesteron ve 17-OH progesteron (Biosource, Nivelles, Belgium) RIA (radyoimmunoassay) kiti ile; androstenedion kemiluminesans enzim immunoassay (DPC, Los Angeles , USA) kiti ile yapıldı.

Açlık glukoz/ açlık insülin oranları ve HOMA indeksleri hesaplandı. Açlık glukoz/ insülin oranı 4.5'in altında ve HOMA indeksi 3,8'in üzerinde olan olgularda insülin direncinin olduğu kabul edildi. İnsülin direnci saptanan tüm hastalara 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak Diabetes Mellitus araştırıldı. Plazma hs-CRP, sICAM-1, sVCAM ve sE-selektin ölçümleri sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi.

## **BULGULAR**

Çalışma kapsamına alınan kontrol grubu 39 sağlıklı (yaş ortalaması 21,8 $\pm$ 3,8 yıl) ve çalışma grubu 40 PKOS'lu kadının (yaş ortalaması 22,5  $\pm$ 3,8 yıl) demografik bulguları, HOMA indeksleri , açlık glukoz/insülin oranları, insülin ve glukoz düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD (standart sapma) şeklinde verilmiştir. PKOS'lu hastaların 16 sında (%40) insülin direnci (IR) saptanırken, 24'ünde (%60) insülin direnci bulunmamaktadır. Çalışma [IR (+) ve IR(-) olanlar] ve kontrol grupları karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların HOMA indeksi

(p<0,001), insülin (p<0,0001) ve glukoz (p<0,05) değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu; BMI ve açlık glukoz/insülin oranlarında kontrollere göre bir fark bulunmadı. Kontrol ve PKOS'lu kadınların hormonal profili Tablo 2'de verilmiştir.

Kan lipid profili parametreleri Tablo 3'te görülmektedir. PKOS'lu hastalarda [IR(+) ve IR(-) olanlar] kolesterol (p<0,05), VLDL (p<0,0001) ve trigliserit (p<0,01) düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış bulundu. LDL ve HDL konsantrasyonlarında ise gruplar arasında bir fark bulunmadı.

hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-selektin seviyeleri açısından yapılan karşılaştırmada (Tablo 4) PKOS'lu kadınlarda plazma hs-CRP (p<0,001), sICAM-1 (p<0,001) ve sE-selektin (p<0,0001) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu, sVCAM konsantrasyonlarında ise bir fark bulunmadı.

Spearman korrelasyon testi uygulandığında hs-CRP/sICAM-1 (r=0,251; p<0,05) ve sE-selektin/sICAM-1 (r=0,317; p<0,05) arasında pozitif bir korrelasyon olduğu saptandı.

**Tablo 1.** Kontrol grubu ile insülin direnci gösteren PKOS IR (+) / insülin direnci göstermeyen PKOS IR (-) polikistik over sendromlu olgularda HOMA indeksi, açlık glukoz/insülin oranı, BMI (vücut kitle indeksi) değerleri

	HOMA indeksi	Açlık Glukoz/insülin oranı	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (µU/mL)
<b>Kontrol (n=39)</b>	1,70 ±0,44	21,11±3,13	21,91±3,19	81,25±10,87	3,2±1,2
<b>PKOS IR (+) (n=16)</b>	4,94 ± 0,84 p<0,001 (a)	3,74 ± 0,48 p<0,01 (a)	21,03 ± 1,53 NS(a)	90,12±5,09 p<0,05(a)	24,40±3,68 p<0,0001(a)
<b>PKOS IR (-) (n=24)</b>	1,42 ± 0,72 p<0,0001(c) NS (b)	14,17 ± 6,90 p<0,01 (c)	21,37±3,04; NS(b,c)	85,77±9,57 NS(b,c)	7,4±3,62 p<0,05(b); p<0,0001(c)
<b>Total PKOS (n=40)</b>	2,90±1,92 p<0,001 (d)	9,78 ± 7,37 NS (d)	21,23±2,49 NS(d)	87,60 ± 8,2 p<0,05(d)	14,56±9,23 p<0,0001(d)

- a) PKOS IR (+) olgular kontrol grubu ile kıyaslandığında  
b) PKOS IR (-) olgular kontrol grubu ile kıyaslandığında  
c) PKOS IR (+) ve PKOS IR (-) olgular karşılaştırıldığında  
d) PKOS (total) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

**Tablo 2.** Kontrol ve PKOS gruplarının hormonal profil değerleri

	Kontrol(n=39)	PKOS(n=40)	P değeri
<b>LH(mU/mL)</b>	5,66± 2,55	10,51±7,92	p<0,001
<b>FSH (mU/mL)</b>	5,20± 1,72	9,13± 19,63	NS
<b>LH/FSH oranı</b>	1,04± 0,3	1,80± 0,79	p<0,0001
<b>S.Testosteron(pg/mL)</b>	0,63± 0,15	2,84± 0,93	p<0,0001
<b>T.Testosteron(ng/mL)</b>	4,08± 1,3	8,77± 4,27	p<0,0001
<b>Androstenedion(ng/mL)</b>	1,68± 0,65	2,41± 1,13	p<0,01
<b>SHBG (nmol/L)</b>	79,70± 12,57	33,04± 16,78	p<0,0001
<b>17-OH progesteron(ng/mL)</b>	11,67±2,57	19,66± 11,77	p<0,0001
<b>Prolaktin (ng/mL)</b>	224,4±79,34	326,60±133,00	p<0,001
<b>DHEA-S (µg/dL)</b>			

**Tablo 3.** Kontrol grubu, PKOS IR(+) ve PKOS IR (-) olgularında kolesterol, LDL, VLDL, HDL ve trigliserit düzeyleri

	Kontrol (n=39)	PKOS IR (+) (n=16)	PKOS IR (-) (n=24)	Total PKOS (n=40)
<b>Kolesterol(mg/dL)</b>	161,80±22,81	180,37±36,26 p<0,05(a)	181,72±39,66 p<0,05(b); NS(c)	181,15±37,77 p<0,05(d)
<b>LDL (mg/dL)</b>	95,05±31,56	122,75±49,93 NS(a)	107,22±41,40 NS(b,c)	113,76±44,99 NS(d)
<b>VLDL(mg/dL)</b>	36,60±7,63	22,75±6,60 p<0,0001(a)	20,27±7,37 p<0,0001(b); NS(c)	21,31±7,07 p<0,0001(d)
<b>HDL (mg/dL)</b>	53,25±13,25	48,81±9,98 NS(a)	53,27±10,17 NS(b,c)	51,39±10,20 NS(d)
<b>Trigliserit(mg/dL)</b>	65,25±17,42	141,12±57,26 p<0,0001(a)	82,36±56,17 p<0,01(c); NS(b)	107,10±63,12 p<0,01(d)

- a) PKOS IR (+) olgular kontrol grubu ile kıyaslandığında  
b) PKOS IR (-) olgular kontrol grubu ile kıyaslandığında  
c) PKOS IR (+) ve PKOS IR (-) olgular karşılaştırıldığında  
d) PKOS (total) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

**Tablo 4.** Kontrol grubu ve PKOS'lu hastalarda plazma hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-selektin düzeyleri (ortalama±SD)

	Kontrol (n=39)	PKOS (n=40)
<b>hs-CRP(mg/L)</b>	0,82±0,58	1,63±1,23*
<b>sICAM-1(ng/mL)</b>	460,5±92,7	566,1±146,2*
<b>sVCAM-1(ng/mL)</b>	518,2±140,0	523,5±182,7
<b>sE-selektin(ng/mL)</b>	42,12±18,6	62,68±24,42*

Kontrol ve PKOS hastalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.  
\*p<0,001

## TARTIŞMA

Çalışmamızda PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunda yaş ortalaması, BMI, total kolesterol ve antiaterojenik HDL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kronik inflamasyon belirteçleri olan hs-CRP, sICAM-1 ve sE-selektin düzeyleri PKOS' lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. İlginç olarak sVCAM-1 düzeyinde ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışma grubumuza dahil olan hastaların metabolik sendrom açısından nispeten düşük riskli olması nedeniyle, kardiovasküler hastalığı olanlarda akut alevlenmeyi gösteren bir belirteç olan sVCAM-1 düzeylerinde, kontrol grubuyla anlamlı bir fark saptanmaması anlaşılır gibi gözükmektedir. İnflamasyon belirteçleri PKOS'lu hastalarda insülin rezistansına bakılmaksızın karşılaştırılmış olması çalışmanın zayıf kalan yönlerinden birisi olarak göze çarpmaktadır. Eğer insülin rezistansı olan PKOS'lu hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmış olsaydı sVCAM-1 seviyeleri anlamlı olarak yüksek çıkabilirdi.

Hiperandrojenemi ve kronik oligoanovulasyonla karakterize olan PKOS metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Bazı araştırmacılar PKOS'un potansiyel aterojenik yük taşıyan metabolik sendromun kadın subtipini temsil ettiğini savunmaktadırlar (22). PKOS'lu hastalarda CRP gibi markerların artmış olması (11, 2,4), lökositoz (13), interlökin-6 ve interlökin -18 gibi inflammatuar sitokinlerin tespit edilmesi (8) düşük düzeyde kronik inflamasyon olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bu görüşü destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.

İnsülin rezistansı farklı yollardan endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnsülinin endotel üzerine olan etkisi PI 3 kinaz üzerinden NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyona, MAP-kinaz yolu üzerinden ise ET-1, VCAM-1 ve E-selektin salgılanmasına yol açmasıdır.

İnsülin rezistansı varlığında visseral yağ dokusundan IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, serbest yağ asitleri ve daha birçok metabolitin salgılanmasında artış olur. TNF- $\alpha$  insülin rezistansını daha da artırırken IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerinin ve CRP'nin sentezini artırır. İnsülin rezistansı varlığında NO sentezi azalır buna karşılık Endotelin-1 ve adezyon molekülleri sentezi artar böylece endotel düzeyindeki NO/Endotelin-1 dengesi tersine döner. Artan oksidatif radikaller ve yağ asitleri nükleer faktör (NF)-kappaB'i aktive ederek VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, doku faktörü gibi daha birçok maddenin sentezini artırarak endotel hasarını daha da hızlandırır ve trombotik olayların gelişiminde katkıda bulunur

Sonuç olarak çalışmamızda PKOS'lu hastalarda endotel hasarı dolayısıyla kardiovasküler hastalık riskini arttıran düşük seviyede inflamasyonun varlığı literatüre paralel olarak gösterilmiştir. Buna karşın Kardiovasküler mortalitenin PKOS'lu hastalarda artmış olduğunu gösteren prospektif randomize bir çalışma henüz mevcut değildir.

#### KAYNAKLAR

1. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191-203.
2. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O and Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: A marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2160-2165.
3. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, Haskard DO. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001, 10.
4. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350:1387-1397.
5. Diamanti-Kandaraki E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, Lekasis J, Mavrikakis M. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005, 152:749-756.
6. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham

- S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005, 106:131-1378.
7. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352:1223-1236.
8. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J and San Millan JL. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res* 2003, 987-996.
9. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
10. Karatzis EN. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hell J Cardiol* 2005, 46:232-239.
11. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:2453-2455.
12. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Coala A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4588-4593.
13. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, Nardo LG, Labella D, Savastano S, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 2-5.
14. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000, 102:2165-2168.
15. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998, 51:581-586.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998, 351:88-92.
17. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347:1557-1565.
18. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004, 109:2818-2825.
19. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14, 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003, 107:391-7.

20. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-126.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25.
22. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003, 14:365-370.
23. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003, 108:414-419.
24. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:23-37.
25. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and lowgrade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:5592-5596.
26. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: A retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000, 52:595-600.
27. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ & Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999, 19: 972-978.