



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
**“ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ”**

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Τμήμα Μαιευτικής ΤΕΙ Αθηνών



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών-Ιατρική Σχολή
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο,
Διευθυντής: Καθηγητής, Γεώργιος Κρεατσάς
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Διπλωματική εργασία

Ανασκόπηση του ρόλου της βισφατίνης και της απελίνης στη μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) και στην έκκριση ινσουλίνης σε νορμοβαρείς γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μετά από δοκιμασία άσκησης.

Τριμελής επιτροπή:

Μαστοράκος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής(Επιβλέπων)

Γελαδός Νικόλαος, Καθηγητής,

Βαλσαμάκης Γεώργιος, Ενδοκρινολόγος-Διαβητολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης

Μέμου Αθηνά-Μαρία

Αθήνα, Ιούλιος, 2014

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας, είχα τη χαρά να συνεργαστώ με εξαιρετους καθηγητές και να έρθω σε επαφή με αξιόλογα άτομα, που νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον αναπληρωτή καθηγητή, κ.Μαστοράκο για τις πλούσιες γνώσεις, ιδέες και πραγματικά,συμβουλές ζωής . Οι γνώσεις του, η μεταδοτικότητά του, η ψυχραιμία του , οι οργανωτικές του ικανότητες και ο ζήλος για την έρευνα αποτελούν πρότυπο για κάθε νέο επιστήμονα και κίνητρο για βελτίωση.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιστημονικό συνεργάτη κ. Βαλσαμάκη που ήταν πάντοτε πρόθυμος να βοηθήσει και να εστιάσει στην ουσία, τόσο στις διαλέξεις του όσο και στην πορεία της διπλωματικής μου εργασίας.

Θερμά ευχαριστώ και στον Καθηγητή, κ.Γελαδά για την πρόθεση να συνεισφέρει καθώς και το γεγονός ότι ήταν πάντα διαθέσιμος, όταν τον χρειαζόμουν.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω τη γραμματέα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, κ. Μαρία Ρήγα, για την προθυμία και την ευγένειά της να βοηθήσει σε οποιοδήποτε διοικητικό ή άλλο θέμα προέκυψε και την αμεσότητα και κατανόηση σε δυσκολίες που ανέκυψαν.

Περιεχόμενα

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	2
Συντομεύσεις.....	4
Περίληψη.....	4
Summary.....	5
Εισαγωγή.....	6
Καρδιαγγειακοί Παράγοντες Κινδύνου.....	8
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired glucose tolerance, IGT).....	8
Δυσλιπιδαιμία.....	9
Μεταβολικό Σύνδρομο (Metabolic Syndrome, MBS).....	10
Δείκτες της αθηροσκλήρωσης.....	11
Δομή αγγειακού τοιχώματος.....	12
Ιστορική Αναδρομή.....	13
Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.....	14
Μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.....	14
FMD (Flow-mediated Dilation).....	14
Βισφατίνη.....	16
Απελίνη.....	16
Σκοπός της ανασκόπησης.....	17
Αποτελέσματα.....	17
FMD.....	18
Βισφατίνη και PCOS.....	23
Απελίνη και PCOS.....	24
Καρδιαγγειακοί κίνδυνοι, Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και άσκηση.....	28
.....	28
Άσκηση και Βισφατίνη.....	28
Άσκηση και απελίνη.....	30
Ερμηνεία αποτελεσμάτων.....	32
Βιβλιογραφία.....	34

Συντομεύσεις

FMD- Flow-mediated Dilation - Μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής

PCOS- Polycystic Ovary Syndrome- Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών

BMI- Body Mass Index- Δείκτης μάζας σώματος

IR- insulin resistance- αντίσταση στην ινσουλίνη

ΣΔ2- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

IGT- Impaired glucose tolerance- Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη

MBS- Metabolic Syndrome- Μεταβολικό Σύνδρομο

CVD- Cardiovascular disease- Καρδιαγγειακή νόσος

IMT- intimamedia thickness - πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων

Περίληψη

Εισαγωγή : Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Σύμφωνα με τα κριτήρια του διεθνούς Ινστιτούτου Υγείας (NIH), οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ξεπερνούν το 10% (, ενώ σύμφωνα με τα γενικότερα κριτήρια του Rotterdam φτάνουν το 20%. Η απελίνη, η βισφατίνη και η μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής είναι παράγοντες που μελετήθηκαν σ' αυτήν την ανασκόπηση καθώς και η επίδραση της άσκησης σε γυναίκες με PCOS.

Αποτελέσματα: Παρατηρείται μειωμένη FMD σε γυναίκες με PCOS κατά κύριο λόγο. Επίσης, επισημάνθηκε και η αντίστασή τους στην ινσουλίνη. Τα επίπεδα της απελίνης είναι μειωμένα σε αντίθεση με τα επίπεδα της βισφατίνης που είναι αυξημένα σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, δείχθηκε ότι η αερόβια άσκηση οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα βισφατίνης καθώς και υψηλότερα επίπεδα απελίνης σε σχέση με την ομάδα που έκανε καθιστική ζωή. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για ανασκόπηση σχετικά με το ρόλο της άσκησης στην επίδραση της βισφατίνης και απελίνης στην ομάδα PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Συμπεράσματα: Η FMD αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο καθώς εμφανίζεται μειωμένη, γεγονός που υποδηλώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε γυναίκες που πάσχουν από PCOS.

Διαπιστώθηκαν μειωμένα επίπεδα απελίνης σε γυναίκες PCOS και αυτό μπορεί να υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο της αλλά δύο μελέτες έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα, τονίζοντας τη σύνδεση PCOS και παχυσαρκίας. Η βισφατίνη κατά πλειοψηφία, δείχθηκε αυξημένη σε γυναίκες με PCOS και αυτό μπορεί να σχετίζεται με το σπλαχνικό λίπος και η μείωση της μετά από άσκηση είναι πιθανότατα αποτέλεσμα απώλειας βάρους και μεταβολών της σύστασης του σώματος. Η άσκηση έχει ευεργετικό ρόλο στην ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς και σε πολλές μεταβολικές παραμέτρους.

Summary

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy of women. According to International Institute of Health (NIH), women who suffer from polycystic ovarian syndrome are more than 10% and in accordance with the general criteria of Rotterdam reach 20%. Apelin, visfatin and Flow-mediated Dilation are studied in this review as well as the effect of exercise in women with PCOS.

Results: FMD is reduced in women with PCOS and it is highlighted that these women have resistance to insulin.. Apelin's levels are reduced in contrast to the levels of visfatin which are elevated. Exercise improves the above factors. Also, it has been shown that aerobic exercise resulted in lower levels of visfatin and higher levels of apelin compared to the group which had sedentary life. There are not enough data for review on the role of exercise in the effect of visfatin and apelin in the PCOS group compared to control group.

Conclusions: FMD is a risk factor for cardiovascular disease, suggesting endothelial dysfunction in women with PCOS. Also, apelin may indicate a protective role even though two studies showed adverse effects, highlighting the relation of PCOS and obesity. Visfatin may be associated with visceral fat

and endothelial function and its reduced after exercise probably as a result of weight loss and changes in body composition. . Exercise has beneficial role in endothelial function and in many metabolic parameters.

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Hart R. et al, 2004, Norman RJ et al 2001, Dunaif A. 1989). Σύμφωνα με τα κριτήρια του διεθνούς Ινστιτούτου Υγείας (NIH), οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ξεπερνούν το 10% (Azziz *et al.* 2004), ενώ σύμφωνα με τα γενικότερα κριτήρια του Rotterdam φτάνουν το 20% (Broekmans *et al.* 2006).

Πίνακας 1. Διαγνωστικά Κριτήρια των PCOS

Κριτήρια	NIH 1990 "classic"	Rotterdam 2003	AE- PCOS
Ολιγοαμηνόρροια ¹	+	+/-	+/-
Κλινικός ή Βιοχημικός Υπερανδρογονισμός ²	+	+/-	+
Πολυκυστικές ωοθήκες σε υπέρηχο ³	+/-	+/-	+/-

NIH: Παρουσία ολιγοαμηνόρροιας και κλινικού/βιοχημικού υπερανδρογονισμού

Rotterdam: Οποιαδήποτε δύο από τα παραπάνω κριτήρια, AE-PCOS:

Παρουσία κλινικού ή βιοχημικού υπερανδρογονισμού και ένα άλλο κριτήριο.

¹ Οκτώ ή λιγότερους εμμηνορυσιακούς κύκλους ανά έτος.

² Ακμή ή τριχοφυΐα ή ανδρογονική αλοπεκία .

³Ωοθηκικός όγκος >10 ml ή/και >12 ωοθυλάκια, λιγότερο από 9 χιλιοστά σε μέγεθος, τουλάχιστον στη μια ωοθήκη.
(Robert A. et al., 2010)

Η παθογένειά του χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμία (Dumesic DA, 2013). Συγκεκριμένα, σε μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε νορμοβαρείς γυναίκες με PCOS, η συγκέντρωση ινσουλίνης στον όρο του αίματος ήταν αυξημένη σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες.(Baldani DP, 2012)

Επίσης, το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ωοθυλακιογένεσης με μεταβλητές εκδηλώσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν oligομηνόρροια, στειρότητα, υπερτρίχωση, και ακμή. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να συσχετιστεί με μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και κυρίως κοιλιακή παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Xiang S. et al ,2013), αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (Cobin RH.,2013) εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής (Ojeda-Ojeda M. et al, 2013) και συνεπώς κακή ποιότητα ζωής, χρόνια στρες και κατάθλιψη (Tan S. et al, 2008).

Υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις σχετικά με τα καρδιαγγειακά επεισόδια που αφορούν γυναίκες με το σύνδρομο αυτό, κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας. (Carmina E., 2009). Σε νεαρές γυναίκες με PCOS, παρατηρούνται πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως το μεταβολικό σύνδρομο (MBS), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), δυσλιπιδαιμία, η κοιλιακή παχυσαρκία, η υπέρταση (Carmina E., 2009, Conway GS., et al ,1992, Talbott E. et al, 1998). Εξαιτίας της αυξημένης παχυσαρκίας στα δύο τρίτα των αμερικανίδων γυναικών με PCOS (Azziz R, et al, 2009) φαίνεται πως το σύνδρομο αυτό αλληλεπιδρά με την παχυσαρκία και προωθεί την πρόωρη αθηροσκλήρωση και αυξάνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Birdsall MA, et al 1997, Guzick DS. Et al, 1996, Pierpoint T., et al, 1998, Wild S, et al, 2000, Christian RC, et al, 2003, Shaw LJ., et al, 2008)

Στην παρούσα μελέτη, θα γίνει ανασκόπηση του ρόλου της βισφατίνης και της απελίνης **στη μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής**, σε γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Συγκεκριμένα, θα γίνει αναζήτηση στη βιβλιογραφία για μελέτες που αφορούν

το σύνδρομο αυτό και την επίδραση της άσκησης στο σημαντικό ρόλο της αγγειακής λειτουργίας και ειδικότερα σε δύο παράγοντες καθοριστικής σημασίας .

Υπάρχουν πολλοί αγγειακοί παράγοντες που επηρεάζονται από την άσκηση, στον ειδικό πληθυσμό γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. (Paradisi et al., 2001; Diamanti-Kandarakis et al., 2005; Kravariti et al., 2005; Orio et al., 2005; Carmina et al., 2006; Diamanti-Kandarakis et al., 2006a,b; Ilie et al., 2008)

Καρδιαγγειακοί Παράγοντες Κινδύνου

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεταξύ γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και γυναικών της ομάδας ελέγχου με χρήση BMI για την αντιστοιχία προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. (Shaw LJ, et al, 2008, Cibula D, et al, 2000, Legro RS, et al, 2001, Talbott EO, et al, 2004, Macut D, et al, 2006)

Βρέθηκαν διαφορές σε αρκετούς παράγοντες μεταξύ αυτών των δύο ομάδων και ειδικά στις παχύσαρκες γυναίκες που πάσχουν από PCOS. (Legro RS, et al, 2001, Macut D, et al, 2006)

Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired glucose tolerance, IGT)

Παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη (insulin resistance, IR) με ποσοστό περίπου 60-80 % των γυναικών με PCOS και εμφανίζεται σε ποσοστό 95 % των παχύσαρκων γυναικών με PCOS (Carmina E, et al, 2004, DeUgarte CM, et al, 2005). Η πρόσληψη γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης είναι διαταραγμένη και εμφανίζεται στις περισσότερες γυναίκες με PCOS αλλά ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος. (Dunaif A, et al, 1989, Corbould A., 2008) Μελέτη έδειξε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζεται στις γυναίκες με PCOS είναι ανεξάρτητη με την παχυσαρκία . Η παχυσαρκία δρα συνεργικά με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών με αποτέλεσμα να επηρεάζει σημαντικά την ευαισθησία της ινσουλίνης. (Dunaif A, et al, 1989) .

Δείχθηκε επίσης ότι οι έφηβες με PCOS παρουσιάζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε αρκετά υψηλό ποσοστό (Palmer MR, et al, 2002). Συγκεκριμένα, το 40 % των γυναικών με PCOS εκδηλώνουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από την τέταρτη κιάλας δεκαετία της ζωής τους. (Legro RS, et al , 2005, Norman RJ, et al , 2001).

Συνεπώς, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν IGT και MBS κατά τέσσερις φορές περισσότερο από τις φυσιολογικές γυναίκες, γεγονός που είναι πολύ σημαντικό αφού θεωρείται ότι αυξάνουν τις πιθανότητες για ΣΔ2 και πρόωρη θνησιμότητα από CVD στο μέλλον. (Tominaga et al, 1999 , Ford ES, 2004 , Isomaa B, et al, 2001, Ehrmann DA, et al, 1999, Legro RS, et al, 1999)

Δυσλιπιδαιμία

Οι γυναίκες που έχουν PCOS εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία αρκετά συχνά με διαφορετική εικόνα όπως χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL)-χοληστερόλης (HDL-C), αυξημένες τιμές των τριγλυκεριδίων και της ολικής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL)-χοληστερόλης (LDL-C), (Legro RS, et al, 2001, Wild RA, et al, 1985). Αυτή η διαφορετική εικόνα μπορεί να συνδυαστεί με την αντίσταση στη ινσουλίνη και τον υπερανδρογονισμό, καταστάσεις που είναι αποτέλεσμα επίδρασης περιβάλλοντος σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες (Essah PA, et al, 2008, Valkenburg O, et al, 2008).

Έρευνα έδειξε ότι παρατηρούνται διαφορετικοί συνδυασμοί λιπιδίων σε γυναίκες με PCOS. Αυτή η διαφορά όμως δεν οφείλεται μόνο στο βάρος του σώματος αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνδυασμού παραγόντων όπως το περιβάλλον, οι ορμόνες και οι γενετικές διαφοροποιήσεις που υπάρχουν σε κάθε εθνότητα. (Essah PA, et al, 2008, Valkenburg O, et al, 2008)

Μάλιστα, μη παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί επίσης να έχουν αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης, γεγονός που επιβεβαιώνει την προηγούμενη έρευνα (Rizzo M, et al, 2009).

Μεταβολικό Σύνδρομο (Metabolic Syndrome, MBS)

Το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά :

- αυξημένη αρτηριακή πίεση (130/85 mm Hg)
- αυξημένη περιμετρο μέσης (88 cm, για γυναίκες εκτός Ασίας, 80 cm, για γυναίκες από Ανατολική / Νότια Ασία)
- αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (100 mg / dl)
- μειωμένη HDL-C (50 mg / dl)
- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (150 mg / dl) (Rosenzweig JL, et al, 2008).

Πολύ σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό σύνδρομο παίζει το κοιλιακό λίπος, το οποίο παρατηρείται σε αυξημένο ποσοστό σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ακόμα και στην περίπτωση μερικών νορμοβαρών γυναικών. (Carmina E, et al, 2009, Kirchengast S, Huber J, 2001, Yildirim B, et al, 2003), αλλά όχι όλων (Good C, et al, 1999, Carmina E, et al, 2007). Η εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου σε γυναίκες που κατοικούν στις Ηνωμένες Πολιτείες και εκδηλώνουν PCOS εκτιμάται στο ποσοστό 33-47% (Wild S, et al, 2000, Legro RS, et al, 2001, Ehrmann DA, et al, 1999, Ehrmann DA, et al, 2006, Apridonidze T, et al, 2005), δηλαδή η αναλογία που προκύπτει είναι περίπου δύο έως τρεις φορές συγκριτικά με τις γυναίκες ελέγχου, έπειτα από αντιστοιχία ηλικίας (Talbot EO, et al, 2004, Ehrmann DA, et al, 2006, Apridonidze T. et al, 2005, Dokras A, et al, 2005) και προκύπτουν 13.7 φορές περισσότερες πιθανότητες σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) συγκριτικά με τις γυναίκες που έχουν χαμηλότερο BMI (Ehrmann DA, et al, 2006).

Το μεταβολικό σύνδρομο σε γυναίκες με PCOS εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε άλλες χώρες με ποσοστό που κυμαίνεται από 8 έως 25% .(Carmina E, et al, 2006 Alvarez-Blasco F et al, 2006).

Δείκτες της αθηροσκλήρωσης

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με PCOS, δείχθηκε ότι παρουσιάζουν υποκλινική αγγειακή νόσο σε μεγαλύτερο ποσοστό από την ομάδα ελέγχου, έπειτα από εξομοίωση με βάση την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Ο Wild και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι υπάρχει σύνδεση στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες πάνω 60 χρονών, που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, με αυξημένη περίμετρο μέσης και γλουτών και υπερτρίχωση. (Wild RA, et al, 1990). Ο Birdsall και οι συνεργάτες του εξέτασαν 143 γυναίκες που, το 42% των οποίων έπασχαν από PCOS, χωρίς όμως να καταγράψουν τα κριτήρια που πληρούν. Η αξιολόγηση αυτή πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες κάτω των 60 χρονών, έπειτα από στεφανιαία αγγειογραφία, λόγω πόνου στο στήθος ή βαλβιδοπάθειας και συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου. (Birdsall MA, et al, 1997)

Η δοκιμή μέτρησης του πάχους των καρωτίδων του έσω-μέσου χιτώνα (CIMT) είναι ένα μέτρο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της έκτασης της καρωτιδικής αθηρωματικής αγγειακής νόσου. Το τεστ αυτό μετρά το πάχος των εσωτερικών δύο στρωμάτων της καρωτιδικής αρτηρίας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ του IMT και στεφανιαίας νόσου. (O'Leary DH, et al, 1992, Burke GL, et al, 1995, Allan PL, et al, 1997, Greenland P, et al, 2000, Rohani M, et al, 2005)

Επιπλέον, ο Guzick με τους συνεργάτες του εντόπισαν μεγαλύτερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intimamedia thickness, IMT), κατά μέσο όρο (0,68 χιλιοστά), σε 16 γυναίκες με PCOS, γύρω στα 40 έτη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που εξομοιώθηκε με βάση την ηλικία και ποδηλατούσε τακτικά (0,63 χιλιοστά) (Guzick DS, et al, 1996). Επίσης, μελέτη με επικεφαλή τον Talbott και τους συνεργάτες του, έδειξαν αυξημένο IMT των καρωτίδων σε γυναίκες με PCOS (125 γυναίκες) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (142 γυναίκες), ύστερα από εξομοίωση ηλικίας. Ειδικότερα, η αξιολόγηση έδειξε 0,78 mm για την ομάδα με PCOS και 0,70 mm για την ομάδα ελέγχου, ακόμα και μετά την προσαρμογή με βάση τον δείκτη μάζας

σώματος.(Talbot EO, et al, 2000).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν αντιπροσωπευτικούς δείκτες σχετικούς με την αγγειακή δομή και τη λειτουργία γυναικών με PCOS, καθώς και επίπεδα δεικτών που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα.(Toulis KA, et al, 2011, Arıkan S, et al, 2009).

Μια πρόσφατη μετανάλυση από προοπτικές μελέτες επιβεβαίωσε τη συσχέτιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με την καρδιαγγειακή νόσο. Ειδικότερα, τονίζεται ο διπλάσιος κίνδυνος CVD που διατρέχουν οι γυναίκες με PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ιδίως όταν πρόκειται για στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο.(de Groot PC, et al, 2011) Επίσης, η μετανάλυση αυτή παρουσιάζει **την FMD ως ουσιαστικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών**, τονίζοντας τον κίνδυνο των γυναικών με PCOS για ανάπτυξη CVD (Sprung VS, DJ, et al., 2013).

Δομή αγγειακού τοιχώματος

Το αγγειακό σύστημα συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιόστασης των κυττάρων με τη βοήθεια τριχοειδών, αρτηριών και φλεβών που συγκροτούν ένα δίκτυο το οποίο εκτείνεται στο ανθρώπινο σώμα. (Humphrey JD, 2008) .

Υπάρχουν τρεις διακριτές περιοχές , γνωστοί ως χιτώνες.Ο έσω χιτώνας συγκροτείται από ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελεί συνήθως το λεπτότερο στρώμα. Για την ικανότητα ευκαμψίας αλλά και σταθερότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων βοηθά το υποενδοθηλικό στρώμα και το έσω ελαστικό πέταλο. Στην συνέχεια ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και ελαστικές ίνες και συναντάται σε μεγάλα αγγεία στα οποία διαπερνά μεγάλη ποσότητα αίματος . Το έξω ελαστικό πέταλο σ' αυτό το

χιτώννα έχει υποστηρικτικό ρόλο. Τέλος, ο έξω χιτώννας αποτελείται κατά κύριο λόγο από ινοελαστικό συνδετικό ιστό.(Pugsley MK, et al, 2000)

Ιστορική Αναδρομή

Ο Celermajer και οι συνεργάτες του, το 1992 (Celermajer DS. et al ,1992) ανέπτυξαν την τεχνική μέτρησης της μεταβολής της ενδοθηλίου-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής FMD που χαρακτηρίζεται ως μη επεμβατική μέθοδος(Uehata A.et al, 1997) προκειμένου να αξιολογείται η αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Καθιερώθηκε λοιπόν αυτή η εκτίμηση της FMD, ύστερα από υπέρηχο και πρόκληση υπεραιμίας , ως ένα αξιόπιστο εργαλείο μέτρησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Στη συνέχεια, προκειμένου να εδραιωθεί αυτή η τεχνική στην επιστημονική κοινότητα, ο Corretti και οι συνεργάτες του (Corretti MC. Et al, 2002) δημοσίευσε κατευθυντήριες γραμμές ώστε όλοι να μπορούν να εκτιμήσουν την μέτρηση της βραχιονίου αρτηρίας ύστερα από αγγειοδιαστολή. Οι αναφορές σ' αυτές τις οδηγίες είναι πάνω από 1.000 φορές. Από το 2002 και μετά (Celermajer DS et al, 1992) έγινε προσπάθεια να αναπροσαρμοστούν οι αρχικές οδηγίες, προκειμένου να είναι πιο αξιόπιστη η αξιολόγηση του μονοξειδίου του αζώτου και κατ' επέκταση η εκτίμηση της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Το 2005, μια μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε , ύστερα από την διερεύνηση 250 μελετών, στις οποίες εφαρμόζοταν η μέτρηση FMD , έδειξε ότι οι διαφορές που προκύπτουν μεταξύ των μελετών μπορεί να οφείλονται στην θέση κατά την οποία λαμβάνεται η μέτρηση, στον τρόπο με τον οποίο φράσσεται η αρτηρία αλλά και η διάρκειά της (Bots ML, et al , 2005) .

Τόσο ο Deanfield και οι συνεργάτες του (Deanfield J, et al, 2005) με τις προτάσεις που δημοσίευσαν όσο και ο Pyke με τον Tschakovsky με την ενημέρωσή τους, προσπάθησαν να συμβάλλουν προκειμένου ο έλεγχος FMD να έχει μια κοινή τακτική και κοινές κατευθυντήριες γραμμές.

(Pyke KE, Tschakovsky ME,2005).

Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Υπάρχουν αρκετοί τρόποι ώστε να εκτιμηθεί η ενδοθηλιακή λειτουργία και αναφέρονται ακολούθως.

1. Μέτρηση των χαρακτηριστικών του αγγειακού τοιχώματος μορφολογικά και μηχανικά

2. προσδιορισμό διαλυτών ενδοθηλιακών δεικτών και

3. μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης ρύθμισης του αγγειακού τόνου σε εστιακά σημεία της κυκλοφορίας του αγγείου της αρτηρίας που αξιολογείται (Kelm M *et al.*, 2002).

Επειδή οι επεμβατικές τεχνικές όπως η ποσοτική στεφανιογραφία είναι δύσκολες, η μέτρηση της αγγειοδιαστολής που διαμεσολαβείται από τη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία με υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφία αποτελεί πλέον ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εξέταση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (Sorensen KE, *et al*, 1995).

Η FMD εκφράζει την απόλυτη ή την ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου.

Μεταβολή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής

FMD (Flow-mediated Dilation)

Το ενδοθήλιο είναι ο μεγαλύτερος αυτοκρινής, παρακρινής και ενδοκρινής αδένας που εκτείνεται και καλύπτει όλα τα αγγεία από την εσωτερική τους πλευρά με 1,5 kg και επιφάνεια 700 m² (Laroia *et al*, 2003)

Με τον όρο ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εννοούμε μια μειωμένη αγγειοδραστική, αντιπηκτική κατάσταση και με αισθητά χαμηλή αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα , που είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης

βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο ενδοθήλιο. Συγκεκριμένα, γνωρίζουμε ότι το ενδοθήλιο συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιόστασης των αγγείων αλληλεπιδρώντας με σύνθετο τρόπο, με πολλά κύτταρα, που βρίσκονται στο αγγειακό τοίχωμα ή κυκλοφορούν στον αυλό. (Gokce N *et al.*, 2002). Επιπρόσθετα, το ενδοθήλιο εκφράζει παράγοντες που επιδρούν στην ενεργότητα των αιμοπεταλίων, στον μηχανισμό της πήξης καθώς και στο ινωδολυτικό σύστημα. Εκτός των άλλων, επηρεάζει ρυθμιστικά τον αγγειακό τόνο με την παραγωγή ουσιών που δρουν αγγειοδιασταλτικά όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ή αντίστροφα, με την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Άλλη μια ιδιότητα του ενδοθηλίου που κατέχει εξέχουσα θέση στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, αποτελεί η δυνατότητα παραγωγής κυτταροκινών καθώς και μορίων προσκόλλησης που επιδρούν στη διαδικασία της φλεγμονής (Libby P *et al.*, 2002).

Η FMD της βραχιονίου αρτηρίας αποτελεί έναν μη επεμβατικό δείκτη της λειτουργίας του ενδοθηλίου, ο οποίος σχετίζεται με δυσλειτουργία στεφανιαίων αγγείων καθώς και με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που αναφέρθηκαν παραπάνω (Kaku B, *et al.*, 1998, Celermajer DS, 1992) και έχει δειχθεί από πληθώρα επιστημονικών ερευνών ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Giannotti G. *et al.*, 2004, Perticone F, 2001).

Τέτοια δυσλειτουργία δεν σχετίζεται μόνο με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μιας καρδιαγγειακής νόσου αλλά και με την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, τη παχυσαρκία, ή το διαβήτη (Shimokawa H.1999, Steinberg HO, *et al.*,1996)

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, την πορεία και στον τρόπο με τον οποίο εκδηλώνεται κλινικά η αθηροσκλήρωση. (Bonetti PO, *et al.*, 2003, Brevetti G, *et al.*, 2003)

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια χρόνια νόσο που εξελίσσεται σταδιακά με διάρκεια ακόμα και δεκαετίες. Πέρα από την προσβολή μεγάλων αγγείων, επηρεάζει την μικροκυκλοφορία, λειτουργικά. Αρχικά, εκδηλώνεται βλάβη στο ενδοθήλιο με αποτέλεσμα να χάνεται η λειτουργία του ως φραγμός στις λιποπρωτεΐνες που έχουν σοβαρό αντίκτυπο στη υγεία και να πλήττεται ο

ρόλος που έχει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου με παραγωγή NO και άλλων αγγειοδραστικών μορίων . Επίσης, το ενδοθήλιο χάνει την ικανότητα να αποτρέπει τη θρόμβωση. (Celermajer DS et al, 1992, Corretti MC et al, 2002)

Βισφατίνη

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν χρόνια φλεγμονή και παχυσαρκία. Μια πρωτεΐνη που έχει παρόμοιες δράσεις με την ινσουλίνη, συμμετέχει στην έκκρισή της ,παράγεται στο κοιλιακό λίπος (visceral fat) και φέρεται να έχει ινσουλινομιμητικές δράσεις ονομάζεται βισφατίνη. (Atsunori Fukuhara et al,2005, Beltowski J,2006)

Επίσης, έχει βρεθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση στην ποσότητα σπλαχνικού λίπους με τα επίπεδα βισφατίνης στο πλάσμα. Επομένως, η βισφατίνη μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη σχέση μεταξύ σπλαχνικής παχυσαρκίας και αυξημένου μεταβολικού κινδύνου .

Η πρωτεΐνη αυτή φαίνεται να εμπλέκεται στη φλεγμονή αγγειακού ενδοθηλίου προάγοντας την έκφραση των μορίων προσκόλλησης (VCAM-1 και ICAM-1) μέσω οξειδωτικού στρες. Επίσης, η βισφατίνη μεσολαβεί σε φλεγμονώδεις αποκρίσεις σε μονοκύτταρα με επαγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IL1B, IL6 και TNFα. Ωστόσο, στην περίπτωση που οι συγκεντρώσεις της βισφατίνης είναι πολύ υψηλότερες ,υπάρχει αύξηση της έκφρασης των αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, π.χ. IL10 (Moschen AR,et al ,2007)

Απελίνη

Γνωρίζουμε ότι ο λιπώδης ιστός ρυθμίζει το μεταβολισμό εκκρίνοντας μια ποικιλία παραγόντων, οι οποίοι διαφοροποιούν την παραγωγή τους κατά την παχυσαρκία.

Η απελίνη αποτελεί ένα μικρό πεπτιδίο και εντοπίζεται σε αρκετούς ιστούς . Υπάρχουν αρκετά ενεργά κλάσματα της απελίνης, όπως apelin-36, 17-apelin, apelin-13, apelin-12, καθώς και τη μορφή της πυρογλουταμικής apelin-13.(Castan-Laurell I, et al, 2011). Παράγεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και πλέον, θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της ενέργειας, και αναστέλλει την έναρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη. (Isabelle Castan-laurell, et al, 2012).

Βέβαια, δείχθηκε ότι η απελίνη σχετίζεται με παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Boucher J.,et al.,2005).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με PCOS, έχουν βρεθεί σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ορού απελίνης στις γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε νορμοβαρείς γυναίκες με PCOS,ο οποίος επιδεινώνεται από υπερανδρογονισμό.(Chang CY, et al, 2011).

Αντιθέτως, παρατηρείται μεγάλη αύξηση έκφρασής της απελίνης στα κύτταρα του λιπώδους ιστού και στο πλάσμα, σε ζωικά μοντέλα, όταν συνδυάζεται παχυσαρκία και υπερινσουλιναίμια. (Boucher J,et al.,2005).

Σκοπός της ανασκόπησης

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης, είναι η μελέτη της επίδρασης της άσκησης στην αγγειακή λειτουργία, η απελίνη καθώς και η βισφατίνη σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Αποτελέσματα

FMD

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας με λέξεις κλειδιά σχετικά με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε γυναίκες και την **μεταβολή της ενδοθηλίου-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής** και βρέθηκαν 33 μελέτες. Μετά από τη συλλογή της βιβλιογραφίας, ακολούθησε η αξιολόγηση των άρθρων βάσει κριτηρίων και έχοντας το διαφορετικό είδος παρέμβασης ως κριτήριο αποκλεισμού, ο αριθμός των μελετών μειώθηκε στις 19 μελέτες. Από αυτές τις μελέτες, στις τρεις δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα της FMD στις δύο ομάδες ή είναι ίδια στις δύο ομάδες, χωρίς να εμφανίζεται κάποια διαφορά.

Αναλυτικότερα, η Guleria και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι η FMD είναι μειωμένη σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.(Guleria AK, Et al,2014). Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και η ομάδα του Sprung με ποσοστό 4,6 % λιγότερη FMD στους ασθενείς με PCOS στην πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε , γεγονός που ενισχύθηκε και με την μετανάλυση της ίδιας ομάδας.(Sprung VS, et al,2014 ,Sprung VS, 2013.)

Επίσης, ο Celik και οι συνεργάτες του έδειξαν στατιστική σημαντικότητα στη μείωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στις γυναίκες που πάσχουν από PCOS σε σχέση με τις φυσιολογικές.(Celik C. et al., 2013).Επιπρόσθετα, ο Barcellos και η ομάδα του έδειξαν την ίδια μείωση , χωρίς βέβαια στατιστική σημαντικότητα. Παράλληλα όμως, η ίδια ομάδα αποκάλυψε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη στους ασθενείς με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου αλλά και στην ομάδα που αποτελούνταν από παχύσαρκες γυναίκες σε σχέση με τις αδύνατες. (Barcellos CR., et al, 2013).

Μια άλλη μελέτη έδειξε αυξημένη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην ομάδα PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και 12% διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη . Ανάλογα ευρήματα είχε τόσο ο Mohammadi και οι συνεργάτες του όσο και ο Zueff με τους συνεργάτες του και μάλιστα με στατιστική σημαντικότητα. (Mohammadi A., et al, 2011, Zueff LF., et al, 2012)

Δύο άλλες έρευνες έδειξαν ότι εκτός από τη μείωση της FMD σε γυναίκες PCOS , παρατηρήθηκε και αντίσταση στην ινσουλίνη.(Moran LJ., et al, 2009 ,Cascella T., et al., 2008) Αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρήθηκε και στην μελέτη του Arıkan και των συνεργατών του αλλά καμία άλλη διαφορά σχετική με την FMD όπως και η ομάδα του Brinkworth .(Arıkan S. et al,2009, Brinkworth GD. Et al., 2006)

Αναφέρθηκε ήδη προηγουμένως ότι οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας , χρησιμοποιώντας πολλούς μηχανισμούς. Μετά από τη μέθοδο της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD) σε αρτηρίες μέσου μεγέθους, παρατηρήθηκε αυξημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό βάρος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. (Diamanti-Kandarakis E, et al., 2005, Tarkun I, et al.,2004).

Επιπλέον, βρέθηκε συσχέτιση της CRP με την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο FMD συσχετίστηκε με την CRP καθώς επίσης συσχετίστηκε η δυσλειτουργία ενδοθηλίου με τα επίπεδα των ανδρογόνων σε γυναίκες με PCOS. (Tarkun I, et al.,2004).

Εκτός αυτού , η εμφάνιση δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε γυναίκες με PCOS δείχθηκε ότι είναι ανεξάρτητη του BMI και των επιπέδων των ανδρογόνων. (Diamanti-Kandarakis E, et al., 2005).

Επίσης, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της FMD ήταν αισθητά χαμηλότερα σε γυναίκες πάσχουσες από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συγκριτικά με εκείνες που ανήκουν στην ομάδα ελέγχου (Kravariti M ., et al, 2005, Diamanti-Kandarakis E, et al., 2005, Orio F. et al., 2005, Carmina E. et al., 2006).

Μελέτη έδειξε σημαντική αλλαγή στη δομή και λειτουργία του ενδοθηλίου σε νέες γυναίκες με PCOS , χωρίς να παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε διαταραγμένη διάμετρο των βραχιόνιων αρτηριών πριν την αντιδραστική υπεραϊμία (BAD-RH), και μετά εντοπίστηκαν διαταραγμένα επίσης επίπεδα της FMD και αυξημένο IMT σε γυναίκες με PCOS , ύστερα από σύγκριση με άτομα ελέγχου που έχουν εξομοιωθεί με την ηλικία και το BMI.(Diamanti-Kandarakis E. Et al.,1999).

Παρατηρήθηκε επίσης, σημαντική μεταβολή σ' έναν δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της ενδοθηλίνης 1 (ET1), ύστερα από μέτρησή της συγκέντρωσής της στο πλάσμα του αίματος.(Diamanti-Kandarakis E. Et al.,1999)

Βέβαια, κάποιες άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η μείωση της FMD σε γυναίκες με PCOS παραμένει αμφίβολη (Diamanti-Kandarakis E, et al., 2006).

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχουν συνδυασμένα δεδομένα που να αφορούν γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες υπό συνθήκες stress όπως η άσκηση.

Ακολουθεί πίνακας με τις μελέτες αναφορικά και λεπτομέρειες της εκάστοτε έρευνας σχετικά με την FMD στην ομάδα PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Μελέτη	Ερευνητές	Έτος μελέτης	Αριθμός PCOS vs controls	BMI(kg/m ²) PCOS vs controls	Ηλικία	Τιμές FMD PCOS vs controls	Insulin resistance
Cardiovascular disease risk in young Indian women with polycystic ovary syndrome.	Guleria AK, Syal SK, Kapoor A, Kumar S, Tiwari P, Dabadghao P.	2014	50 vs 50	24.6 ± 4 vs 23.9 ± 4	24.3 ± 4 vs 24.6 ± 5	9.39 ± 4.36% versus 13.89 ± 4.77%, p value <0.0001	
Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition.	Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Aziz NF, Daousi C, Kemp GJ, Green DJ, Cable NT, Cuthbertson DJ.	2014	19 vs 16	36±5 vs 30±6	26±6 vs 31±8	4.6% less in PCOS P<0.001	
The relationship between copper, homocysteine and early vascular disease in lean women with polycystic ovary syndrome.	Celik C, Bastu E, Abali R, Alpsoy S, Guzel EC, Aydemir B, Yeh J.	2013	44 vs 42			FMD levels in PCOS patients were significantly lower than those in controls.	
Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism	Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, Hayashida SA, Baracat EC, Romano A, Brito VN, Marcondes JA.	2013	25 vs 23			6.6 versus 8.4% (p = NS)	Insulin resistance was higher in PCOS-group than in control-group and in obese-group than in lean-group

disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile.							
Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome.	Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Vatsal P, Sultania AR, Maini S.	2012	50 vs 50	26.2 ± 4.8	26.82 ± 3.26	12.18 ± 2.3% vs 8.3 ± 2.23% P = 0.01	12% had impaired glucose tolerance
Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies.	Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H	2013	908 vs 566 Subanalysis 402 vs 251			3.4% lower in PCOS compared with control women Subanalysis reduction in FMD was 4.1%	
Evaluation of early atherosclerotic findings in women with polycystic ovary syndrome.	Mohammadi A, Aghasi M, Jodeiry-Farshbaf L, Salary-Lac S, Ghasemi-Rad M.	2011	46 vs 45			Endothelium dysfunction with 10.07 ± 1.2% vs 6.5 ± 2.06%, p = 0.001)	
Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome	Zueff LF ¹ , Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA	2012	45 vs 45	≥30.0 vs < 40		7.00 ± 3.87 vs. 8.41 ± 3.79%, P = 0.08	
Dissociation of endothelial function and arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).	Cussons AJ, Watts GF, Stuckey BG	2009	19 vs 19	<30		6.5 ± 2.9%vs. 10.5 ± 4.0%, P < 0.01)	
Serum paraoxonase 1 activity, asymmetric dimethylarginine levels, and brachial artery flow-mediated dilatation in women with polycystic ovary syndrome.	Soyman Z ¹ , Noyan V, Tulmac M, Yucler A, Sagsoz N, Bayrak T, Bayrak A, Cakir E.	2011	30 vs 30		24.33 ± 4.50	FMD was statistically significantly lower in women with PCOS	
Endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Implications of body mass index (BMI) and insulin resistance	El-Kannishy G, Kamal S, Mousa A, Saleh O, Badrawy AE, Farahaty RE, Shokeir T			obese women with PCOS (BMI 35.2 ± 3.2) lean women (BMI 22.8 ± 2.1)		3.7 ± 3.2% in the nonobese subgroup and 3.5 ± 2.8% in the obese one vs. 10.6 ± 4.1% in control subjects, P, 0.001	
A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome	Moran LJ ¹ , Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ.	2009	80 vs 27			11.8+/-5.0 compared with 13.5+/-4.0%, P=0.075	elevated HOMA-IR (4.1+/-3.4 compared with 1.9+/-1.4)
The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an	Arikan S ¹ , Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D.	2009	39		22.82 +/- 5.53	No significant difference in terms of endothelial function determined with FMD	significant insulin resistance in PCOS patients

adequate condition for deterioration of endothelial function.							
Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.	Cascella T ¹ , Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F.	2008	200 vs 100	28.5 +/- 2.8	24.6 +/- 3.2	13.7 ± 2.3 vs 17.8 ± 22	directly related to insulin resistance: HOMA (r = 0.918, P < 0.001)
Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome	Brinkworth GD, Noakes M, Moran LJ, Norman R, Clifton PM.	2006	12 vs 10	Overweight and obese		similar in both groups (PCOS 6.1 +/- 1.2% versus control 5.6 +/- 1.0%, P= 0.77	
Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors.	Sorensen MB, Franks S, Robertson C, Pennell DJ, Collins P.	2006	14 vs 13		33 ± 4 vs 33 ± 6	-1% vs 5% and 2% vs 12%, P < 0.01	
Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome	Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D.	2006	25 vs 25			statistically lower in PCOS (P < 0.001	
Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome.	Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Piperi C, Mastorakos G, Lekakis J, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E.	2006	27 vs 27			PCOS: 3.84 +/- 0.74% vs. controls: 9.83 +/- 0.97%, P < 0.001	
Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones.	Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA.	2006	50 vs 50	28.7 +/- 0.8 vs 28.5 +/- 0.5	25.2 +/- 1 vs 25.1 +/- 0.7	FMD was decreased (P < .01)	
Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome.	Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, Paraskevaïdis EA, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK.	2005	62 vs 17		22.7	Reduced by approximately 50 and 25%, respectively; both P < 0.0005	
Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome	Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael	2005	20 vs 20			3.24 +/- 0.71% vs 8.81 +/- 1.07%, P < 0.0001	

Μετά από αναζήτηση επιστημονικών άρθρων σχετικά με την απελίνη και τη βισφατίνη και το PCOS, βρέθηκαν 40 μελέτες. Απ' αυτές, μετά από αξιολόγηση και θέτοντας ως κριτήρια αποκλεισμού, το είδος παρέμβασης, το ακριβές θέμα του κάθε άρθρου καθώς επίσης αποκλείοντας τα άρθρα που δεν περιείχαν σαφείς πληροφορίες ή δεν διατίθενται δωρεάν, επιλέχθηκαν 25 μελέτες.

Βισφατίνη και PCOS

Τα επίπεδα της βισφατίνης, στον ορό του αίματος είναι αυξημένα σε γυναίκες με PCOS σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες. (Atsunori Fukuhara et al ,2005, Beltowski J. 2006).

Άλλα ευρήματα έδειξαν ότι η βισφατίνη μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε PCOS, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου.(Mattu HS et al., 2013)

Πολλές μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα βισφατίνης σε γυναίκες με PCOS (Tan BK^o et al.,2006,, Chan TF., et al., 2007 ,Kowalska I., et al, 2007, Panidis D., et al., 2008, Ozkaya M¹, et al., 2010, Cekmez F., et al.,2011)

Ανάλογα αποτελέσματα είχαν και άλλες έρευνες (Wang Y, et al., 2009, Gen R, et al., 2009, Yildiz BO, et al., 2010 ,Spanos N, et al., 2012) και ειδικότερα μια που εστιάζονταν σε γυναίκες της Ασίας, πάσχουσες με PCOS. (Jongwutiwes T, et al, 2009) ή αντίστοιχα σε γυναίκες από την Κίνα (Hong Y, et al., 2012).

Βέβαια, μελέτη της ομάδας Πλατή ενίσχυσε το εύρημα σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα της βισφατίνης σε γυναίκες με PCOS αλλά ήταν μειωμένα όταν έγινε η σύγκριση μεταξύ της βισφατίνης σε ωοθυλακικό υγρό και του πλάσματος αλλά μη στατιστικώς σημαντικά. (Plati E., et al., 2010).

Στην ομάδα του Olszanecka-Glinianowicz (Olszanecka-Glinianowicz M., et al., 2012 May.) και του GÜDÜCÜ (GÜDÜCÜ N., et al., 2012) τα επίπεδα της

βισφατίνης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ενώ στην μελέτη της Liu και των συνεργατών της δεν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων. (Liu J., et al., 2012).

Επίσης, η Τσούμα με τους συνεργάτες της έδειξαν αυξημένα επίπεδα βισφατίνης τόσο στο πλάσμα γυναικών με PCOS όσο και σε ωθυλακικό υγρό.(Tsouma I. Et al., 2014).

Απελίνη και PCOS

Στη μελέτη του Altinkaya και των συνεργατών του όπως και σε άλλες έρευνες, δείχθηκε ότι η απελίνη είναι μειωμένη στην ομάδα PCOS.(Altinkaya SÖ., et al., .2014, Choi YS., et al., .2012, Chang CY., et al., 2011). Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξαν και η ομάδα του Olszanecka-Glinianowicz και ειδικότερα μειωμένα επίπεδα απελίνης 12 και 36 σε πάσχουσες γυναίκες συγκριτικά με φυσιολογικές γυναίκες. (Olszanecka-Glinianowicz M., et al., 2013)

Ωστόσο, υπάρχουν δύο μελέτες , η μια της ομάδας του Gören (Gören K., et al., 2012). και η άλλη της ομάδας του Cekmez, που παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα απελίνης στις γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. (Cekmez F., et al., 2011).

Ακολουθεί πίνακας με τις μελέτες αναφορικά και λεπτομέρειες της εκάστοτε έρευνας σχετικά με τα επίπεδα βισφατίνης και απελίνης στην ομάδα PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Μελέτη	Ερευνητές	Έτος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	BMI	Ηλικία	Επίπεδα βισφατίνης PCOS vs controls	Επίπεδα απελίνης PCOS vs controls
Plasma visfatin levels and mRNA expression of visfatin in peripheral blood mononuclear cells and peripheral blood monocyte-derived macrophages from normal weight females with polycystic ovary syndrome	Zhang J, Zhou L, Tang L, Xu L.	2014	21 vs 21			plasma visfatin levels did not correlate with the normal weight PCOS patients or the normal weight IR patients <i>per se</i>	

Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome.	Altinkaya SÖ, Nergiz S, Küçük M, Yüksel H.	2014	45 vs 45				194.1±50.7pg/ml vs 292.1±85.6pg/ml, p<0.001
Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances.	Olszanecka-Glinianowicz M ¹ , Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skalba P, Chudek J.	2013	87 PCOS (48 obese) and 67 non-PCOS women (36 obese).				Plasma in apelin-36 and apelin-12 levels in normal weight women and obese PCOS : 3·1 ± 2·2 vs 1·2 ± 0·7 µg/l, P < 0·001; 2·9 ± 2·4 vs 0·5 ± 0·7 µg/l; P < 0·001
Serum asymmetric dimethylarginine, apelin, and tumor necrosis factor-α levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome.	Choi YS, Yang HI, Cho S, Jung JA, Jeon YE, Kim HY, Seo SK, Lee BS.	2012	82 non-obese women with PCOS and 33 controls (HA-PCOS, n=37) and those without hyperandrogenism (NA-PCOS, n=45).				HA-PCOS vs NA-PCOS vs control: 1.31 ± 0.54 vs. 1.16 ± 0.34 vs. 2.78 ± 1.10; P<0.0001
Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome.	Gören K, Sağsöz N, Noyan V, Yücel A, Çağlayan O, Bostancı MS ⁴ .	2012	32 vs 31				Plasma apelin levels of the PCOS group (0.350±0.083 ng/ml) were significantly higher than control group (0.246±0.045 ng/ml) (p<0.001)
Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome	Chang CY, Tsai YC, Lee CH, Chan TF, Wang SH, Su JH.	2011					apelin levels were higher in normal women
Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome	Cekmez F ¹ , Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinöz S, Metin Ipcioglu O, Karademir F.	2011	48 vs 37	35.1 ±4.3 vs 30.7 ±2.2	15.6±3.4 vs 16.2±3	31.3±11.1 versus 18.5±10.7, p<0.001	2.2±1.1 versus 0.58±0.16, p<0.001
Correlation of visfatin levels and lipoprotein lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovarian stimulation.	Tsouma I ¹ , Kouskouni E, Demeridou S, Boutsikou M, Hassiakos D, Chasiakou A, Hassiakou S, Baka S.	2014	40 lean and 40 overweight and 80 controls			significantly increased serum and FF follicular fluid visfatin in PCOS	
Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss.	Spanos N ¹ , Tziomalos K, Macut D, Koiou E, Kandaraki EA, Delkos D, Tsourdi E, Panidis D.	2012	60 overweight/obese vs 48			serum visfatin concentration was higher in patients with PCOS than in controls (p =	

						0.036	
Serum visfatin is elevated in Chinese women with polycystic ovary syndrome, but might not be a reliable predictor of their glucose intolerance.	Hong Y, Zhao XM, Huang LL, Li L, Chen XL, Yang DZ	2012	119 vs 28			significantly higher in our PCOS population compared to healthy controls (P less than 0.05).	
The role of oxidative stress in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome	Liu J, Zhang D.	2012	42 vs 85	< 23		PCOS and control group were not statistical different	
Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass, metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome?	Olszanecka-Glinianowicz M ¹ , Madej P, Zdun D, Bozentowicz-Wikarek M, Sikora J, Chudek J, Skaiba P.	2012	83 women (44 obese) diagnosed with PCOS and in 67 women (36 obese)			Plasma visfatin levels were similar in PCOS and non-PCOS subjects	
Serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome	Güdücü N, İşçi H, Görmüş U, Yiğiter AB, Dünder I.	2012				similar in patients with PCOS vs control but higher in normal weight PCOS when compared with obese PCOS p=ns	
Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome	Tarkun I, Dikmen E, Cetinarıslan B, Cantürk Z.	2010	24 vs 25			significantly higher in patients with PCOS, compared to controls	
Plasma visfatin level in women with polycystic ovary syndrome.	Dikmen E, Tarkun I, Cantürk Z, Cetinarıslan B.	2011	55 vs 49 25 obese, 13 overweight, 17 normal weight			similar in normal weight PCOS and control, obese and overweight PCOS higher than control women with similar BMI	
Visfatin and retinol-binding protein 4 concentrations in lean, glucose-tolerant women with PCOS.	Yildiz BO ¹ , Bozdogan G, Otegen U, Harmanci A, Boynukalin K, Vural Z, Kirazlı S, Yaralı H.	2010	27 vs 19			(37.9+/-18.2 versus 19.8+/-17.5, P<0.01),	

Serum visfatin in Asian women with polycystic ovary syndrome.	Jongwutiwes T ¹ , Lertvikool S, Leelaphiwat S, Rattanasiri S, Jultanmas R, Weerakiet S.	2009	40 vs 40			100.39 +/- 41.90 vs. 45.09 +/- 28.24 mg/ml, p < 0.01].	
Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation.	Plati E ¹ , Kouskouni E, Malamitsi- Puchner A, Boutsikou M, Kaparos G, Baka S.	2010	40 vs 40			significantly increased in women with PCOS, FF visfatin levels, lower than serum levels, did not differ between groups	
Plasma visfatin level in lean women with PCOS: relation to proinflammatory markers and insulin resistance	Gen R ¹ , Akbay E, Muslu N, Sezer K, Cayan F.	2009	21 vs 15			higher than that in the control group	
Clinical significance and changes of serum visfatin, adiponectin and leptin levels in patients with polycystic ovarian syndrome	Wang Y, Yu P.	2009	73 vs 75			(95.30+/-31.90 vs 73.20+/-20.30	
Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome.	Ozkaya M ¹ , Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y.	2010	19 vs 21			significantly higher in PCOS	
Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome	Panidis D ¹ , Farmakiotis D, Rouso D, Katsikis I, Delkos D, Piouka A, Gerou S, Diamanti-Kandarakis E.	2008	25 vs 24	<25		significantly higher in PCOS and visfatin-to-insulin ratio were significantly lower in normal weight controls	
Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome	Kowalska I ¹ , Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otzimek E, Wolczynski S, Gorska M	2007	70 vs 45			increase in serum visfatin was observed only in lean PCOS subjects (P=0.012).	
Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome.	Chan TF ¹ , Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM.	2007	26 vs 26			(336.8 +/- 50.2 ng/mL vs 282.4 +/- 43.3 ng/mL	
Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin.	Tan BK ¹ , Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS.	2006				In plasma: mean +/- sd, 30.2 +/- 10.4 vs. 11.2 +/- 6.2 ng/ml; P < 0.01	

Καρδιαγγειακοί κίνδυνοι, Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και άσκηση

Μετά από αναζήτηση άρθρων σχετικών με άσκηση, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και PCOS, εντοπίστηκαν περίπου 202 άρθρα. Απ' αυτά, ύστερα από προσεκτική αξιολόγησή τους, αποκλείστηκαν μελέτες με πειραματικά μοντέλα, άρθρα μη σχετικά με το θέμα, καθώς και μελέτες με διαφορετικό είδος παρέμβασης.

Επιλέχθηκαν 9 μελέτες που σχετίζονται με το PCOS , την άσκηση και την επίδρασή της σε παράγοντες καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Αναλυτικότερα, ο Sprung και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η άσκηση δεκαέξι εβδομάδων, μετά από καθοδήγηση, βελτιώνει αισθητά τη ενδοθηλιακή λειτουργία κατά 3,6% με στατιστική σημαντικότητα (Sprung VS., et al., 2013, Sprung VS, et al., 2013).

Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση του Hagg και των συνεργατών του παρατηρήθηκε βελτίωση σε κάποιες παραμέτρους σχετικές με την σωματική σύσταση, ινσουλίνη, χοληστερόλη, το CRP καθώς και την καρδιαναπνευστική υγεία. (Haqq L, et al., 2014).

Επίσης σε μια μελέτη του Πανίδη και της ομάδας του, δείχθηκε ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής όπως η άσκηση, βελτιώνει μεταβολικές παραμέτρους (Panidis D, et al., 2013). Εκτός αυτού, ο Domescq και οι συνεργάτες του αποκάλυψαν ότι αλλαγές στον τρόπο ζωής γυναικών με PCOS μείωσαν τη γλυκόζη νηστείας και τα επίπεδα ινσουλίνης (Domescq JP, et al., 2013).

Επιπλέον, ο Lenarcik και η ομάδα του έδειξε ευεργετικές επιπτώσεις στην λειτουργική καρδιοπνευμονική ικανότητα και μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε γυναίκες με PCOS (Lenarcik A., et al., 2010).

Άσκηση και Βισφατίνη

Σε οξεία αναερόβια άσκηση σε αθλήτριες ρυθμικής γυμναστικής, τα επίπεδα της βισφατίνης μειώθηκαν. (Roupas ND, et al, 2012). Επίσης, μελέτη με παχύσαρκες έφηβες έδειξε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης στο

πλάσμα αίματος, συγκριτικά με έφηβες κανονικού βάρους. Έπειτα, τα επίπεδα πλάσματος βισφατίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη είχαν μειωθεί σημαντικά μετά από 12 εβδομάδες αερόβιας άσκησης. (Lee KJ, et al, 2010)

Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της βισφατίνης και της ινσουλίνης, μετά από άσκηση ακόμα και σε νεαρούς άνδρες τριαθλητές (Sliwicka E, et al, 2012).

Σε μια έρευνα, επιλέχθηκαν σαράντα οκτώ γυναίκες, μη διαβητικές, από την Κορέα και υποβλήθηκαν σ' ένα πρόγραμμα άσκησης 12 εβδομάδων, με αερόβια άσκηση (45 λεπτά / συνεδρία, 300 Kcal / ημέρα) και προσπάθεια μυϊκής ενδυνάμωσης (20 min / συνεδρία, 100 Kcal / ημέρα), πέντε φορές την εβδομάδα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του βισφατίνης ήταν αυξημένες στα παχύσαρκα άτομα (Δείκτης μάζας σώματος, BMI ≥ 25 kg/m²), σε σύγκριση με μη-παχύσαρκα άτομα ($16,4 \pm 13,4$ ng / ml έναντι $7,7 \pm 5,2$ ng / ml, P = 0,006). Αφού οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα άσκησης, μειώθηκε το σωματικό τους βάρος, η πίεση του αίματος, η γλυκόζη νηστείας, και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, τα επίπεδα στο πλάσμα βισφατίνης μειώθηκαν σημαντικά από $13,6 \pm 12,0$ με $7,7 \pm 7,9$ ng / ml (P = 0,026). (K M Choi. Et al., 2007).

Μια άλλη μελέτη μεταξύ είκοσι νεαρών φοιτητριών φυσιολογικού βάρους (BMI <22,9 kg / m² και το σωματικό λίπος $\leq 29,9$) και δεκαοκτώ παχύσαρκων κοριτσιών (BMI ≥ 25 kg / m² και το σωματικό λίπος $\geq 30\%$) έδειξε ότι τα επίπεδα βισφατίνης στο πλάσμα των παχύσαρκων εφήβων ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα από τα επίπεδα των νορμοβαρών κοριτσιών. Τα επίπεδα της βισφατίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν σημαντικά μειωμένα μετά από 12 εβδομάδες αερόβιας άσκησης. (Lee KJ., et al., 2010).

Μελετήθηκαν επίσης δεκαέξι παχύσαρκοι άνδρες και γυναίκες (ηλικία = 65 + / - 1 έτος, ο δείκτης μάζας σώματος = $33,4 + / - 1,5$ kg/m²) και δείχθηκε ότι μετά από 12 εβδομάδες, τα επίπεδα βισφατίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά

μειωμένα (16,9 + / - 2,2 έναντι 14,5 + / - 1,8 ng/ml, P <0,05). (Haus JM. et al., 2009).

Πενήντα τέσσερα υπέρβαρα ($\Delta\text{M}\Sigma > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$) άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, χωρίς αγγειακές επιπλοκές, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που έκανε αεροβική προπόνηση για 12 εβδομάδες (N = 27), 4 φορές / εβδομάδα, 45-60 λεπτά / συνεδρία) ή με την ομάδα ελέγχου (N = 27), που έγινε πρόταση λεκτικά μόνο, να αυξήσουν τη σωματική δραστηριότητα. Τελικά, η αερόβια άσκηση βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (p <0,05). Επιπλέον, στην ομάδα που ακολούθησε αερόβια άσκηση αυξήθηκαν τα επίπεδα της απελίνης (p = 0.007). (Kadoglou NP., et al., 2012).

Άσκηση και απελίνη

Μελετήθηκαν 247 άνδρες και γυναίκες με ΣΔ2, χωρίς έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο. Ταξινομήθηκαν σε ομάδες: Α) καθιστική ζωή, οι οποίοι δεν αναφέρουν οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα (ή δραστηριότητες ως <2 ώρες / εβδομάδα) και Β) ενεργοί χαμηλής ή μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα (> 2 ώρες / εβδομάδα). Η ομάδα με ενεργή δραστηριότητα έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα βισφατίνης σε σχέση με την ομάδα που είχαν καθιστική ζωή (10,16 ± 5,53 ng / ml vs 14,77 ± 8,48 ng / ml, ρ = 0.013), καθώς και υψηλότερα επίπεδα απελίνης (1,39 ± 0,65 ng / ml vs 1,04 ± 0,35 ng / ml, ρ = 0.018) .(Kadoglou NP., et al., 2012).

Ακολουθεί ένας πίνακας με τις μελέτες που αναλύθηκαν παραπάνω, έχοντας περισσότερες λεπτομέρειες για την καθεμία, ξεχωριστά.

Μελέτη	Ερευνητές	Έτος μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Λεπτομέρειες άσκησης	BM I	Ηλικία	Συμπέρασμα
Exercise training in polycystic ovarian syndrome	Sprung VS ¹ , Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N,	2013	10 vs 7	16-wk exercise	31 vs 35	27 vs 29	Supervised exercise in women with PCOS improves

enhances flow-mediated dilation in the absence of changes in fatness	Kemp GJ, Daousi C, Green DJ, Cable NT, Jones H.						endothelial function/EX improved flow-mediated dilation by 3.6% (95% CI = 0.5-6.7, P = 0.03
The Effect of Lifestyle Intervention on Body Composition, Glycaemic Control and Cardio-Respiratory Fitness in Women With Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N.	2014					improvement body composition parameters, insulin, total and LDL-cholesterol, CRP and cardio-respiratory fitness
Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.	Domecq JP ¹ , Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, Phung OJ, Wang A, Hoeger K, Pasquali R, Erwin P, Bodde A, Montori VM, Murad MH.	2013	583				lifestyle modification reduces fasting blood glucose and insulin levels
Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility	Panidis D ¹ , Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I	2013					improve metabolic parameters
Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is impaired in polycystic ovary syndrome but can be improved by exercise training.	Sprung VS, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Daousi C, Atkinson G, Aziz NF, Kemp GJ, Green DJ, Cable NT, Jones H.	2013	11 vs 6	16 weeks of exercise training	30 ± 7	31 ± 6	Cutaneous microvascular NO function can be improved with exercise training.
Effects of exercise and group counselling on body composition and VO ₂ max in overweight women with polycystic ovary syndrome	Roessler KK, Birkebaek C, Ravn P, Andersen MS, Gliintborg D.	2013	14	8weeks high-intensity aerobic exercise followed by 8 weeks of group counselling			beneficial effects on waist circumference, weight, and VO ₂ (max)
Effect of lifestyle	Lass N, Kleber M.	2011	33 vs 26	1-yr		12-	effective to

intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls.	Winkel K, Wunsch R, Reinehr T.			lifestyle intervention based on nutrition education, exercise training, and behavior therapy		18	treat menstrual irregularities, normalize androgens, and improve CRF and IMT in obese adolescent
Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review.	Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ.	2011		moderate intensity physical activity and most were of either 12 or 24 weeks			results remain elusive
Cardiopulmonary functional capacity and the role of exercise in improving maximal oxygen consumption in women with PCOS.	Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B.	2010					beneficial effects on cardiopulmonary functional capacity and reduces the risk of cardiovascular disease

Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Μετά από την διερεύνηση του PCOS συγκριτικά με την FMD, δείχθηκε ότι στην πλειοψηφία των μελετών, η μεταβολή της ενδοθηλίου-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και επισημαίνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε γυναίκες που πάσχουν από PCOS (Guleria AK, Et al, 2014, Celik C. et al., 2013, Barcellos CR., et al, 2013) καθώς επισημάνθηκε και η αντίσταση στην ινσουλίνη. (Barcellos CR., et al, 2013, Moran LJ., et al, 2009, Cascella T., et al., 2008, Arıkan S. et al, 2009, Brinkworth GD. Et al., 2006). Βέβαια, υπήρχαν μελέτες που τόνισαν ότι αυτή η μείωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας παραμένει αμφίβολη

(Diamanti-Kandarakis E, et al., 2006). Είναι γνωστό άλλωστε ότι η μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία αντιπροσωπεύει το πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, η οποία συσχετίζεται με διάφορες συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Βασιζόμενοι σ' αυτό, η ομάδα της Di Franco πραγματοποίησε μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα μελέτη στην οποία εξέτασε τα επίπεδα της απελίνης, σε ασθενείς που έπασχαν από πρώιμο στάδιο ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ERA-early rheumatoid arthritis) και σε φυσιολογικά άτομα. Έδειξαν ότι η ομάδα ERA είχε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα από ό, τι τα άτομα ελέγχου (Manuela Di Franco, et al., 2012).

Σχετικά με την απελίνη και το PCOS, η πλειοψηφία των μελετών έδειξε μειωμένα επίπεδα απελίνης σε γυναίκες PCOS και αυτό μπορεί να υποδηλώνει έναν προστατευτικό ρόλο της απελίνης όπως αναφέρθηκε παραπάνω. (Altinkaya SÖ., et al., .2014, Choi YS., et al., .2012, Chang CY., et al., 2011, Olszanecka-Glinianowicz M., et al., 2013). Βέβαια, υπήρχαν δύο έρευνες που παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα απελίνης σε γυναίκες με PCOS, κάτι που μπορεί να συνδεθεί με παχυσαρκία ανδρογονικού τύπου και ακολούθως με υπερινσουλιναίμια, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, διαβήτη καθώς και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων. (Kirschner MA, et al, 1990).

Βέβαια, υψηλά επίπεδα απελίνης μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην απελίνη. Ο Krist και οι συνεργάτες του ,μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους και της άσκησης στην απελίνη, σε παχύσαρκες γυναίκες. Έδειξαν λοιπόν, ότι η μειωμένη έκφραση απελίνης μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εκτός από τη σημαντική απώλεια βάρους (Krist J, et al., 2013).

Μετά από ανασκόπηση ερευνών σχετικά με την βισφατίνη και το PCOS, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου Atsunori Fukuhara et al ,2005, Beltowski J. 2006Tan BK' et al.,2006, Chan TF., et al., 2007 ,Kowalska I., et al, 2007, Panidis D., et al., 2008, Ozkaya M, et al., 2010, Cekmez F., et al.,2011, που μπορεί να επηρεάζει και την ενδοθηλιακή τους λειτουργία. (Mattu HS et al., 2013). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η

βισφατίνη έχει θετική συσχέτιση με το σπλαχνικό λίπος και εμπλέκεται σε φλεγμονή του ενδοθηλιακού αγγείου. Επίσης, η μείωση που προκαλείται από άσκηση στη βισφατίνη πλάσματος είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα της απώλειας βάρους και τις μεταβολές της σύστασης του σώματος.

Βέβαια υπήρχαν μελέτες που δεν έδειξαν αυτή τη στατιστική σημαντικότητα στα επίπεδα της βισφατίνης ή καμία απολύτως διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Η άσκηση παίζει ευεργετικό ρόλο στο PCOS, καθώς η πλειοψηφία των μελετών τόνισε μια βελτίωση ως προς την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη σωματική σύσταση και ινσουλίνη καθώς και άλλες μεταβολικές παραμέτρους (Sprung VS., et al., 2013, Sprung VS, et al., 2013, Haqq L, et al., 2014).

Αυτή η θετική επίδραση της άσκησης αναδεικνύεται συγκεκριμένα στην αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών (Palomba S, et al, 2008), στην περίπτωση παχυσαρκίας (Moran LJ, et al, 2009). ή και καρδιαναπνευστικής αντοχής (Vigorito C. et al, 2007.)

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για ανασκόπηση που να ανδεικνύουν το ρόλο της άσκησης στην επίδραση της βισφατίνης και απελίνης σε γυναίκες PCOS. Είναι επιτακτική η ανάγκη για πρωτόκολλα που αφορούν γυναίκες PCOS και η αξιολόγηση παραγόντων όπως η βισφατίνη, FMD, απελίνη μετά από δοκιμασία άσκησης .

Βιβλιογραφία

1. Hart R, Hickey M, Franks S 2004 *Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 18:671–683
2. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ 2001 *Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin*

- dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome.* Hum Reprod 16:1995–1998
3. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A 1989 *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome.* Diabetes 38:1165–1174
 4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES & Yildiz BO (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2745–2749
 5. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ & Fauser BC (2006). PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 113, 1210–1217
 6. Dumesic DA, Richards JS, Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril.* 2013
 7. Baldani DP, Skrgatić L, Goldstajn MS, Zlopasa G, Oguić SK, Canić T, Piljek AN., Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Croatian population, *Coll Antropol.* 2012
 8. Xiang S, Hua F, Chen L, Tang Y, Jiang X, Liu Z. Lipid Accumulation Product is Related to Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome, *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013
 9. Cobin RH. Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. *Intern Emerg Med.* 2013
 10. Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of Low-Grade Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), *Curr Pharm Des.* 2013
 11. Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R, Hesse-Hussain J, Mann K, Schedlowski M, Arck PC, Eisenbruch S. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008
 12. Carmina E 2009 Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climateric* 12 (Suppl 1):22–25
 13. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS 1992 Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:119–12.
 14. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA 1998 Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 51:415–422
 15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 2009

The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91:456–488

16. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD 1997 Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 126:32–35
17. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK 1996 Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 174:1224–1232
18. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS 1998 Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51:581–586
19. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H 2000 Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:595–600
20. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF, Fitzpatrick LA 2003 Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2562–2568
21. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ 2008 Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1276–1284
22. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410–1415
23. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, Lekakis J, Mavrikakis M. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:749–756
24. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, Paraskevaides EA, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5088–5095.
25. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, Russo T, Tolino A, Zullo F, Lombardi G et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6072–6076
26. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119:356.e351–356.e356.
27. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers

in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006a; 36:691–697

28. Ilie IR, Pepene CE, Duncea I, Ilie R. Vascular abnormalities and low-grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome: relationships with insulin resistance, obesity and hyperandrogenemia. *Cent Eur J Med* 2008;3:257–270.
29. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J 2000 Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15:785–789
30. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A 2001 Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 111:607–613,
31. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS 2004 Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5454–5461, Macut D, Damjanovic S, Panidis D, Spanos N, Glisic B, Petakov M, Rousso D, Kourtis A, Bjekic J, Milic N 2006 Oxidised low-density lipoprotein concentration—early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur J Endocrinol* 155:131–136
32. Carmina E, Lobo RA 2004 Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 82:661–665
33. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R 2005 Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 83:1454–1460
34. Corbould A 2008 Insulin resistance in skeletal muscle and adipose tissue in polycystic ovary syndrome: are the molecular mechanisms distinct from type II diabetes? *Panminerva Med* 50:279–294
35. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A 2002 Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1017–1023
36. Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR, Dunaif A 2005 Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3236–3242
37. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A 1999 Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920–924
38. Ford ES 2004 The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173:309–314

39. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L 2001 Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689
40. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J 1999 Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141–146
41. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A 1999 Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169
42. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB 1985 Lipoprotein lipid concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946–951
43. Essah PA, Nestler JE, Carmina E 2008 Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 31:35–41
44. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS 2008 A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 93:470–476
45. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, Spinass GA, Carmina E 2009 Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* 24:2286–2292
46. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R, Endocrine Society 2008 Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3671–3689
47. Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, Rini G, Ferin M, Lobo RA 2009 Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 91(Suppl 4):1332–1335,
48. Kirchengast S, Huber J 2001 Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 16:1255–1260
49. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B 2003 Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 79:1358–1364
50. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, Demers LM, Legro RS 1999 Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 72:21–25

51. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Di Fede G, Rini GB 2007 Abdominal fat quantity and distribution in women with Polycystic Ovary Syndrome and the extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2500–2505
52. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H 2000 Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 595–600
53. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J 1999 Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141–146
54. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN 2006 Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:48–53
55. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE 2005 Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929–1935
56. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS 2004 Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5454–5461
57. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN 2006 Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:48–53
58. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE 2005 Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929–1935
59. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH 2005 Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 106:131–137 34, 66-68
60. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Milla'n JL, Escobar- Morreale HF 2006 Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–2086
61. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Milla'n JL, Escobar- Morreale HF 2006 Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–2086
62. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M 1990 Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 54:255–259

63. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD 1997 Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 126:32–35
64. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–1760.
65. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386–391.
66. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997;28:348–353
67. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
68. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, van der Linden J, Kallner G, Jussila R, Agewall S. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179:311–316
69. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK 1996 Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 174:1224–1232
70. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH 2000 Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2414–2421
71. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):741–60.
72. Arıkan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril*. 2009;91(2):450–5

73. 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
74. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow mediated dilation in polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):438–446
75. Humphrey JD, Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels, *Cell Biochem Biophys*. 2008;50(2):53-78. doi: 10.1007/s12013-007-9002-3. Epub 2007 Oct 24.
76. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115
77. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF, Creager MA, Yeung AC. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vascular Medicine* 1997;2:87–92.
78. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gehard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery.
79. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European heart journal* 2005;26:363–368
80. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancina G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2005;23:7–17
81. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *The Journal of physiology* 2005;568:357–369.
82. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1-H5.
83. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-253.
84. Laroia ST¹, Ganti AK, Laroia AT, Tendulkar KK., Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding, *Int J Cardiol*. 2003 Mar;88(1):1-9

85. Gokse N, Vita JA. Clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:685-706.
86. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143
87. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, Murakami T, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, Hirase H, Nagata M, Takahashi Y, Ohnaka M. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn Circ J*. 1998 Jun;62(6):425-30.
88. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
89. Giannotti G, Landmesser U., Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*. 2007 Oct;32(7):568-72., Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
90. Perticone F Post-prandial hypertriglyceridemia and endothelium-dependent vasorelaxation. *Eur J Clin Invest*. 2001 Dec;31(12):1013-4. Review
91. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:23–37.
92. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G and Baron AD (1996) Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97,2601–2610
93. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168
94. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*. 2003;108:2093–8.
95. Atsunori Fukuhara et al, Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin, *Science* 307, 426 ,2005
96. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique .beneficial. adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-RA119.
97. Roupas ND, Mamali I, Armeni AK, Markantes GK, Theodoropoulou A, Alexandrides TK, Leglise M, Markou KB, Georgopoulos NA, The influence of intensive physical training on salivary adipokine levels in Elite Rhythmic Gymnasts. *Horm Metab Res*. 2012 Dec;44(13):980-6
98. Lee KJ, Shin YA, Lee KY, Jun TW, Song W, Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2010

99. Sliwicka E, Pilaczyńska-Szcześniak L, Nowak A, Zieliński J. Resistin, visfatin and insulin sensitivity in selected phases of annual training cycle of triathletes., *Acta Physiol Hung*. 2012
100. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H & Tilg H, 2007 *Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. Journal of Immunology* 178 1748–1758.
101. Vigorito C, Giallauria F, Palomba S, et al. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007;92(4):1379–84
102. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1966–82.
103. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod*. 2008;23(3):642–50
104. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P, Apelin, diabetes, and obesity,. *Endocrine*. 2011 Aug;40(1):1-9. doi: 10.1007/s12020-011-9507-9.
105. Isabelle Castan-laurell, Cédric Dray, Claude Knauf, Oxana Kunduzova and Philippe Valet, Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology and Metabolism* ,2012
106. Guleria AK, Syal SK, Kapoor A, Kumar S, Tiwari P, Dabadghao P, Cardiovascular disease risk in young Indian women with polycystic ovary syndrome, *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jan;30(1):26-9. doi: 10.3109/09513590.2013.831835. Epub 2013 Sep 10.
107. Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Aziz NF, Daousi C, Kemp GJ, Green DJ, Cable NT, Cuthbertson DJ., Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition., *Clin Sci (Lond)*. 2014 Jan 1;126(1):67-74. doi: 10.1042/CS20130186.,
108. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):438-46. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04490.x.
109. Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, Hayashida SA, Baracat EC, Romano A, Brito VN, Marcondes JA. Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid

- profile. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):370-4. doi: 10.3109/09513590.2012.743009. Epub 2013 Jan 18.
110. Celik C, Bastu E, Abali R, Alpsoy S, Guzel EC, Aydemir B, Yeh J., The relationship between copper, homocysteine and early vascular disease in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013 May;29(5):488-91. doi: 10.3109/09513590.2013.774361. Epub 2013 Mar 12.
111. Mohammadi A, Aghasi M, Jodeiry-Farshbaf L, Salary-Lac S, Ghasemi-Rad M., Evaluation of early atherosclerotic findings in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2011 Oct 24;4(1):19. doi: 10.1186/1757-2215-4-19.
112. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):341-7. doi: 10.1002/uog.10084. Epub 2012 Feb 9.
113. Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ, A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome, *Clin Sci (Lond).* 2009 May;116(10):761-70. doi: 10.1042/CS20080218.,
114. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F, Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod.* 2008 Jan;23(1):153-9. Epub 2007 Nov 16
115. Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function, *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):450-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.057. Epub 2008 May
116. Brinkworth GD, Noakes M, Moran LJ, Norman R, Clifton PM, Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome, *BJOG.* 2006 Nov;113(11):1308-14.
117. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:749-756
118. 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.
119. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI 1999 A survey of the polycystic ovary syndrome in

- the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006–4011
120. Atsunori Fukuhara et al, Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin, *Science* 307, 426 ,2005
 121. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique .beneficial. adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-RA119.
 122. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS, Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5022-8. Epub 2006 Sep 26,
 123. Chan TF ,Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM. Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):401-5. Epub 2007 Feb 28.,
 124. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, Wolczynski S, Gorska M, Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod.* 2007 Jul;22(7):1824-9.,
 125. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Katsikis I, Delkos D, Piouka A, Gerou S, Diamanti-Kandarakis E., Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome, *Eur J Intern Med.* 2008 Oct;19(6):406-12. doi: 10.1016/j.ejim.2007.05.014. Epub 2008 Jan 30.,
 126. Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y., Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(3):880-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.058. Epub 2008 Dec 25.
 127. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinöz S, Metin Ipcioglu O, Karademir F. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw.* 2011 Mar;22(1):32-7. doi: 10.1684/ecn.2011.0279.
 128. Wang Y, Yu P, Clinical significance and changes of serum visfatin, adiponectin and leptin levels in patients with polycystic ovarian syndrome ,
 129. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009 Jan;34(1):72-5,
 130. Gen R, Akbay E, Muslu N, Sezer K, Cayan F., Plasma visfatin level in lean women with PCOS: relation to proinflammatory markers and insulin resistance, *Gynecol Endocrinol.* 2009 Apr;25(4):241-5. doi: 10.1080/09513590802585613.,
 131. Yildiz BO, Bozdogan G, Otegen U, Harmanci A, Boynukalin K, Vural Z, Kirazli S, Yarali H. Visfatin and retinol-binding protein 4 concentrations in lean, glucose-tolerant women with PCOS, *Reprod Biomed Online.* 2010 Jan;20(1):150-5. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.10.016. Epub 2009 Oct 31
 132. Spanos N, Tziomalos K, Macut D, Koiou E, Kandaraki EA, Delkos D, Tsourdi E, Panidis D. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obes Facts.* 2012;5(4):495-504. doi: 10.1159/000341579. Epub 2012 Jul 23..

133. Jongwutiwes T, Lertvikool S, Leelaphiwat S, Rattanasiri S, Jultanas R, Weerakiet S. Serum visfatin in Asian women with polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol*. 2009 Aug;25(8):536-42. doi: 10.1080/09513590903015478
134. Hong Y, Zhao XM, Huang LL, Li L, Chen XL, Yang DZ. Serum visfatin is elevated in Chinese women with polycystic ovary syndrome, but might not be a reliable predictor of their glucose intolerance. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Apr-Jun;26(2):221-9.
135. Plati E, Kouskouni E, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou M, Kaparos G, Baka S. Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation, *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1451-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.055. Epub 2009 Jun 12
136. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Zdun D, Bożentowicz-Wikarek M, Sikora J, Chudek J, Skalba P Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass, metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 May;162(1):55-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.01.026. Epub 2012 Mar 6
137. Güdücü N, İşçi H, Görmüş U, Yiğiter AB, Dünder I. Serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Aug;28(8):619-23. doi: 10.3109/09513590.2011.650749. Epub 2012 Feb 8
138. Liu J¹, Zhang D., The role of oxidative stress in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Mar;43(2):187-90.
139. Tsouma I¹, Kouskouni E, Demeridou S, Boutsikou M, Hassiakos D, Chasiakou A, Hassiakou S, Baka S. Correlation of visfatin levels and lipoprotein lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovarian stimulation. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul;30(7):516-9. doi: 10.3109/09513590.2014.896896. Epub 2014 Feb 27
140. Altinkaya SÖ, Nergiz S², Küçük M³, Yüksel H². Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 May;176:168-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.022. Epub 2014 Feb 26
141. Choi YS, Yang HI, Cho S, Jung JA, Jeon YE, Kim HY, Seo SK, Lee BS. Serum asymmetric dimethylarginine, apelin, and tumor necrosis factor- α levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 Nov;77(13):1352-8. doi: 10.1016/j.steroids.2012.08.005. Epub 2012 Aug 25.
142. Chang CY, Tsai YC, Lee CH, Chan TF, Wang SH, Su JH. Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2520-3.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.044. Epub 2011 May 14..
143. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skalba P, Chudek J. Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal

- disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):238-42. doi: 10.1111/cen.12120. Epub 2013 May 6
144. Gören K, Sağsöz N², Noyan V², Yücel A², Çağlayan O³, Bostancı MS⁴ Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012 Mar 1;13(1):27-31. doi: 10.5152/jtgga.2011.74. eCollection 2012
145. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydınöz S, Metin İpcioglu O, Karademir F. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw*. 2011 Mar;22(1):32-7. doi: 10.1684/ecn.2011.0279
146. Sprung VS, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Kemp GJ, Daousi C, Green DJ, Cable NT, Jones H. Exercise training in polycystic ovarian syndrome enhances flow-mediated dilation in the absence of changes in fatness, *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Dec;45(12):2234-42. doi: 10.1249/MSS.0b013e31829ba9a1.
147. Sprung VS, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Daousi C, Atkinson G, Aziz NF, Kemp GJ, Green DJ, Cable NT, Jones H. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is impaired in polycystic ovary syndrome but can be improved by exercise training. *J Physiol*. 2013 Mar 15;591(Pt 6):1475-87. doi: 10.1113/jphysiol.2012.246918. Epub 2013 Jan 14
148. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N., The Effect of Lifestyle Intervention on Body Composition, Glycaemic Control and Cardio-Respiratory Fitness in Women With Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2014 Mar 25
149. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine*. 2013 Dec;44(3):583-90. doi: 10.1007/s12020-013-9971-5. Epub 2013 Apr 27.
150. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, Phung OJ, Wang A, Hoeger K, Pasquali R, Erwin P, Bodde A, Montori VM, Murad MH. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4655-63. doi: 10.1210/jc.2013-2385. Epub 2013 Oct 3.
151. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B. Cardiopulmonary functional capacity and the role of exercise in improving maximal oxygen consumption in women with PCOS. *Endokrynol Pol*. 2010 Mar-Apr;61(2):207-9
152. Manuela Di Franco, Francesca Romana Spinelli, Alessio Metere, Maria Chiara Gerardi, Virginia Conti, Francesca Boccacini, Cristina Iannuccelli, Francesco Ciciarello, Luciano Agati, and Guido Valesini, Serum Levels of Asymmetric Dimethylarginine and Apelin as Potential Markers of Vascular Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis, *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 347268

153. Krist J, Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, Schön MR, Gärtner D, Dietrich A, Shang E, Lohmann T, Dreßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M, Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity, *Obes Facts*. 2013
154. Robert A. Wild, Enrico Carmina, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Anuja Dokras, Hector F. Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Rogerio Lobo, Robert J. Norman, Evelyn Talbott, and Daniel A. Dumesic, Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society, *J Clin Endocrinol Metab*, May 2010, 95(5):2038–2049
155. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P, Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005 Apr; 146(4):1764-71.
156. Kirschner MA, Samojlik E, Drejda M, Szmalec E, Sebneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:473–9.
157. Mattu HS, Randeva HS., Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013 Jan 2;216(1):T17-36. doi: 10.1530/JOE-12-0232. Print 2013 Jan.
158. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, Paraskevaïdis EA, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK., Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5088-95. Epub 2005 Jun 28.
159. K M Choi, J H Kim¹, G J Cho², S H Baik, H S Park, S M Kim, Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels, *Eur J Endocrinol* October 1, 2007 157 437-442
160. Lee KJ¹, Shin YA, Lee KY, Jun TW, Song W., Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2010 Aug;20(4):275-81
161. Haus JM¹, Solomon TP, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzalez F, Kirwan JP. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jun;41(6):1255-60. doi: 10.1249/MSS.0b013e318195bad5
162. Kadoglou NP¹, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, Liapis CD, Angelopoulou N., The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes., *Med Sci Monit*. 2012 May;18(5):CR290-5
163. Kadoglou NP¹, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes, *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):137-42. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.020. Epub 2011 Nov 29.

