

## KADIN ÜREME HORMONLARI VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN POLİKİSTİK ÖVER SENDROMU ETİOPATOGENEZİNDEKİ YERİ

### EFFECTS OF FEMALE SEX HORMONES AND LEPTİN LEVELS ON ETIOPATHOGENESIS OF POLICYSTIC OVARY SYNDROME

Sanem ÇİMEN<sup>1</sup> Özer ÖZTEKİN<sup>1</sup> Mehmet GENCER<sup>1</sup> Erhan MULUK<sup>1</sup> Hakan SABIRLI<sup>1</sup>  
Servet KIZILDAĞ<sup>2</sup> Gündüz DEMİR<sup>1</sup> Lütfi Çamlı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, izmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, izmir

Anahtar Sözcükler: polikistik över, leptin, serbest testosteron  
key words : polycystic ovary, leptin, free testosteron

#### ÖZET

*Bu çalışmamızda polikistik över sendromunda (PKOS) serum leptin seviyelerindeki değişiklikleri ve bu değişikliklerin PKOS ile bağlantılı diğer hormonlarla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmamız 01.10.2001-01.06.2002 tarihleri arasında izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniği'ne başvuran 32 PKOS hastası ve kontrol grubunu oluşturan 32 sağlıklı kadını içermektedir. Hastaların serum hormon düzeyleri RIA (Radioimmune assay) yöntemi ile saptandı. Reprodüktif yaş grubundaki kadınlarda immunoreaktif leptin konsantrasyonları ölçüldü. BMI (Vücut Kitle indeksi)'si 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlar zayıf, üstünde olanlar obez olarak kabul edildi. Kontrol grubunda obezlerde, zayıflara oranla anlamlı ölçüde artmış leptin seviyeleri tespit edildi (P < 0,05). PKOS'lu zayıf hastalarda kontrol grubundaki zayıflara oranla leptin seviyeleri daha yüksekti (P < 0,05), ancak obez kontrol grubundakilere benzer ölçülerdeydi. PKOS'lu obez kadınlarda PKOS'lu zayıflara ve kontrol grubundaki tüm hastalara oranla dolaşımdaki leptin seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek bulundu (P < 0,05). PKOS'lu hastaların yüksek bir bölümü hiperandrojenikti. Beklendiği gibi, PKOS'lu hastalarda serbest testosteron seviyeleri (3.7 ± 0,2 pg/ml) anlamlı ölçüde yüksekti (P = 0,008). PKOS'lu gruptaki hastaların çoğunluğundaki leptin seviyeleri kontrol grubu için olan %99'luk tahmini aralıktadır. Bu çalışmanın sonuçları serum leptin seviyeleri ile BMI arasında daha önce gösterilmiş olan pozitif korelasyonu desteklemektedir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda artmış leptinin yüksek serbest testosteron seviyeleri ile bağlantılı olabileceği düşünüldü. Kontrol grubunda serum leptin seviyeleri ile insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı.*

#### SUMMARY

*Our objective was to determine the levels of serum leptin in polycystic ovarian syndrome (PCOS) and to compare this with other PCOS related hormones. 32 PCOS patients and 32 healthy women who admitted to Obstetrics and Gynecology Clinics of İzmir Atatürk Education and Research Hospital during 01.10.2001-01.06.2002 were included in this study. Serum hormone levels were measured by RIA method. In control group obese women had significantly higher leptin levels than non-obese controls (p<0.05). Immunoreactive serum leptin levels were measured in reproductive women. Women with BMI (Body Mass index) levels below 25 kg/m<sup>2</sup> were accepted as lean while those above this level were regarded as obese. Significantly higher leptin levels were measured in obese group (p<0.05). Lean PCOS patients had higher leptin*

Yazışma adresi: Özer ÖZTEKİN, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, izmir  
Makalenin geliş tarihi: 14.04.2003; Kabul tarihi: 18.08.2003

levels than those of control group ( $p<0.05$ ) but similar to obese controls. Obese PCOS patients had the highest leptin levels among all groups ( $p<0.05$ ). Most of PCOS patients had hyperandrogenism. Free testosterone levels were higher in PCOS patients as we expected ( $3.7 \pm 0.2$  pg/ml). Most of PCOS patients had leptin levels in the range of 99% prediction interval for control group. Non-obese PCOS patients had higher leptin levels than non-obese controls ( $p<0.05$ ) but similar with obese controls. There were no relation between high leptin levels and LH, FSH or LH/FSH. Higher leptin levels were found to be related to with high free testosterone levels in PCOS patients.

## GİRİŞ

1935 yılında Stein ve Leventhal, anovulasyon ile birlikte görülen bir semptom kompleksi tanımlamışlardır. Bu sendromun ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmesi, yıllar boyunca probleme daha katı bir yaklaşımda bulunulmasına neden olmuştur (1). Yalnızca anamnezinde oligomenore, hirsutizm, obesite ile birlikte normalden büyük, polikistik overleri olan hastalar, polikistik over sendromu olguları olarak kabul edilmişlerdir. Bu problemi değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilen sürekli bir anovulasyon hali olarak düşünmek en doğrusudur.

Adipositlerden sağlanan bir molekül olan ve OB-geninin ürünü olan leptin beyin enerji depolarını gösteren ve son zamanlarda rodentlerin üreme aksında önemli etkileri olduğu bulunan bir moleküldür (1).

Polikistik over sendrom'lu (PKOS) zayıf ve şişman hastaların %30'unda leptin seviyelerinde belirgin artış gözlemlendiğinden, PKOS patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu görüşün tersine Mantzoros ve arkadaşları leptin ile dolaşımdaki gonadal steroid seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (2).

Çalışmalar leptin ve gonadotropin sekresyonu arasındaki bir ilişkinin varlığını doğrulamakta, fakat hangisinin diğerini regüle ettiğini açıklamamaktadır. Son zamanlardaki bilgiler PKOS'lu bazı kadınlardaki yüksek leptin seviyelerinin PKOS'da infertiliteye katkısı olduğunu göstermiştir (3).

Biz bu çalışmamızda mevcut bilgiler ışığında polikistik over sendromunda serum leptin seviyelerindeki değişiklikler ve bu değişikliklerin PKOS ile bağlantılı diğer hormonlarla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız 01.10.2001-01.06.2002 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Polikliniği'ne başvuran 32 PKOS hastası ve kontrol grubunu oluşturan 32 sağlıklı kadını içermektedir.

Hirsutizm, biyokimyasal olarak gösterilen androjen fazlalığı (yüksek serum testesteronu [F-Testesteron  $> 3,18$  ng/ml] ve/veya androstenedion [A $>2,4$ ng/mL], oligomenore ve amenore gibi menstrüel siklus düzensizlikleri ve

ultrasonografide artmış stromanın yanında, multipl küçük subkortikal folliküller içeren büyümüş overlerin varlığı, PKOS için diagnostik kriter olarak alınmıştır.

Kontrol grubu düzenli menstrüel siklusları olan, hiperandrogenizme ait klinik bulguları olmayan, ultrasonografik olarak PKOS düşündürülen bulguları olmayan 32 sağlıklı kadından oluşmaktadır.

Çalışmaya katılan kadınlar çalışma öncesinde çalışma süresince herhangi bir ilaç almadılar. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin seviyeleri normal olup hiçbirinde androjen salgılayan neoplazmalar, Cushing sendromu, 21-Hidroksilaz eksikliği veya diabetes tespit edilmedi. Tüm hastalara ve kontrol grubundaki kadınlara çalışma ile ilgili bilgi verilip onayları alındı.

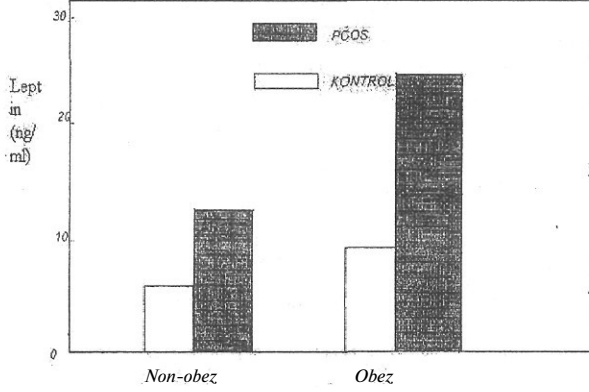
Tüm katılımcılarda Follikül-stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), estrodial (E2), androstenedione (A), F-Testosteron, dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S), insülin ve leptin ölçüldü. Serum leptin seviyeleri hastalar ve kontrol grubunun yanısıra obez ve non-obez alt grupları arasında da karşılaştırıldı. Reprodüktif yaş grubundaki kadınlarda immunoreaktif leptin konsantrasyonları ölçüldü. BMI'si  $25 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olanlar zayıf, üstünde olanlar obez olarak kabul edildi.

Hastalardan en az 12 saat açlık sonrası sabah 08-10 arası kan örnekleri alındı. Örnekler 2000 g'de 10dk boyunca santrifüj edildi. Ölçümleri yapıncaya kadar serum örnekleri  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de depolandı. FSH, LH, E2, A, F-Testesteron, DHEA-S ve insülin seviyeleri standart RİA (Radioimmune assay) yöntemiyle ölçüldü. Leptin seviyeleri ise "Human Leptin" standart kabul edilerek ticari RİA kitleri ile (DSL- Diagnostic systems Laboratories) ölçüldü. Ölçüm içi ve ölçümler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %4,2 ve %4,5 olarak bulundu.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 6,0 programı ile yapıldı. Grup içi farklılıklar Kruskal-Wallis ANOVA testini takiben Dunn's testi ile çiftli karşılaştırma yapılarak belirlendi.  $P<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arası lineer korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

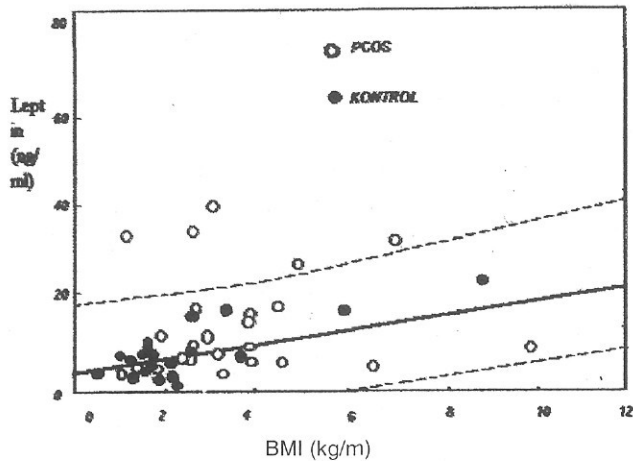
## BULGULAR

Düzenli menstruasyon gösteren kontrol grubunda obezlerde, zayıflara oranla anlamlı ölçüde artmış leptin seviyeleri tespit edildi ( $P < 0,05$ ). PKOS'lu zayıf hastalarda kontrol grubundaki zayıflara oranla leptin seviyeleri daha yüksekti ( $P < 0,05$ ), ancak obez kontrol grubundakilere benzer ölçülerdeydi (Şekil 1).



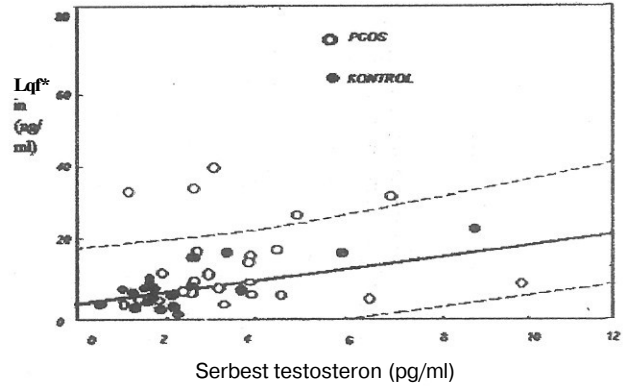
Şekil 1. PKOS'lu ve normal, obez ve non-obez kadınlarda serum leptin konsantrasyonları; non-obez PKOS (n=16), obez PKOS (n=16), obez kontrol (n=16), non-obez kontrol (n=16).

PKOS'lu obez kadınlarda PKOS'lu zayıflara ve kontrol grubundaki tüm hastalara oranla dolaşımdaki leptin seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $P < 0,05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda ortalama leptin seviyeleri yüksek olmasına rağmen kişisel olarak bakıldığında PKOS'lu ve kontrol grubundaki hastalar arasında içiçe geçme söz konusuydu. Serum leptin seviyeleri BMI'nin bir fonksiyonu olarak analiz edildiğinde (Şekil 2) leptin ile BMI arasında pozitif bir korelasyon gözlenmekteydi ( $P < 0,05$ ). PKOS grubunda düşük leptin seviyelerine rastlanmadı.



Şekil 2. Kontrol grubundaki kadınlarda leptin ve BMI arasındaki lineer korelasyon ( $p < 0,05$ ) (kalın çizgi), kesikli çizgi ise PKOS'lu kadınlar BMI ve leptin arasındaki lineer regresyon ( $p < 0,05$ )

PKOS'lu hastaların yüksek bir bölümü hiperandrojenikti. Beklendiği gibi, PKOS'lu hastalarda serbest testosteron seviyeleri ( $3.7 \pm 0,2$  pg/mL) anlamlı ölçüde yüksekti ( $P = 0,008$ ). Tablo III'te görüldüğü gibi kontrol grubunda leptin ve serbest-testosteron değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. ( $P < 0,05$ ). BMI'de olduğu gibi PKOS'lu hastaların bir kısmında (%13) leptin seviyeleri %99'luk tahmini aralığının üzerindeydi. PKOS grubunda serbest testosteron ile leptin arasında anlamlı korelasyon yoktu. ( $P = 0,86$ ). Kontrol grubunda leptin seviyeleri ile total testosteron arasında gerçek bir pozitif korelasyon gözlemlendi ( $P < 0,05$ ).



Şekil 3. Kontrol grubundaki kadınlarda serbest testosteron ve leptin arasındaki lineer korelasyon ( $P < 0,05$ )

Ancak PKOS'lu grupta önemli korelasyon yoktu ( $P = 0,85$ ). BMI açısından yüksek leptin seviyesi tespit edilen PKOS'lu 8 hastada normal leptin seviyeleri bulunan PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında hormonal açıdan farklılık gözlenmedi (Tablo 1). Kontrol grubuna oranla açlık insülin ve serbest testosteron seviyeleri yüksek olmasına rağmen ( $P < 0,01$ ) diğer PCOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında farklılık gözlenmedi (8 hasta için). Ayrıca LH/FSH, T-testosteron, DHEA-S açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ve PKOS'lu hastalarda farklılık gözlenmedi.

Tablo 1. Kontrol grubu ve polikistik over sendrom'lu hastalarda serum hormon konsantrasyonları ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	PKOS	
		"normal" leptin	"yüksek" leptin
Leptin (ng/mL)	8.4±0.7	11.4±10*	34.4±3.2 <sup>ab</sup>
İnsülin (nIU/mL)	4.3±0.5	11.1±1.0	19.5±10.1 <sup>c</sup>
LH (mIU/mL)	12.3±2.0	14.5±2.9	14.5±2.9
FSH (mIU/mL)	3.5±0.4	3.4±0.4	3.4±0.5
LH/FSH ratio	3.7±0.5	4.0±0.5	4.4±0.9
Free T (pg/mL)	2.4±0.2	3.6±0.4	5.3±10*
Total T (ng/dL)	55.6±13.6	73.2±17.8	69.3±12.7
DHEAS (mg/dL)	249±124	291±29	265±42

T: Testosterone

\* $P < 0,05$  vs kontrol

<sup>a</sup> $P < 0,01$  vs kontrol

DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat

<sup>b</sup> $P < 0,05$  vs "normal" leptin

## TARTIŞMA

Son zamanlarda Leptin'in üreme fizyolojisi ve PKOS patogenezi üzerinde rolü olduğuna dair yayınlar artmaktadır (1, 2). Leptin'in üreme sistemi üzerindeki etkileri daha çok genetik olarak bioaktif leptin eksikliği bulunan fareler üzerinde araştırılmıştır. Bu farelere rekombinan leptin verilmesi fertüitenin geri dönüşünü sağlamış olup, bu durum düşük leptin seviyelerinin infertilite ile birlikte bulunabileceğini düşündürmektedir (3). Yüksek leptin seviyeleri de infertilite ile birlikte bulursa da bu durumun altındaki mekanizma bilinmemektedir (4).

Yüksek leptin seviyelerinin GnRH nöronları, pituiter gonadotropin veya overler seviyesinde de PKOS patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2,3). Jacops ve ark. GnRH supresyonunda rolü olan nöropeptid Ynin hipotalamus seviyesinde leptin ile süprese edilmesi sonucu yüksek GnRH ve LH seviyeleri elde edildiğini göstermiştir (5).

Literatürde PKOS'lu hastalarda leptin seviyeleri ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır. Brzechffa ve ark. kontrol grubuna oranla PKOS'lu hastalarda daha yüksek leptin seviyeleri saptamışlardır (6). Bazı araştırmacılar Brzechffa'nın sonuçları ile uyumlu bulgular elde ederken (2, 7) bazıları farklılık bulunmadığını göstermişlerdir (8, 9, 10, 11). Bizim sonuçlarımız da Brzechffa ve arkadaşlarının sonuçları ile genel olarak uyumlu görünmektedir. Literatürdeki bu çalışmalar incelendiğinde sonuçları etkileyebilecek iki faktör göze çarpmaktadır. Öncelikle PKOS için tanı kriterleri çalışmalar arasında uniform olmayıp farklılık göstermektedir, ikinci olarak çalışmaların çoğunluğunda BMI'nin leptin üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda PKOS tanı kriterlerine kesin olarak uymakla birlikte sonuçların daha iyi analiz edilebilmesi için PKOS'lu ve kontrol gruplarını BMI'larına göre obez ve non-obeze olarak alt gruplara ayırdık.

Bu çalışmanın sonuçları serum leptin seviyeleri ile BMI arasında daha önce gösterilmiş olan pozitif korelasyonu desteklemektedir (12-14). BMI ve leptin konsantrasyonu arasındaki ilişki PKOS'lu hastalarda da saptandı. Ancak PKOS'luların yaklaşık 1/3'ü normal gruba karşılaştırıldığında yüksek leptin seviyelerine sahipti. Bu bulgu PKOS'lu hastaların bir kısmındaki adipositlerden leptin salınımının anormal olarak regüle edildiğini düşündürmektedir. Bu adipositler kontrol grubuna oranla daha fazla leptin salgılamakta olabilir ya da alternatif olarak BMI arttıkça leptinin metabolik klirensinin azalmakta olduğu düşünülebilir. Bu konuda Vicennati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonuçları bizi desteklemekle birlikte araştırmacılar visseral ve subkutan yağ dokusu ile leptin ilişkisini de araştırmışlardır (15). Sonuçta visseral/ subku-

tan yağ dokusu oranının leptin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Dolayısıyla vücut yağ dağılımı da dolaşımdaki leptin seviyeleri açısından bağımsız bir faktör olarak kabul edilebilir.

J.Rouru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu grupla kontrol grubu arasında serum leptin konsantrasyonları açısından bizim bulgularımızın aksine olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (16). Ancak bu çalışmada kontrol grubundaki hasta sayısı (n=19) PKOS grubundaki hasta sayısından (n=35) önemli ölçüde düşüktür. Bu durumun sonuçların istatistiksel olarak hatalı yorumlanmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı şekilde bulguları bizim sonuçlarımızla çelişen Mantzoros ve arkadaşlarının çalışmasında da PKOS grubu 24 kişiden, kontrol grubu ise 12 kişiden oluşmaktadır (2).

PKOS'nun sık bulguları; artmış ovarian androjen üretimine bağlı hiperandrojenizm (17) ve insülin rezistansıdır (18). Bir hipotezde insülin rezistanslı hastalarda artan insülinin teka hücreleri üzerindeki tip I IGF (İnsülin like growth faktör) reseptörlerini stimüle ederek LH'ya cevap olarak tekal androjen üretimini arttırdığı belirtilmektedir (19). Beklendiği gibi bizim çalışmamızda PKOS popülasyonu artmış serbest testesteron ve artmış insülin seviyelerine sahipti. Kontrol grubunda ise leptin ve serbest testesteron arasında pozitif bir korelasyon saptandı ki bu bulgu PKOS'lu hastalarda artmış leptinin yüksek serbest testesteron seviyeleri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bizim bulgularımız yukarıdaki hipotezi desteklememektedir. Çünkü nispeten düşük serbest testesteron seviyelerine sahip bazı PKOS'lu hastalarda çok yüksek leptin seviyeleri saptanmıştır. İnsülinin adipositlerde leptin mRNA'sını arttırdığının gözlenmesi de insülinin leptin sekresyonunu arttırdığını düşündürmektedir (16, 17).

Leptin eksikliği olan ob/ob fareleri üzerinde yapılan deneyler düşük leptinin üreme fonksiyonunu etkilediğini göstermektedir (3, 21). Şimdiki bilgilerimiz bu kavramı diğer bir uca taşımaktadır. Yani, artmış leptin seviyeleri de fertüitenin bozulması ile ilgilidir. PKOS'lu hastalarda yüksek leptin seviyelerinin üremeyi nasıl etkilediği hala bilinmemektedir. Leptin mRNA'sı beyinde ve overlerde saptanmıştır (22, 23). ob/ob farelerde leptin tedavisinin dolaşımdaki gonadotropin seviyelerini arttırması leptinin direkt olarak hipotalamus ve/veya pituiter bez üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (3). Bizim çalışmamızda yüksek leptin seviyeleri LH, FSH veya LH/FSH oranında değişikliklerle ilgili bulunmamıştır. Bu bulgular artmış leptin seviyelerinin üreme sistemindeki aktiviteyi santral bir etki ile gonadotropin sekresyonu üzerinden etkilediği tezini desteklememektedir. Brzechffa ve J. Rounu'nun çalışmaları da bizim bu sonuçlarımızı desteklemektedir (4, 11).

Laughlin ve arkadaşlarının bu konuda leptin seviyeleri ile 24 saatlik ortalama LH puls amplitüdlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada bu ilişki arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (10). Bu bulgu da leptin ile infertilite arasındaki ilişkinin puls analiz çalışmaları ile ortaya çıkacağını düşündürmektedir.

Overlerde leptin reseptör mRNA'sının saptanmasına rağmen leptinin over hücreleri üzerinde direkt etkisi olduğunu düşündüren bir bulguya ulaşamamıştır. Ancak leptin bir şekilde over fonksiyonlarını arttırmaktadır (20). Yüksek leptin seviyesi olan PKOS'lu hastaların daha az potent bir leptin formunu salgıladıkları ya da hedef hücre seviyesinde leptine azalmış cevaba sahip oldukları olasıdır. Bu durum mutant bir reseptöre ya da intrasellüler uyarı aşamasında bir bozukluğa bağlı olabilir. Reseptör defektleri diyabetik (C57BL7KS db/db) farelerde de Zucker'in (fa/fa) raflarında da saptanmıştır (23-25). Bu

durumda dolaşımdaki yüksek immünoreaktif leptin seviyeleri düşük leptin bioaktivite ve/veya sinyaline kompensatuar bir cevap olabilir. PKOS'lu hastaların bir kısmında anovulasyonun ob/ob farelerindeki benzer şekilde leptinin bioaktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldüğünde ortaya ilginç bir hipotez çıkmıştır. Yüksek serum leptin seviyelerine sahip hatalarda leptin sisteminde bir bozukluk olup olmadığı ya da böyle bir defektin PKOS'na yol açmak için yeterli bir sebep olup olmadığı konusu ise ileri araştırmalar gerektirmektedir.

Leptinin PKOS patofizyolojisi üzerindeki muhtemel rolünün belirlenmesi açısından ekzojen leptin ve/veya leptin inhibitörleri ile yapılacak çalışmalara, leptin ile infertilite arasındaki bağlantı açısından da hormon puls amplitüd analizlerini de içeren çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Compfield. LA, Smith FJ, Guisez Y, Devas R, Burn P. recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
2. Montzoros CS, Cunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1687-91.
3. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137: 3144-7.
4. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Boyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4166 - 9.
5. Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome. In: seibe! MM, ed: *Infertility: a comprehensive text*. 2nd ed. Stamford., C.T: Appleton & Longe, 1997.
6. Eddy CA, Asch RH, Balmeceda JP, et al. Pelvic adhesion following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertili steril* 1980; 33: 557-61.
7. El Orabi H, Ghalia AA, Khalifa A, Mahfouz H, Shalkani A, Shoreb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem* 1999; 32: 71-5.
8. Chapman İM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 175-81.
9. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 1998; 13: 535-41.
10. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyper-insulinemia *J clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1692-6.
11. Rouru J, Antilla L, Koskinen P, Penttila TA, Irlola K, Huupponen R, Kaulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1697 - 700.
12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. 1996 Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J. med* 334: 292-5.
13. Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-61.
14. Micic D, Macut D, Popovic V. Leptin levels and insulin sensitivity in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *gynecol Endocrinol* 1997 Oct; 11(5): 315-20.
15. Rouru J, Antilla L, Koskinen P, Penttila TA, Irlola K, Huupponen R, Kaulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1697 - 700.
16. Rentsch J, Chiesi M. 1996 Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS letters* 379: 55-9.
17. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil steril* 1981; 35: 371 -94.
18. Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Am New York Acad Sci* 1993; 687: 60-4.

19. Magoffin DA, Weitsman SR, Hubert-Leslie D, Zachow RJ. IGF-1 regulation of thecal differentiation and function in developing ovarian follicles. In: Le Roith D (ed) The role of insulin-like Growth Factors in Ovarian Physiology. Ares-serono Symposia Publications. Rome, 1996; 117-132.
20. MacDougald OA, Hwang C, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T<sub>3</sub>-L1 adipocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92: 9034-7.
21. Chelab FF, Lim ME, Lu R. correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nature Genet 1996; 12: 318-20.
22. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ et al. Novel B219.OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. Nature med 1996; 2: 585-9.
23. Lee G, Proence R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996; 379: 632-5.
24. Chua SC, Chung WK, WU-Peng XS et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. Science 1996; 271:994-6.
25. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA et al. leptin receptor missense mutation in the fatty. Zucker rat. Nature Genet 1996; 13: 18-9.