

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



«Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Θεραπευτική Αντιμετώπιση»

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ντάσιου Δανάη

Επιβλέπων: Δρ. Ηλίας Κ. Κατσίκης

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Καθηγητής Μαιευτικής ΤΕΙ Θεσσαλονίκης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016

Στην αγαπημένη μου μαμά με ευγνωμοσύνη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης κο Ηλία Κατσίκη του οποίου η καθοδήγηση και οι υποδείξεις υπήρξαν πολύ σημαντικές για τη εκπόνηση της εργασίας μου.

Αισθάνομαι την ανάγκη να επισημάνω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Ευάγγελο και Άννα και στην αγαπημένη μου αδερφή Όλγα για όλα όσα μου έχουν προσφέρει στη διάρκεια των μαθητικών και φοιτητικών μου χρόνων και την αμέριστη υποστήριξη τους σε κάθε μου επιλογή.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην φίλη μου και συμφοιτήτριά μου Κωνσταντίνα Τζορμπατζάκη, με την οποία μοιραστήκαμε το άγχος και τις αγωνίες μας όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα οικεία μου πρόσωπα και όλους όσους συνέβαλαν σε αυτήν την εργασία, που ο καθένας ξεχωριστά με τον δικό του τρόπο έβαλε το λιθαράκι του για την περάτωση αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	1
Συντομογραφίες και σύμβολα.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
Κεφάλαιο 1: Η Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος-Εμμηνορρυσιακός Κύκλος.....	11
1.1 Εισαγωγή	11
1.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης.....	11
1.2.1 Η έκκριση των γοναδοτροπινών	13
1.2.2 Η ωοθήκη	15
1.3 Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος	16
1.3.1 Οι φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου	16
1.3.2 Παραγωγική ή ωοθυλακική ή οιστρογονική φάση	18
1.3.3 Στεροειδογένεση.....	19
1.3.4 Επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου	20
1.3.5 Μεσοκυκλική ή ωοθυλακιορρηκτική φάση.....	21
1.3.6 Εκκριτική ή ωχρινική ή προγεστερονική φάση.....	22
1.3.7 Ωχρινόλυση.....	22
Κεφάλαιο 2: Σύνδρομο Των Πολυκυστικών Ωοθηκών-ΣΠΩ (PolyCystic Ovarian Syndrome-PCOS ή PCO) 24	
2.1 Εισαγωγή	24
2.2 Ορισμός.....	26
2.3 Επιπολασμός.....	26
2.4 Παθοφυσιολογία	27
2.5 Αιτιολογία.....	28
2.5.1 Η ωοθήκη	29
2.5.2 Τα επινεφρίδια.....	29
2.5.3 Όψιμη συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων	30
2.5.4 Ο υποθάλαμος	31
2.5.5 Η υπόφυση.....	31

2.5.6 Η υπερινσουλιναμία-Αντίσταση στην ινσουλίνη	32
2.5.7 Κληρονομικοί παράγοντες	34
2.6 Κλινική εικόνα	34
2.6.1 Υπερτρίωση	36
2.6.2 Ακμή	36
2.6.3 Αλωπεκία ανδρικού τύπου	37
2.6.4 Μελανίζουσα ακάνθωση	37
2.6.5 Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως.....	37
2.6.6 Υπερηχογραφικά ευρήματα	38
2.6.7 Παχυσαρκία	38
2.6.8 Υπογονιμότητα.....	39
2.6.9 Δυσλιπιδαιμία.....	39
2.6.10 Υπέρταση και αγγειακή δυσλειτουργία.....	40
2.6.11 Μακροαγγειοπάθεια-διαταραχές πήκτικότητας.....	40
2.6.12 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας	41
2.7 Διάγνωση	41
2.7.1 Ιστορικό.....	41
2.7.2 Κλινική εικόνα	41
2.7.3 Παθολογοανατομικά δεδομένα	42
2.7.4 Ορμονικοί παράμετροι	43
2.7.6 Η δοκιμασία προγεστερόνης	45
2.7.7 Αξονική τομογραφία ή MRI	45
2.8 Διαφοροδιάγνωση	45
2.8.1 Ιστορικό ταχείας ανάπτυξης δασυτριχισμού.....	46
2.8.2 Τιμή τεστοστερόνης > 200 ng/dl.....	46
2.8.3 Περιπτώσεις συνδρόμου Gushing	46
2.8.4 Όψιμες διαταραχές των ενζύμων της στεροειδογένεσης	47
2.8.5 Υπερπρολακτιναιμία	47
2.8.6 Εργαστηριακός έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς	47
2.9 Παρακολούθηση των γυναικών μετά από διάγνωση του PCOS.....	47
2.10 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	48
Κεφάλαιο 3: Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Συνδρόμου των Πολυκυστικών Ωοθηκών.....	50
3.1 Τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών και θεραπεία της παχυσαρκίας.....	50

3.2 Αντισυλληπτικά δισκία.....	51
3.3 Αντιανδρογόνα.....	51
3.4 Οξεϊκή κυπροτερόνη.....	52
3.5 Σπιρονολακτόνη.....	52
3.6 Φλουταμίδη.....	52
3.7 Φιναστερίδη.....	53
3.8 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης.....	53
3.8.1 Μετφορμίνη.....	54
3.9 Επαγωγή (πρόκληση) ωοθυλακιορρηξίας.....	56
3.10 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	56
3.11 Προστασία του ενδομητρίου.....	57
3.12 Θεραπεία της υπογονιμότητας στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	58
3.12.1 Μη φαρμακολογικά μέτρα.....	59
3.12.2 Φαρμακολογικά μέτρα.....	60
3.12.3 Λαπαροσκοπική επέμβαση των ωοθηκών.....	63
3.12.4 Εξωσωματική γονιμοποίηση.....	64
3.13 Αισθητικές παρεμβάσεις.....	65
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68

Συνομογραφίες και σύμβολα

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
GnRH: GonadotropinReleasingHormone- Η Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών
GHRH: GrowthHormoneReleasingHormone- Η Εκλυτική Ορμόνη της Αυξητικής Ορμόνης
TRH: ThyrotropinReleasingHormone- Η Εκλυτική Ορμόνη της Έκκρισης της TSH
CRH: CorticotropinReleasingHormone- Η Εκλυτική Ορμόνη της ACTH
PIF: ProlactinInhibitingFactor
FSH: FollicleStimulatingHormone- Η Ωοθυλακιότροπος Ορμόνη
LH: LuteinizingHormone- Η Ωχρινοποιητική Ορμόνη
GH: Η Αυξητική ή Σωματοτρόπος Ορμόνη
TSH: ThyroidStimulatingHormone- Η Θυροειδοτρόπος Ορμόνη
ACTH: AdrenoCorticoTropicHormone- Η Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος Ορμόνη
PRL: Η Προλακτίνη
LUF: Το Σύνδρομο Ωχρινοποιημένου Άτρητου Ωοθυλακίου
E2: E2- οιστραδιόλη
ΣΠΩ: Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών
PCOS ή PCO: PolyCysticOvarianSyndrome
ΣΔ2 ή ΣΔ T2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης
NIH-NICHD: National Institute of Health and National Institute of Child Health and Human Development
ESHRE: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
ASRM: Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής
cm ³ : Κυβικό εκατοστό
mm: Χιλιοστόμετρο
AES: AndrogenExcessSociety- Εταιρεία της «Περίσσειας» Ανδρογόνων
IGF-I: Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας I
SHBG: Sex hormone-binding globulin
DHEA: Dehydroepiandrosterone- Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DEHAS: DHEA-Sulfat- Δεϋδροεπιανδροστερόνη Θεϊκής της Μορφή

21-OH: 21- Υδροξυλάση
11-OH: 11β- Υδροξυλάση
IGF: Insulin-like growth factors
ng/ml: Nanogram/milliliter
ml: Milliliter
FAI: FreeAndrogenIndex- Δείκτης των Ελεύθερων Ανδρογόνων
LDL: Low-density lipoprotein
VLDL: Very-low-density lipoprotein
HDL: High-density lipoproteins
ET-1: Ενδοθηλίνη-1
ICAM: Intercellular adhesion molecules
PAI-1: Plasminogen- activator Inhibitor type 1
ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση
BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος
ng/dl: Nanogram/deciliter
μg/dl: Milligram/deciliter
OGTT: Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη
gr: Γραμμάρια
HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
Mm/Hg: Millimeter of mercury
εκ: Εκατοστά
OCPs: Oral contraceptive pill
P450c17: Ωοθηκικό Κυτόχρωμα
17OH-Pg: 17-υδροξυ-προγεστερόνης
hCG: Χοριακή Γοναδοτροπίνη
CC: Κιτρική Κλομφαίνη
IVF: In Vitro Fertilisation
US: Υπέρηχος
HMG: Ανθρώπινη Γοναδοτροπίνη
IUI: Σπερματέγχυση
et al: and others
και συν.: και συνεργάτες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο φυσιολογικός γεννητικός κύκλος της γυναίκας είναι αποτέλεσμα της αρμονικής λειτουργίας και συνεργασίας του υποθάλαμου, της υπόφυσης και των ωοθηκών. Η κορυφή αυτού του “άξονα” είναι ο υποθάλαμος που δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Κατά τη γόνιμη ηλικία, ο βασικός στόχος του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας είναι η απελευθέρωση των γαμετών (ωοκυττάρων) από την ωοθήκη. Όλα τα γεγονότα που προηγούνται ή σχετίζονται με την ωοθηκική λειτουργία έχουν ως βασικό στόχο την απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου σε κάθε γεννητικό κύκλο (Ιατράκης 2013) [1].

Προηγείται λοιπόν αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων (στην ωοθυλακική ή πρώτη φάση του κύκλου), επικράτηση ενός από αυτά και ωοθυλακιορρηξία που ακολουθείται από ωχρινοποίηση του ραγέντος ωοθυλακίου, που τώρα λέγεται ωχρό σωματίο (στην ωχρινική ή δεύτερη φάση του κύκλου). Σε επίτευξη κύησης συνεχίζεται η επιβίωση του ωχρού σωματίου, καθώς δέχεται την επίδραση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-chorionic gonadotropin/β-hCG) από τον τροφοβλαστικό ιστό, ενώ σε έλλειψη κύησης ακολουθεί υποστροφή του (Ιατράκης 2009) [2].

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Αποτελεί μια πολύπλοκη, ετερογενής διαταραχή αβέβαιης αιτιολογίας. Τα τελευταία χρόνια, βέβαια, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι σε μεγάλο βαθμό έχει γενετικό υπόβαθρο και αιτιολογία (Yen SSC, 1991) [3].

Χαρακτηρίζεται από κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ακμή, υπερτρίχωση και διαταραχές των εμμηνορρυσιακών κύκλων που οφείλονται στην υπερανδρογοναιμία και την χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Οι γυναίκες με PCOS αναπτύσσουν και μεταβολικού τύπου διαταραχές όπως η υπερινσουλιναίμία λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο (Yen SSC, 1991) [3].

Η αντιμετώπιση και η παρακολούθηση των γυναικών με PCOS εξαρτώνται από την συμπτωματολογία και τις επιθυμίες της γυναίκας. Μόνιμη θεραπεία δεν υπάρχει, ωστόσο, η αντιμετώπιση του ΣΠΩ περιλαμβάνει τόσο αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες της ασθενούς όσο και φαρμακευτικές και χειρουργικές προσεγγίσεις (Ponjola C, 1984) [4].

ABSTRACT

The physiological generative woman's cycle is a result of the harmonic function and cooperation of the hypothalamus, pituitary and ovary. The top of this "axis" is the hypothalamus which is influenced by the cortex and other brain regions. During the fertile age, the main goal of the reproductive system of women is the release of gametes (oocytes) from the ovary. All the events that precede or are related to ovarian function essential purpose the release of an oocyte in each reproductive cycle (Ιατράκης 2013) [1].

So precedes increasing the size of the follicles (follicular or the first phase of the cycle), the prevalence of one of them and ovulation followed by luteinisation the ruptured follicle, now called the corpus luteum (luteal or the second phase of the cycle). In achieving pregnancy continued survival of the corpus luteum, and receives the effect of beta-human chorionic gonadotropin (b-chorionic gonadotropin / b-hCG) by the trophoblastic tissue, while lack of pregnancy following regression (Ιατράκης 2009) [2].

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. It is a complex, heterogeneous disorder of uncertain etiology. In recent years, of course, there is strong evidence that it is largely genetic background and justification (Yen SSC, 1991) [3].

Characterized by central obesity, acne, hirsutism and menstrual cycle disorders related to hyperandrogenism and chronic anovulation. Women with PCOS develop and metabolic disorders such as hyperinsulinemia due to insulin resistance, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndrome (Yen SSC, 1991) [3].

Treatment and monitoring of women with PCOS depend on the symptoms and the desires of the woman. Permanent cure does not exist, however, the treatment of PCOS include both changes in the daily habits of the patient and medical and surgical approaches (Ponjola C, 1984) [4].

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Μαιευτικής του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης, το οποίο και θα ήθελα να ευχαριστήσω, αφενός ως Ίδρυμα και αφετέρου τους Καθηγητές του, για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσεφέρθησαν τα χρόνια που φοίτησα σε αυτό. Όλο αυτό το χρονικό διάστημα διδάχθηκα ιδιαίτερος σημαντικά και χρήσιμα πράγματα για την ολοκλήρωσή μου ως άνθρωπο, αλλά και την εκπαίδευσή μου ως μέλος υγειονομικού προσωπικού.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για ακόμη μια φορά, τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Ηλία Κατσίκη για την ανάθεση της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την διάθεση υλικού που μου προσέφερε.

Η πτυχιακή αυτή εργασία αναφέρεται σε τρία κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο πραγματεύεται τη φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας και τον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Το δεύτερο και τρίτο κεφάλαιο πραγματεύονται το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και την θεραπευτική του αντιμετώπιση αντίστοιχα.

Κύριος στόχος της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας, είναι να αναλύσουμε ευρύτερα το μείζονα θέμα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, μία πολυπαραγοντική κατάσταση με μεγάλη ποικιλομορφία στην βαρύτητα εμφάνισής της.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από χρόνια oligo- ή ανωοθυλακιορρηξία, βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή υπερανδρογονισμό (κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας), πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών και παχυσαρκία. Το σύνδρομο είναι η πλέον συχνή αιτία ανωοθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Συνδέεται επίσης με σημαντικές μεταβολικές διαταραχές όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο.

Το 1935, οι Stein και Leventhal πρώτοι χαρακτήρισαν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών όπου από τις επτά γυναίκες που παρουσίασαν, οι τέσσερις εμφάνιζαν υπερτρίχωση, οι τρεις ήταν παχύσαρκες και η μια είχε αμηνόρροια. Όλες εμφάνιζαν πολυκυστική μορφολογία στις ωοθήκες. Η εξαίρεση τμήματος της ωοθήκης, οδήγούσε σε αποκατάσταση της γονιμότητας στην πλειονότητα των γυναικών (Stein IF, Leventhal ML et al, 1935) [5].

Έκτοτε το σύνδρομο προσελκύει ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω της γενετικής του ετερογένειας και των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων. Μολονότι είναι όμως μια ετερογενή διαταραχή, είναι ευρέως αποδεκτό ότι το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η περίσσεια ανδρογόνων ή ο υπερανδρογονισμός. Υπάρχουν όμως αρκετές αιτίες υπερανδρογοναιμίας και oligoμηνόρροιας ή αμηνόρροιας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, κάνοντας τη διάγνωση του ΣΠΩ να τίθεται εξ' αποκλεισμού.

Φαίνεται ότι το σύνδρομο οφείλεται σε μια σειρά πολύπλοκων διεργασιών, που χαρακτηρίζονται από ένα μείγμα μορφολογικών και ιστολογικών αλλαγών των ωοθηκών (Εικόνα 1), σε συνδυασμό με ενδοκρινολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τις αλλαγές αυτές. Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές επικεντρώνονται στην αποσαφήνιση της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου, η οποία μέχρι και σήμερα παραμένει αδιευκρίνιστη.



Εικόνα 1. Τυπικές εικόνες ωθηκών γυναίκας με ΣΠΩ σε λαπαροσκόπηση.

Κεφάλαιο 1: Η Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος-Εμμηνορρυσιακός Κύκλος

1.1 Εισαγωγή

Ο φυσιολογικός εμμηνορρυσιακός κύκλος της γυναίκας είναι αποτέλεσμα της αρμονικής λειτουργίας και συνεργασίας των μερών του συστήματος «υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες». Η κεφαλή του συστήματος είναι ο υποθάλαμος ο οποίος δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό, αλλά και από άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Δημητρίου Ε. Λώλη, 2010) [6].

Κατά τη γόνιμη ηλικία, ο βασικός στόχος του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας είναι η απελευθέρωση των γαμετών (ωοκυττάρων) από την ωοθήκη. Όλα τα γεγονότα που προηγούνται ή σχετίζονται με την ωοθηκική λειτουργία έχουν ως βασικό στόχο την απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου σε κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο (Γεώργιος Μ. Ιατράκης, 2009) [2].

Η πιο εμφανής εκδήλωση του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, είναι η παρουσία τακτικών καταμήνιων περιόδων. Αυτές προκύπτουν από την απόπτωση του ενδομητρίου που ακολουθεί την αποτυχία εμφύτευσης ή γονιμοποίησης του ωοκυττάρου. Η έναρξη της εμμηνορρυσίας προκαλείται από αλλαγές στην παραγωγή στεροειδών από τις ωοθήκες, οι οποίες με τη σειρά τους είναι υπό τον έλεγχο του υποθαλάμου και της υπόφυσης (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Η μέση διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι περίπου 28 ημέρες, με διακυμάνσεις από 25 έως 35 ημέρες (συνήθως 25-32). Η εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως σε κανονικά διαστήματα είναι ένας έμμεσος δείκτης της κανονικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Πολύ λεπτές ισορροπίες ρυθμίζουν τη φυσιολογική εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως. Ψυχογενείς και διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν αυτή την ισορροπία με αποτέλεσμα την εμφάνιση λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας (Nappi & Facchinetti, 2003)[8].

1.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκες

Ο άξονας «υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες» δρύνει σε συνδυασμό για να διασφαλίσουν την αύξηση και ανάπτυξη ενός ωοθυλακίου και να διατηρήσουν την ορμονική

υποστήριξη του ενδομητρίου για να καταστεί εφικτή η εμφύτευση του (Δημητρίου Ε. Λώλη, 2010) [6].

Ο υποθάλαμος αποτελεί μια ανατομική-λειτουργική οντότητα αποτελούμενη από νευροεκκριτικά κύτταρα που διαχωρίζονται σε αυστηρά εξειδικευμένες ομάδες, τους εκκριτικούς πυρήνες. Η βασική λειτουργία του υποθαλάμου είναι η ρύθμιση της λειτουργικότητας του νευροενδοκρινού συστήματος (Λώλης Δ, Τσόλας Ο, Μεσσήνης Ι, 1995) [9].

Η λειτουργικότητα του υποθαλάμου επηρεάζεται από νευρικές εντολές που προέρχονται από άλλα εγκεφαλικά κέντρα και μεταφέρονται από τους νευρομεταβιβαστές ή από ουσίες που παράγονται στους περιφερικούς ενδοκρινείς αδένες, τις ορμόνες (Λώλης Δ, Τσόλας Ο, Μεσσήνης Ι, 1995) [9]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο υποθάλαμος δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου (που επίσης δέχονται επιδράσεις από το εξωτερικό περιβάλλον) (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Ανατομικά ο υποθάλαμος τοποθετείται μεταξύ του οπτικού χιάσματος και των μαστίων και ευρίσκεται κάτω από την τρίτη κοιλία. Η κύρια, αλλά όχι και μοναδική, σύνδεση με τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενούπόφυση) διεξάγεται μέσω της χοάνης. Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης (νευροϋπόφυση) αποτελεί ουσιαστικά τη νευρική προέκταση του υποθαλάμου και παράγει κυρίως δύο ορμόνες, τη βαζοπρεσσίνη και την ωκυτοκίνη (Κρεατσάς Κ. Γεώργιος, 2009) [10].

Αντίθετα, η αδενούπόφυση, είναι ένας ενδοκρινής αδένας έξω από τα όρια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και αποτελείται από απόλυτα εξειδικευμένες ομάδες κυττάρων (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν νευροορμόνες (με εκλυτική ή ανασταλτική δράση) μέσα στη κυκλοφορία του πλαιίου φλεβικού συστήματος που μεταφέρονται στην αδενούπόφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της (Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ, 2011) [11].

Οι ορμόνες αυτές είναι οι GnRH (GonadotropinReleasingHormone-η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η GHRH (GrowthHormoneReleasingHormone-η εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης), η TRH (ThyrotropinReleasingHormone-η εκλυτική ορμόνη της έκκρισης της TSH), η CRH (CorticotropinReleasingHormone-η εκλυτική ορμόνη της ACTH) και η ντοπαμίνη (Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ, 2011) [11].

Η CRH είναι ο κύριος φυσικός, υποθαλαμικής προέλευσης, αναστολέας έκκρισης της προλακτίνης και για αυτό και ταυτίζεται και με τον ανασταλτικό παράγοντα της προλακτίνης (ProlactinInhibitingFactor-PIF) (Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ, 2011) [11].

Από την αδενούπόφυση εκκρίνονται η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FollicleStimulatingHormone-FSH), η ωχρινοποιητική ορμόνη (LuteinizingHormone-LH), η αυξητική ή σωματοτρόπος ορμόνη (GH), η θυροειδοτρόπος ορμόνη (ThyroidStimulatingHormone-TSH), η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (AdrenoCorticoTropicHormone-ACTH) και η προλακτίνη (PRL) (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

Με την αρμονική συνεργασία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες (και ενδομήτριο) εξασφαλίζεται φυσιολογικός γεννητικός κύκλος με φυσιολογική εμφάνιση εμμηνορρυσίας (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

1.2.1 Η έκκριση των γοναδοτροπινών

Η GnRH είναι νευροπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο) που συντίθεται στους υποθαλαμικούς νευρώνες και εκκρίνεται κατά ώσεις στο υποθαλαμοϋποφυσιακό πυλαίο σύστημα όπου και δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ώστε να προκαλείται παραγωγή, έκκριση ή αποθήκευση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της FSH και της LH μέσα στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης (Casan et al, 1999) [13].

Αυτή η GnRH ονομάζεται και GnRH-I αφού στον εγκέφαλο σπονδυλωτών θηλαστικών, περιλαμβάνοντας και τον άνθρωπο, βρέθηκε μια άλλη μορφή αυτού του δεκαπεπτιδίου, η GnRH-II (Morimoto et al, 2005) που κωδικοποιείται από ένα διαφορετικό γονίδιο και η αλληλουχία των αμινοξέων του είναι κατά 70% ταυτόσημη με εκείνη της GnRH-I (Urbanski et al, 1999) [14].

Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH φαίνεται ότι είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Αντίθετα η συνεχής διέγερση της αδενούπόφυσης οδηγεί στην προοδευτική μείωση της παραγωγής και έκκρισης των γοναδοτροπινών, φαινόμενο που καλείται απευαισθητοποίηση και σχετίζεται με την ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στην πρόσθια υπόφυση (Ιατράκης Γ, 2001) [15].

Υποστηρίχθηκε ότι υπάρχει ένας υπερβραχύς μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης feedback που δρα παραπλεύρως του άξονα προς τους νευρώνες της GnRH και βρέθηκαν GnRH συνάψεις στους νευρώνες της GnRH και στις απολήξεις τους. Πέρα από το μηχανισμό feedback, η αύξηση της προγεστερόνης στην ωχρινική φάση αναστέλλει επίσης την GnRH (Caraty A & Skinner DC, 1999) [16].

Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις (μέσα στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα αγγείων) για να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των LH και FSH (από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης). Η δέσμευση των υποφυσιακών υποδοχέων από την GnRH δημιουργεί αρχικά αύξηση της έκκρισης της LH και της FSH, στη συνέχεια μείωση και τέλος, λόγω της ελάττωσης των υποδοχέων, πλήρη αναστολή (Ιατράκης Γ, 2001) [15].

Μετά την έκκριση τους, οι LH και FSH δρουν στους γοναδικούς υποδοχείς για να διεγείρουν και να διατηρήσουν την παραγωγή και απελευθέρωση των φυλετικών ορμονών. Για την πραγματοποίηση της περαιτέρω ανάπτυξης των ωοθυλακίων, οι υποδοχείς της FSH στις μεμβράνες των κοκκωδών κυττάρων αυξάνουν κάτω από τη δράση της FSH και των οιστρογόνων. Στα κοκκώδη κύτταρα η FSH αρωματοποιεί τα ανδρογόνα (των οποίων η παραγωγή γίνεται στα κύτταρα της θήκης από την επίδραση της LH) προς οιστρογόνα (Cunningham FG et al, 2010) [17].

Αρκετά πριν την ωοθυλακιορρηξία γίνεται εκκριτική αιχμή της οιστραδιόλης (που παράγεται από το ωοθυλάκιο) που ακολουθείται από προωοθυλακιορρηκτική αύξηση της FSH και της LH (η κορυφή της οποίας γίνεται περίπου μια μέρα μετά την αιχμή των οιστρογόνων) και τέλος γίνεται ρήξη του ωοθυλακίου (Cunningham FG et al, 2010) [17].

Οι αυξημένες ποσότητες των οιστρογόνων δρουν απευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση προκαλώντας προωοθυλακιορρηκτική αιχμή των γοναδοτροπινών (θετική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση). Η ωοθυλακιορρηξία ακολουθεί 24-36 ώρες μετά τη μεγαλύτερη τιμή της LH. Χωρίς αντισυλληπτικές προφυλάξεις, σε όλη τη διάρκεια της ζωής της, η γυναίκα έχει περίπου 400 ευκαιρίες για κύηση (Wang CF, Lasley BL, Lein A, 1976) [18].

Αυτές μπορούν να συμβούν αν υπήρξε συνουσία την ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας ή τις λίγες μέρες που προηγούνται. Αυτό το περιορισμένο χρονικό περιθώριο για γονιμοποίηση ελέγχεται από την παραγωγή των ωοθηκικών στεροειδών (υπό την επίδραση του υποθαλάμου

και της υπόφυσης). Τα ωθηκικά στεροειδή προκαλούν αναγέννηση του ενδομητρίου (μετά την απόπτωση του κατά την εμμηνορροσία), προετοιμάζοντας έτσι την επόμενη «ευκαιρία» εμφύτευσης (Wang CF, Lasley BL, Lein A, 1976) [18].

Τα ωθυλάκια που καταλήγουν σε ωθυλακιορρηξία (περισσότερο από το 99,9% των ωθυλακίων στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας) υφίστανται ατρησία διαμέσου μια διαδικασίας κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση. Συγκεκριμένα, τα ωθυλάκια καταστρέφονται με έναν ρυθμό περίπου 1000 ωθυλακίων κάθε μήνα μέχρι την ηλικία των 35 ετών, οπότε ο ρυθμός επιταχύνεται (Cunningham FG et al, 2010) [17].

Η έκκριση της FSH και της LH είναι συνάρτηση της συχνότητας και της ποσότητας της χορηγούμενης GnRH (Vizcarra JA, et al, 1999) [19]. Αν η χορήγηση της GnRH γίνει κατά ώσεις σε συχνότητα μια ώση την ώρα, τότε διεγείρεται η έκκριση της LH. Αυτό παρατηρείται ακόμα και αν η ενδογενής έκκριση της GnRH έχει ανασταλεί από βλάβη του υποθαλάμου (Ganong WF, 1987) [20]. Αντίθετα, τα σταθερά υψηλά επίπεδα της GnRH προκαλούν ελάττωση των υποδοχέων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης με συνέπεια ελάττωση της έκκρισης της LH (Chryssikopoulos A, et al, 1997) [21].

1.2.2 Η ωθήκη

Ο ρόλος της ωθήκης είναι διπλός και περιλαμβάνει την παραγωγή των γεννητικών κυττάρων (*γαμετογένεση*) και η βιοσύνθεση των ορμονών (*στεροειδογένεση*). Αυτή η διπλή λειτουργικότητα της ωθήκης επιτελείται από κοινού στο *ωθυλάκιο* που αποτελεί τη βασική λειτουργική μονάδα της ωθήκης. Κατά τη διάρκεια του εμμηνορροσιακού κύκλου μια ομάδα από 300-400 πρωτογενή ωθυλάκια αποχωρίζονται από την παρακαταθήκη των ωθυλακίων που βρίσκονται διάσπαρτα στο στρώμα της ωθήκης από την περίοδο της εμμηναρχής και εισέρχονται στη διαδικασία της ενεργοποίησης και ωρίμανσης. Τα ωριμάζοντα ωθυλάκια διαθέτουν δυο βασικές ενδοκρινείς μονάδες, τα κύτταρα της *έσω θήκης* και τα *κοκκιώδη* κύτταρα (Hsueh AJW, 1989) [22].

Η *έσω θήκη* αποτελείται από ορμονοπαραγωγά κύτταρα που διαμορφώθηκαν από ινοβλάστες κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Το χαρακτηριστικό της *έσω θήκης* είναι η αιμάτωση. Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας χωρίζονται από τα κύτταρα της *έσω θήκης* με μία λεπτή μεμβράνη και διακρίνονται για παντελή έλλειψη αιμάτωσης τουλάχιστον κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Η κοκκιώδης στιβάδα παράγει εκτός των άλλων, το

ωοθυλακικό υγρό που δημιουργεί το ωοθυλακικό άντρο (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Μετά την ωοθυλακιορρηξία από το ραγέν ωοθυλάκιο σχηματίζεται το ωχρό σωματίο που είναι επίσης ενδοκρινής αδένας και αναλαμβάνει την ωοθηκική στεροειδογένεση. Μετά την έμμηνο ρύση, το ωχρό σωματίο μεταβάλλεται σε λευκό (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

1.3 Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος

Κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου λαμβάνουν χώρα δύο σημαντικές διαδικασίες για την ανθρώπινη αναπαραγωγή. Στην πρώτη διαδικασία επιτελείται, η ορμονικά κατευθυνόμενη ωρίμανση και απόδοση ενός συνήθως ικανού για γονιμοποίηση ωαρίου από τη μία από τις δύο ωοθήκες της γυναίκας (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Στη δεύτερη διαδικασία ανήκει η ορμονικά κατευθυνόμενη προετοιμασία του ενδομητρίου της μήτρας για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Η εμφάνιση της έμμηνου ρύσεως θεωρείται γενικά ως βασικό κριτήριο της γονιμότητας της γυναίκας. Στην πραγματικότητα όμως δεν είναι τίποτα άλλο παρά η έκφραση μιας βιολογικής αποτυχίας (Μπατρίνος Μ, 1999) [23].

Η έμμηνη ρύση επισφραγίζει το τέλος της προετοιμασίας του γυναικείου οργανισμού για μία προσδόκιμη σύλληψη που τελικά δεν επιτυγχάνεται. Επομένως το γεγονός της έμμηνου ρύσης εκφράζει την αναγνώριση από το νευροενδοκρινικό σύστημα της αποτυχίας της βιολογικής προσπάθειας για σύλληψη, με επακόλουθο την επαναδραστηριοποίηση των αντίστοιχων μηχανισμών για την εξέλιξη ενός καινούργιου, ικανού για γονιμοποίηση, ωαρίου (Μπατρίνος Μ, 1999) [23].

1.3.1 Οι φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος στην συνέχεια διαιρείται σε περισσότερες φάσεις.

- 1) *Παραγωγική ή ωοθυλακική ή οιστρογονική φάση.* Η παραγωγική φάση (αναδόμηση του ενδομητρίου) αρχίζει από την πρώτη ημέρα της έμμηνου ρύσης και διαρκεί μέχρι την

έναρξη της ανοδικής πορείας της LH που θα οδηγήσει τελικά στην προ-ωοθυλακιορρηκτική της αιχμή.

Η διάρκεια της παραγωγικής φάσης υπολογίζεται σε 13 ημέρες, μπορεί όμως να αυξομειωθεί ανάλογα με την ταχύτητα ωρίμανσης του ωοθυλακίου (εξέλιξη κυρίαρχου ωοθυλακίου) και επομένως η διάρκειά της είναι μεταβλητή. Η επικρατέστερη ορμόνη σε αυτή τη φάση είναι η 17β-οιστραδιόλη (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2) *Μεσοκυκλική ή ωοθυλακιορρηκτική φάση.* Είναι μικρής χρονικής διάρκειας και περιλαμβάνει όλη τη διαδρομή της καμπύλης της προ-ωοθυλακιορρηκτικής αιχμής της LH και το γεγονός της ωοθυλακιορρηξίας.

3) *Εκκριτική ή ωχρινική ή προγεστερονική φάση.* Αρχίζει με την μετατροπή του ραγέντος ωοθυλακίου (ωοθυλακιορρηξία) στο ορμονικά δραστήριο ωχρό σωματίο και διαρκεί μέχρι

την προηγούμενη ημέρα της εμμηνορρυσίας. Η διάρκεια της είναι, σε αντίθεση με την παραγωγική φάση, σταθερή και διαρκεί κατά μέσο όρο 13.3 ημέρες (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Η μέση διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου κυμαίνεται μεταξύ 27 και 29.5 ημέρες. Αυξομειώσεις της διάρκειας του εμμηνορρυσιακού κύκλου παρατηρούνται στην αρχή και το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας και οφείλονται κυρίως στην παρεμβολή ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων ή/και ανεπάρκειας ωχρού σωματίου κατά την περίοδο της εφηβείας και του κλιμακτηρίου (McLachlan RI et al, 1987) [24].

Συμβατικά έχουν δεχθεί ότι η 1^η ημέρα της έμμηνης ρύσης σηματοδοτεί και την αρχή του επερχόμενου κύκλου. Στην πραγματικότητα όμως, η ημέρα αυτή αποτελεί την έναρξη του συμπτώματος (έμμηνη ρύση) για τη βιολογική αποτυχία (σύλληψη) του παρελθόντος κύκλου. Εάν στην διαπίστωση αυτή προστεθεί και η αστάθεια της χρονικής διάρκειας της παραγωγικής φάσης, γίνεται φανερό ότι η ρύθμιση αυτή δεν είναι ιδανική (Κρεατσάς Κ. Γεώργιος, 2009) [10].

Στη σύγχρονη ενδοκρινολογία προτείνεται ως σημείο αναφοράς του κύκλου, ο χαρακτηρισμός της ημέρας που εκδηλώνεται η προ-ωοθυλακιορρηκτική αιχμή της LH, ως ημέρα 0. Οι ημέρες που προηγούνται της ημέρας 0 μέχρι την 1^η ημέρα του κύκλου χαρακτηρίζεται ως -1 μέχρι -14 ημέρες, ενώ οι ημέρες που έπονται χαρακτηρίζονται ως +1 μέχρι +14 ημέρες (Κρεατσάς Κ. Γεώργιος, 2009) [10].

1.3.2 Παραγωγική ή ωοθυλακική ή οιστρογονική φάση

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου (Ιατράκης Γ, 2008) [12]. Το τελευταίο προέρχεται από μία ευρύτερη δεξαμενή ωοθυλακίων, των οποίων τα αρχικά στάδια ανάπτυξης έχουν ξεκινήσει 3 μήνες πριν από τον κύκλο, στον οποίο έγινε η ωοθυλακιορρηξία. Αυτά τα στάδια της αρχικής ωρίμανσης είναι ανεξάρτητα από τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

Έχει διαπιστωθεί ότι η αρχική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και η έντονη μιτωτική δραστηριότητα και αύξηση των κοκκωδών κυττάρων δεν οφείλεται στις γοναδοτροπίνες αλλά σε αυξητικούς παράγοντες με αυτοκρινή-παρακρινή δράση. Κάτω από την επίδραση αυτών των παραγόντων, ενεργοποιείται η επιλογή των πρωτογενών ωοθυλακίων προς ωοθυλακιορρηξία ή προς ατρησία και η επιλογή αυτή είναι ανεξάρτητη από την δράση των γοναδοτροπινών (Tezuka et al, 2002) [25].

Σε αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ο ανάλογος προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, αγγειογόνοι παράγοντες, ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια, ο αυξητικός επιδερμικός παράγοντας και λοιπά (Tezuka et al, 2002) [25]. Ωστόσο, επί απουσίας του κατάλληλου ορμονικού ερεθίσματος η ωρίμανση των ωοθυλακίων σταματά στη φάση σχηματισμού του άντρου και ακολουθεί η ωοθυλακική ατρησία (Speroff L, Glass RH, Kase NG, 1994).

Όταν το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο φθάσει στο στάδιο του άντρου, τότε για να συνεχισθεί η ανάπτυξη του απαιτείται η δράση των γοναδοτροπινών. Συγκεκριμένα, η LH δρα στα κύτταρα της θήκης για την παραγωγή ανδρογόνων και η FSH είναι απαραίτητη για τη δημιουργία εκείνης της ομάδας των ωοθυλακίων από την οποία θα προέλθει το ωοθυλάκιο που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία (Tezuka et al, 2002) [25].

Στην αρχή κάθε εμμηνορρυσιακού κύκλου παρατηρείται αύξηση της FSH, καθώς η υπόφυση απαλλάσσεται από την αρνητική παλίνδρομο επίδραση της προγεστερόνης, των οιστρογόνων και της ανασταλτικής (inhibin). Τα ανερχόμενα επίπεδα της FSH διασώζουν έναν αριθμό ωοθυλακίων από την ατρησία και πυροδοτούν την στεροειδογένεση (Speroff L, Glass RH, Kase NG, 1994) [26].

1.3.3 Στεροειδογένεση

Καθώς ωριμάζει το ωοθυλάκιο, αυξάνεται το μέγεθος του ωοκυττάρου και τα κοκκώδη κύτταρα που είχαν πλακώδη εμφάνιση αποκτούν κυβοειδή μορφολογία. Κάτω από την επίδραση της FSH, το ωοκύτταρο αναπτύσσει διασυνδέσεις με τα κοκκώδη κύτταρα που χρησιμεύουν κυρίως ως τροφικές οδοί. Τα κοκκώδη κύτταρα, πολλαπλασιάζονται με συνεχείς μιτώσεις και το «αρχέγονο» ωοθυλάκιο ωριμάζει προοδευτικά. Στη φάση αυτή, διακρίνεται μια λεπτή μεμβράνη που διαχωρίζει τα κοκκώδη κύτταρα από τα υποκείμενα κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

Τα κύτταρα του στρώματος διατάσσονται σε διακριτές στιβάδες, την έσω θήκη που βρίσκεται προς τη βασική μεμβράνη του ωοθυλακίου και την έξω θήκη που βρίσκεται προς το στρώμα. Τα κύτταρα της θήκης, κάτω από την επίδραση της LH, παράγουν ανδρογόνα. Προοδευτικά, διακρίνεται αγγείωση που καταλήγει στα εσωτερικά στρώματα του ωοθυλακίου και που είναι απαραίτητη για την περαιτέρω ανάπτυξη του (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

Η βάση της ορμονικής δραστηριότητας που λαμβάνει χώρα στο ωοθυλάκιο από τη φάση προ της δημιουργίας του άντρου έως και την προωορρηκτική φάση, περιγράφεται ως η «*θεωρία των δύο κυττάρων*» (Speroff L, Glass RH, Kase NG, 1994) [26].

Σύμφωνα με τη «*θεωρία των δύο κυττάρων*», στα πρωτογενή ωοθυλάκια, *υποδοχείς της LH* υπάρχουν μόνο στα κύτταρα της θήκης, ενώ *υποδοχείς της FSH* υπάρχουν μόνο στα *κοκκώδη κύτταρα*. Η βιολογική δράση της FSH περιλαμβάνει τη διακυτταρική επικοινωνία και τη διέγερση της στεροειδογένεσης και έχει καθορισθεί ένας αριθμός γονιδίων που ρυθμίζονται από την FSH (Sasson et al, 2003) [27]. Κάτω από την επίδραση της FSH, τα κοκκώδη κύτταρα (που διαθέτουν υποδοχείς για την FSH) αναπτύσσουν αρωματοποιία συστήματα που σκοπό έχουν τα σύνθεση οιστρογόνων από τα ανδρογόνα (Sasson et al, 2003) [27].

Συγκεκριμένα, κάτω από την επίδραση της FSH στα κοκκώδη κύτταρα, τα ανδρογόνα που παράγονται από τα κύτταρα της θήκης αρωματοποιούνται προς οιστρογόνα με τη βοήθεια της P450 αρωματάσης. Έτσι, σε φυσιολογικές συνθήκες, δημιουργείται ένα οιστρογονικό μικροπεριβάλλον στο άωρο ακόμα ωοθυλάκιο. Το οιστρογονικό μικροπεριβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής ωοθυλακικού υγρού και

την εμφάνιση του άντρου, μέσα στο οποίο βρίσκεται το ωάριο, περιβαλλόμενο από τα κοκκώδη κύτταρα (Ιατράκης Γ, 2008) [12].

Η πλήρης ανάπτυξη της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων της θήκης και των κοκκωδών κυττάρων, με κατάληξη την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων οιστραδιόλης, γίνεται μόνο στα ωοθυλάκια, που έχουν αναπτύξει μεγάλο άντρο. Η πρώτη φάση του κύκλου ονομάζεται και οιστρογονική φάση, επειδή από το ωοθυλάκιο που ωριμάζει εκκρίνονται οιστρογόνα σε μεγάλες ποσότητες. Τα ωοθυλάκια με μικρό άντρο δεν μπορούν να μετατρέψουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα με αποτέλεσμα να επικρατεί σε αυτά το ανδρογονικό μικροπεριβάλλον και να καταλήγουν σε ατρησία (Baerwald AR et al, 2003) [28].

Τα φυσιολογικά επίπεδα της FSH είναι απαραίτητα για την κυριαρχία της οιστραδιόλης μέσα στο άντρο. Αντίθετα, αν δεν υπάρχει FSH, κυριαρχούν τα ανδρογόνα. Η παρουσία της LH μέσα στο άντρο οδηγεί σε αύξηση των ανδρογόνων και στην παρουσία εκφυλιστικών διαδικασιών, με συνέπεια να αναστέλλεται η περαιτέρω ωρίμανση του ωοθυλακίου και το ωοθυλάκιο να οδηγείται σε ατρησία (Baerwald AR et al, 2003) [28].

1.3.4 Επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου

Από την ομάδα των ωοθυλακίων που ξεχώρισαν για ωρίμανση, ένα μόνο φτάνει στην ωοθυλακιορρηξία (επικρατούν ωοθυλάκιο). Η επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου είναι αποτέλεσμα μίας σύνθετης ανταλλαγής μηνυμάτων μεταξύ της ωοθήκης και της υπόφυσης. Το επικρατούν ωοθυλάκιο είναι το μεγαλύτερο και περισσότερο ανεπτυγμένο ωοθυλάκιο κατά τη μεσοκυκλική φάση (Speroff L, Glass RH, Kase NG, 1994) [26].

Αυτό το ωοθυλάκιο φαίνεται ότι, κάτω από την επίδραση της FSH, αναπτύσσει ταχύτερα αρωματοποιά ένζυμα στα κοκκώδη κύτταρα. Επομένως, αυτό το ωοθυλάκιο μετατρέπει νωρίτερα τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα. Η επιλογή του ωοθυλακίου που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 5^η-6^η ημέρα του κύκλου (Beers WH, 1975) [29].

Η ανασταλτίνη (inhibin) υποστηρίχτηκε ότι εκκρίνεται από το επικρατούν, ωοθυλάκιο και ο ρόλος της είναι να καταστέλλει τα επίπεδα της FSH, με τον αυτόν τον τρόπο προκαλεί την ατρησία άλλων ωοθυλακίων. Τα υψηλά επίπεδα της οιστραδιόλης αναστέλλουν επίσης την έκκριση της FSH, με τον μηχανισμό της αρνητικής αλληλορρύθμισης, και επομένως τα χαμηλά επίπεδα της FSH δεν μπορούν να υποστηρίξουν την ωρίμανση και άλλων

ωοθυλακίων. Τέλος, το επικρατούν ωοθυλάκιο εμποδίζει την περαιτέρω ωρίμανση άλλων ωοθυλακίων με μηχανισμούς παρακρινικής δράσης (Malcolm CE & Cumming DC, 2003) [30].

1.3.5 Μεσοκυκλική ή ωοθυλακιορρηκτική φάση

Η πρώτη φάση του κύκλου, πριν από την ωοθυλακιορρηξία, μπορεί να ποικίλλει σε διάρκεια και είναι εκείνη που συνήθως καθορίζει τη διάρκεια του κύκλου. Σε φυσιολογικές όμως συνθήκες, 14 περίπου ημέρες πριν από την επόμενη εμμηνορρυσία γίνεται η ωοθυλακιορρηξία. Μια γυναίκα με κανονικές εμμηνορρυσίες έχει κατά κανόνα ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (Beers WH, 1975) [29].

Όψιμα στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, η FSH επάγει την ανάπτυξη υποδοχέων για την LH, στα κοκκιώδη κύτταρα. Σε αυτή τη διαδικασία, τα οιστρογόνα δρουν ως υποχρεωτικοί συν-παράγοντες. Καθώς το επικρατούν ωοθυλάκιο αναπτύσσεται περαιτέρω η ωοθυλακική παραγωγή οιστρογόνων αυξάνει. Η παραγωγή των οιστρογόνων είναι τέτοια ώστε τελικώς να επιτυγχάνονται τα επίπεδα που απαιτούνται για να μπορέσουν τα οιστρογόνα να ασκήσουν μία θετική παλίνδρομη επίδραση στην υποφυσιακή παραγωγή LH. Μόλις συμβεί αυτό τα επίπεδα της LH αρχίζουν να αυξάνονται, στην αρχή αργά (από την 8^η έως τη 12^η ημέρα) και αργότερα ταχύτερα (μετά τη 12^η ημέρα) (Adams DB, Gold AR, 1978) [31].

Στη διάρκεια αυτής της φάσης, η LH επάγει την ωχρινοποίηση των κοκκιωδών κυττάρων του επικρατούντος ωοθυλακίου, έτσι ώστε να παραχθεί προγεστερόνη. Η προγεστερόνη ευοδώνει περαιτέρω την θετική παλίνδρομη επίδραση των οιστρογόνων στην υποφυσιακή έκκριση LH, οδηγώντας, έτσι σε μία ανοδική αιχμή τα επίπεδα της LH (Cameron IT, Irvine G, Norman JE, 1996) [32].

Πριν από την απελευθέρωση του ωοκυττάρου τη στιγμή της ωορρηξίας, η αιχμή της LH διεγείρει τη συνέχιση της μείωσης, μίας διαδικασίας που ολοκληρώνεται μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Προκειμένου να απελευθερώσει η ωοθήκη το ωοκύτταρο στην ωοθυλακιορρηξία, απαιτείται η διάσπαση του ωοθυλακικού τοιχώματος. Η διαδικασία αυτή συντονίζεται από την LH, την FSH και την προγεστερόνη, που διεγείρουν την ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως οι ενεργοποιητές πλασμιτογόνου και οι προσταγλανδίνες (Beers WH, 1975) [29].

Οι προσταγλανδίνες δε διεγείρουν απλώς την δραστηριότητα των πρωτεολυτικών ενζύμων, αλλά προάγουν, επίσης μία φλεγμονώδη αντίδραση μέσα στο ωοθυλακικό τοίχωμα, ενώ επιπλέον βοηθούν την έξωση του ωοκυττάρου διεγείροντας τη δραστηριότητα των λείων μυϊκών ινών. Επομένως η αναστολή παραγωγής των προσταγλανδινών μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της απελευθέρωσης του ωοκυττάρου από την ωοθήκη, ακόμη και εάν υπάρχει φαινομενικώς φυσιολογική στεροειδογένεση (το σύνδρομο ωχρινοποιημένου άτρητου ωοθυλακίου-LUF) (Yen SSC, 1991) [3].

Τα χρονικά όρια των γεγονότων που συμβαίνουν κατά την ωοθυλακιόρρηξια δεν είναι σαφώς καθορισμένα ενώ ποικίλλουν από γυναίκα σε γυναίκα και ακόμη σε κάθε κύκλο. Γενικά όμως πιστεύεται ότι η ωοθυλακιόρρηξια επέρχεται 10-12 ώρες μετά την αιχμή της LH ή 24-36 ώρες μετά την αιχμή της E2 ή 28-40 ώρες μετά την έναρξη του ανοδικού σκέλους της LH (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

1.3.6 Εκκριτική ή ωχρινική ή προγεστερονική φάση

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί η δεύτερη φάση του ωοθηκικού κύκλου και σε αυτήν το ραγέν ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση). Αυτή η φάση ονομάζεται και οιστρογόνο-προγεστερονική επειδή σε αυτή εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και κυρίως προγεστερόνη. Η τελευταία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στις δομικές και βιοχημικές μεταβολές του ενδομητρίου (Rosario G et al, 2003) [33].

Η παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο εξαρτάται από τη συνεχιζόμενη υποφυσιακή έκκριση LH. Ωστόσο, τα επίπεδα της προγεστερόνης στον ορό είναι τέτοια, ώστε καταστέλλουν σχετικά την παραγωγή της LH και της FSH. Αυτή η δράση ενισχύεται από μέτρια επίπεδα οιστραδιόλης και ανασταλίνης που επίσης παράγονται από το ωχρό σωματίο (Knobil E, 1980) [43]. Τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών σηματοδοτούν την αναστολή της έναρξης μιας εκ νέου ωοθυλακικής ανάπτυξης, όσο διαρκεί η ωχρινική φάση (Wang CF, Lasley BL, Lein A, 1976) [18].

1.3.7 Ωχρινόλυση

Προς το τέλος του κύκλου σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια της ζωής του είναι κατά μέσο ορό 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων

και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Αφού η διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου είναι περίπου σταθερή, η δεύτερη φάση του κύκλου, μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι συνήθως σταθερής διάρκειας (Cameron IT, Irvine G, Norman JE, 1996) [32].

Επί απουσίας εγκυμοσύνης και παραγωγής ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης από το εμφυτευμένο έμβρυο, το ωχρό σωματίο υποστρέφει στο τέλος της ωχρινικής φάσης, στο πλαίσιο μιας διαδικασίας που είναι γνωστή ως ωχρινόλυση. Καθώς το ωχρό σωματίο υποστρέφει, τα επίπεδα οιστρογόνων, προγεστερόνης και ανασταλτίνης πέφτουν (Cameron IT, Irvine G, Norman JE, 1996) [32].

Η πτώση της στάθμης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο τέλος της δεύτερης φάσης του κύκλου, απελευθερώνουν την υπόφυση από την αρνητική παλίνδρομη δράση αυτών των ορμονών και οι γοναδοτροπίνες, ιδίως η FSH αρχίζουν να αυξάνουν. Ένας αριθμός ωοθυλακίων, τα οποία βρίσκονται στη φάση προ της δημιουργίας του άντρου, διαφεύγουν την ατρησία και αρχίζει με αυτό τον τρόπο, ο επόμενος εμμηνορρυσιακός κύκλος. Οι ορμονικές διακυμάνσεις στη διάρκεια του κύκλου παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στα όργανα στόχους όσο και στις αλλαγές της ψυχικής διάθεσης (Steiner M et al, 2003) [34].

Κεφάλαιο 2: Σύνδρομο Των Πολυκυστικών Ωοθηκών-ΣΠΩ (PolyCystic Ovarian Syndrome-PCOS ή PCO)

2.1 Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών-ΣΠΩ (PolyCysticOvarianSyndrome-PCOS ή PCO) αποτελεί την πιο αμφιλεγόμενη κατάσταση της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών υπερηχογραφικώς είναι σημαντικό εύρημα, αλλά όχι ουσιώδες για τη διάγνωση (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Η υπερηχογραφική παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών, χρησιμοποιώντας «ιστορικά» κριτήρια, βρέθηκε σε >80% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), αλλά και στο 40% των γυναικών με ιστορικό ΣΔ της κύησης (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Οι συζητήσεις και οι δημοσιεύσεις που αφορούν το ΣΠΩ συνηθίζεται να αρχίζουν με αναφορά στους Stein-Leventhal και στη κλασική τους δημοσίευση του 1935 στην οποία περιγράφονται επτά περιπτώσεις ασθενών με αμηνόρροια, δασυτριχισμό, παχυσαρκία και ευμεγέθεις, λευκάζουσες, πολυκυστικές ωοθήκες, μορφής μπίλιας μπιλιάρδου. Η κωνοειδή εκτομή, οδηγούσε σε αποκατάσταση της γονιμότητας στην πλειονότητα αυτών των γυναικών (Stein IF, Leventhal ML, 1935) [5].

Για τη διάγνωση του ΣΠΩ ωστόσο, πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες υπερανδρογοναιμίας και χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας (Ιατράκης Γ, 2003) [38]. Το 1990, για πρώτη φορά στις ΗΠΑ διατυπώθηκαν επίσημα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΠΩ σε κοινή συνάντηση των National Institute of Health and National Institute of Child Health and Human Development (NIH-NICHD). Για ερευνητικούς σκοπούς, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα διαγνωστικά κριτήρια αυτού του συνεδρίου (Zawadaki JK, Dunaif A, 1992) [36].

Το συνέδριο αυτό κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, η διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να τίθεται όταν συνυπάρχουν χρόνια oligo- ή ανωοθυλακιορρηξία και βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή υπερανδρογονισμός. Θα πρέπει απαραίτητα να αποκλειστούν άλλες γνωστές αιτίες, οι οποίες προκαλούν αυτές τις

διαταραχές, όπως είναι η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Gushing, η υπερπρολακτιναιμία, οι ανδρογόνου-εκκριτικοί όγκοι, η παχυσαρκία και η φαρμακευτικώς επαγόμενη υπερανδρογοναιμία (Zawadaki JK, Dunaif A, 1992) [36].

Η παρουσία του ΣΠΩ στο υπερηχογράφημα σημειώθηκε επίσης ως πιθανό κριτήριο συνυπολογισμού, αν και αυτό φάνηκε να είναι ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο. Υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών διαπιστώθηκε σχεδόν στο 90% των γυναικών με αραιομηνόρροια αλλά και σε ποσοστό πάνω από 90% των γυναικών με ιδιοπαθή υπερτρίχωση και φυσιολογικό κύκλο (Adams J et al, 1986) [37].

Είναι γνωστό επίσης ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 20% του γυναικείου πληθυσμού εμφανίζει υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών (Polson et al, 1988). Ωστόσο, μεταγενέστερες απόψεις ενίσχυσαν τη σημασία η υπερηχογραφικής εικόνας στη διάγνωση του συνδρόμου (Ιατράκης Γ, 2003) [38].

Το 2003 στο Rotterdam, η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) και η αμερικανική εταιρεία αναπαραγωγικής ιατρικής (ASRM), (The Rotterdam ESHRE/ ASRM –Sponsored PCOS Consensus Workshop Group) αναθεώρησαν τα κριτήρια του 1990. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, η διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να τίθεται όταν η γυναίκα εμφανίζει δύο από τα τρία παρακάτω συμπτώματα ή ευρήματα και ταυτόχρονα να αποκλείονται άλλες καταστάσεις που προκαλούν χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Τα κριτήρια του Rotterdam είναι τα εξής: 1) χρόνια ολιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία, 2) βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή υπερανδρογονισμός (υπερτρίχωση, παχυσαρκία, αλωπεκία και ακμή) και 3) πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών (όγκος της μιας ή και των δύο ωοθηκών >10 cm³, αριθμός μικρών ωοθυλακίων διαμέτρου 2-8 mm >/ 12 στη μία ή και στις δύο ωοθήκες) (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Ωστόσο, οι αντιπαραθέσεις σχετικά με τα κριτήρια του συνδρόμου συνεχίστηκαν. Η εταιρεία της «Περίσσειας» Ανδρογόνων (Androgen Excess Society-AES) πρότεινε ότι το ΣΠΩ πρέπει να διαγιγνώσκεται από την παρουσία τριών εκδηλώσεων: κλινικός και/ή βιοχημικός υπερανδρογονισμός, ωοθηκική δυσλειτουργία και αποκλεισμός άλλων υπερανδρογονικών διαταραχών ή διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Σε αντίθεση με τα κριτήρια του Rotterdam, η AES συμφώνησε ότι υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία ώστε οι γυναίκες με ωθηκική δυσλειτουργία και πολυκυστικές ωθήκες να χαρακτηριστούν ότι έχουν ΣΠΩ. Ωστόσο, σύγχρονοι ερευνητές συνεχίζουν να χρησιμοποιούν τα κριτήρια NIH για να κάνουν τη διάγνωση του ΣΠΩ (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

2.2 Ορισμός

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών αποτελεί το κοινό φαινότυπο ενός συνόλου ποικίλων παθοφυσιολογικών καταστάσεων όπως η υπερανδρογοναιμία και οι διαταραχές έκκρισης γοναδοτροπινών, καθώς και διαφόρων μεταβολικών καταστάσεων όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή που παρατηρείται στο 5% έως 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς και την συχνότερη αιτία ανωοθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας (Franks S, 1995) [39].

Κλινικά συνήθως παρουσιάζεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (αραιομηνόρροια, δυσλειτουργική αιμορραγία έως και δευτεροπαθή αμηνόρροια), παχυσαρκία, υπερτρίχωση, ακμή και αλωπεκία. Μπορεί να συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα LH ($LH/FSH > 2$), τεστοστερόνης και ανδροστερόνης καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη. Μπορεί να συνυπάρχει και μικρού βαθμού υπερπρολακτιναιμία (Franks S, 1995) [39].

2.3 Επιπολασμός

Φαίνεται ότι το ΣΠΩ είναι η υποκείμενη αιτία της αραιο-ωοθυλακιορρηκτικής στειρότητας σε πολλές γυναίκες. Το ΣΠΩ είναι μια από τις πιο συνηθισμένες αναπαραγωγικές ενδοκρινολογικές διαταραχές των γυναικών. Σε μια μελέτη 400 περίπου γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αλαμπάμα, που υπεβλήθησαν σε ιατρική εξέταση πριν τη πρόσληψη σε εργασία, διαπιστώθηκε ΣΠΩ στο 4% περίπου και το ποσοστό αυτό ήταν ανεξάρτητο από τη φυλή (Knochenhauer ES et al, 1998) [40].

Σε άλλους πληθυσμούς, επιβεβαιώθηκε επίσης ότι 4-6% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζουν ΣΠΩ. Μολονότι στο γενικό πληθυσμό δεν έχουν γίνει ειδικά σχεδιασμένες έρευνες, σε πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρεται συχνότητα του ΣΠΩ 5-10%. Ο επιπολασμός του συνδρόμου με τα κριτήρια του NIH ανέρχεται στο 6,5-6,8% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Dunaif A, 1997) [41].

Στα εξωτερικά ιατρεία του Μαιευτηρίου «Αλεξάνδρα», από τις γυναίκες που προσήλθαν με προβλήματα στειρότητας το 1990, διεγνώσθη ΣΠΩ στο 4.2% ενώ σε εκείνες που προσήλθαν στα ιατρεία γυναικολογικής ενδοκρινολογίας, με προβλήματα κυρίως διαταραχών του κύκλου, δασυτριχισμού, ακμής, παχυσαρκίας και λοιπά το σύνδρομο διεγνώσθη στο 19.3% (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7]. Σε μελέτη του Polsonτο 1988 αναφέρεται ποσοστό ΣΠΩ 23% επί του γενικού πληθυσμού, πράγμα που θεωρείται υπερβολικό (Polson DM et al, 1988) [42].

2.4 Παθοφυσιολογία

Σημαντικά ορμονικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών είναι τα αυξημένα επίπεδα της LH, της ινσουλίνης, του IGF-I και τα ελαττωμένα επίπεδα της FSH στο πλάσμα. Ο λόγος LH/FSH είναι μεγαλύτερος από 2/3. Τόσο η LH όσο και η FSH, δεν εμφανίζουν μεσοκυκλικές αιχμές, που είναι χαρακτηριστικό του φυσιολογικού κύκλου και προκαλεί ωοθυλακιόρρηξία (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Με βάση αυτές στις διαταραχές μπορεί να κατασκευαστεί ένας κύκλος των ορμονικών γεγονότων που τις ακολουθούν, έτσι ώστε να μπορέσει κανείς να κατανοήσει την πιθανή παθοφυσιολογία του ΣΠΩ.

Υπό μορφή συνεχούς ροής, ένας αριθμός αρχέγονων ωοθυλακίων μπαίνει συνεχώς στη διαδικασία της ωρίμανσης. Από κάποιο σημείο, την παρά πέρα ανάπτυξη των ωοθυλακίων αναλαμβάνουν οι γοναδοτροπίνες. Η LH προκαλεί παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης και η FSH τα αρωματοποιεί στα κοκκιώδη κύτταρα σε οιστρογόνα (Knobil E, 1980) [43].

Η LH είναι αυξημένη και η δράση της ενισχύεται επιπλέον από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη βρίσκεται αυξημένη στις μισές περίπου γυναίκες με ΣΠΩ όπως και το αυξημένο IGF-I, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Η FSH όμως είναι ελαττωμένη και η στεροειδογένεση σε μεγάλο βαθμό σταματάει στα ανδρογόνα. Τα ανδρογόνα δεν αρωματοποιούνται όσο θα έπρεπε σε οιστρογόνα λόγω ελαττωμένης FSH (Nestler JE, Jakubowicz Z, 1998) [44].

Τα αυξημένα ανδρογόνα μετατρέπονται στη περιφέρεια σε οιστρογόνα, τα οποία δρουν στο κέντρο προκαλώντας συνεχώς καταστολή τις έκκρισης της FSH ενώ ευαισθητοποιούν την υπόφυση και επιτρέπουν την έκκριση της LH σε συνεργασία με την

GnRH. Τα αυξημένα ανδρογόνα προκαλούν ελάττωση της σφαιρίνης που συνδέει τα στεροειδή του φύλου (SHBG). Αυτό έχει σαν συνέπεια, αύξηση των ελεύθερων δραστικών ανδρογόνων που προκαλούν ατρησία στα τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια και δασυτριχισμό. Ως αποτέλεσμα υπάρχουν πολλά μικρά ωοθυλάκια που τείνουν για ωρίμανση, αλλά κανένα δεν φθάνει μέχρι την ανωοθυλακιορρηξία (Patton W, Berger MJ et al, 1976) [45].

Τα πλεονάζουσα ανδρογόνα που παράγοντα στη θήκη του ωοθυλακίου, θα μετατραπούν στην περιφέρεια (δέρμα και υποδόριο) σε οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα, τα οποία έχουν το ρόλο τους στην ανωοθυλακιορρηξία με τη συνεχή κατασταλτική τους δράση στην έκκριση των γοναδοτροπινών, πιθανώς συμβάλλουν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας (McLachlan RI, Robertson DM, Buckler HM et al, 1988) [46].

Τα αυξημένα οιστρογόνα θα διεγείρουν την έκκριση της GnRH και την ευαισθησία της υπόφυσης στην GnRH, με αποτέλεσμα ευνοϊκό για την LH σε σχέση με την FSH, καθώς η FSH είναι λιγότερη ευαίσθητη στις ώσεις της GnRH. Στη συνέχεια τα αυξημένα οιστρογόνα θα προκαλέσουν ελάττωση της απ' ευθείας κατασταλτικής δράσης της ντοπαμίνης στην έκκριση της LH. Η κατασταλτική δράση της ντοπαμίνης στις γυναίκες με ΣΠΩ δεν είναι επαρκής. Η ελαττωμένη έκκριση της FSH σχετίζεται και με την αυξημένη παραγωγή ινχιμπίνης, η οποία παράγεται σε αυξημένα ποσά από τα τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια (Quigley ME, Rakoff JS, Yen SCC, 1981) [47].

2.5 Αιτιολογία

Το ΣΠΩ αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια την πιο αντικρουόμενη οντότητα της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας, με γνώσεις που είναι ατελείς, αποσπασματικές και αντιφατικές. Διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση, διαταραχές των ωοθηκών ή των επινεφριδίων, γενετικοί παράγοντες όπως και η υπερινσουλιναμία λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη έχουν ενοχοποιηθεί ως πρωταρχικά αίτια που προκαλούν το ΣΠΩ (Rebar R et al, 1975) [48].

Ωστόσο, δεν φαίνεται να υπάρχει υποθαλαμική βλάβη αφού η παλίνδρομη δράση των οιστρογόνων στον υποθάλαμο εξακολουθεί να υπάρχει άθικτη και η χορήγηση 17β-οιστραδιόλης σε ορισμένες δόσεις προκαλεί ελάττωση της LH (Rebar R et al, 1975) [48].

2.5.1 Η ωοθήκη

Στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών η ωοθήκη φαίνεται να είναι ο τόπος όπου γίνεται εντονότερη παρέκκλιση της στεροειδογένεσης. Σε περιπτώσεις ΣΠΩ, υπάρχουν ενδείξεις υψηλής έκκρισης επιπέδων ανδρογόνων από την ωοθήκη. Αναλύσεις των στεροειδών που περιέχονται στο ωοθυλακικό υγρό και στον ωοθηκικό ιστό πολυκυστικών ωοθηκών, έδειξαν μη ανιχνεύσιμες ποσότητες οιστρογόνων. Μελέτες *in vitro* βιοσυνθετικής ικανότητας του ωοθηκικού ιστού των πολυκυστικών ωοθηκών, έδειξαν εξαιρετικά αυξημένη τη σχέση ανδρογόνα/οιστρογόνα (8:1), σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών ωοθηκών (2:1) (McNatty KP et al, 1990) [49].

Πρώτος ο Erickson το 1979 υποστήριξε ότι στις πολυκυστικές ωοθήκες υπάρχει διαταραχή (ελάττωση) της δραστηριότητας του αρωματοποιού συστήματος και έδειξε ότι το αρωματοποιό σύστημα ενεργοποιείται από την FSH. Στην συνέχεια ο Rosenfield το 1990 εντόπισε βλάβη στο υπεύθυνο για την παραγωγή των ανδρογόνων κυτόχρωμα P450c17a και άρρενος τύπου ρύθμιση του ενζύμου αυτού στις γυναίκες με ΣΠΩ, που έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή των ανδρογόνων (Rosenfield RL et al, 1990) [50].

Σήμερα υποστηρίζεται ότι η υπερινσουλιναμία προκαλεί αυξημένη ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων με δράση στο κυτόχρωμα P450c17a (Μαυρούδης Κ, 1998) (Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ et al, 1985) [51] [52].

2.5.2 Τα επινεφρίδια

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της πρώιμης σεξουαλικής ωρίμανσης. Η αυξημένη ανάπτυξη τριχώματος, η παχυσαρκία και η ανωθυλακιορρηξία συχνά βρίσκονται ήδη στην περί την ήβη φάση της ανάπτυξης (Ducharme JR et al, 1976) [53].

Η αδρεναρχή είναι μια φάση αύξησης και ανάπτυξης, η οποία αντανακλά μια προοδευτική αύξηση της έκκρισης των επινεφριδικών ανδρογόνων, δεϋδροεπιανδροστερόνη (dehydroepiandrosterone, DHEA), η θειική της μορφή (DHEA-Sulfat, DEHAS) και η Δ4-Α, συνοδευομένη με την πρώιμη σεξουαλική ωρίμανση (Forest MG, 1978) (Kennerson AR et al, 1983) [54].

Η αλλαγή στη βιοσύνθεση και την έκκριση των ανδρογόνων κατά τη διάρκεια της αδρεναρχής, οφείλεται στην ενεργοποίηση της δικτυωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Η υπόθεση της αδρεναρχής για τη γένεση του ΣΠΩ προϋποθέτει ότι η δικτυωτή ζώνη διεγείρεται ακανόνιστα καταλήγοντας σε μια υπερέκκριση επινεφριδικών ανδρογόνων, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα, εξωαδενικό σχηματισμό οιστρογόνων στην περιφέρεια, τα οποία προκαλούν με την σειρά τους αύξηση της αναλογίας LH/FSH που συνοδεύεται από ωοθηκική έκκριση ανδρογόνων (Kennerson AR et al, 1983) [54].

Οποιαδήποτε έλλειψη ή ελάττωση των διαφόρων ενζύμων της κλίμακας της στεροειδογένεσης, θα προκαλέσει συσσώρευση των υπερκειμένων προδρόμων στεροειδών. Τελικά τα αυξημένα αυτά στεροειδή θα μετατραπούν σε ανδρογόνα και περισσότερο σε DHEA που μέρος της θα μετατραπεί σε DHEAS. Το 100% σχεδόν της κυκλοφορούσης DHEAS στη φυσιολογική γυναίκα προέρχεται από τα επινεφρίδια. Στις περιπτώσεις ενζυμικής ελάττωσης ανιχνεύονται σε αυξημένες ποσότητες, τόσο η T, όσο και η Δ4-A. Οι ποσότητες των ανδρογόνων που παράγονται από τα επινεφρίδια κατά την ενήλικη ζωή είναι ασήμαντες (Chryssikopoulos A et al, 1990) [55].

2.5.3 Όψιμη συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων

Η όψιμη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων οφείλεται στην ανεπάρκεια διαφόρων ενζύμων. Τα ένζυμα ωστόσο που συνήθως ανεπαρκούν είναι κατά κύριο λόγο η 21-υδροξυλάση (21-OH) και η 11β-υδροξυλάση (11-OH) (Trakakis E et al, 1998) [56]. Η ελάττωση της 21-OH και της 11-OH είναι παρούσα από την εμβρυική περίοδο. Είναι ήπια όμως και δεν προκαλεί κανένα από α χαρακτηριστικά της κλασικής υπερπλασίας του φλοιού των επινεφριδίων. Εκδηλώνεται με την πάροδο της ηλικίας, όταν οι ανάγκες του οργανισμού αυξάνονται και τα ένζυμα αυτά αρχίζουν να ανεπαρκούν (Χρυσικόπουλος Α, 1998) [57].

Σύμφωνα με μια μελέτη του Azziz, η οποία πραγματοποιήθηκε το 1991, η συχνότητα της ανεπάρκειας για την 21-OH σε υπερανδρογονικές γυναίκες με ΣΠΩ είναι 1.9%, ενώ της 11-OH είναι 0.8%. Γενικά φαίνεται πως η συχνότητα τα ανεπάρκειας της 21-OH είναι διπλάσια τα ανεπάρκειας της 11-OH (Azziz R et al, 1991) (New MI, Lorenzen AJ, Levine LS, 1983) [58] [59].

Σε μερικές περιπτώσεις στις οποίες πραγματικά εμφανίζεται η ανεπάρκεια των ενζύμων, έχει σαν συνέπεια εκτροπή της στεροειδογένεσης προς τα ανδρογόνα. Τα αυξημένα

επινεφριδικά ανδρογόνα, θα μετατραπούν στην περιφέρεια σε οιστρογόνα, προκαλώντας ανωοθυλακιορρηξία (Χρυσικόπουλος Α, 1998) [57].

2.5.4 Ο υποθάλαμος

Ο Bemaciough CS το 1966, πραγματοποίησε τις πρώτες πειραματικές προσπάθειες για τη δημιουργία καταστάσεως πολυκυστικών ωοθηκών, με χορήγηση ανδρογόνων σε νεογέννητους επίμεις. Τα χορηγούμενα ανδρογόνα προκαλούσαν κατάργηση της κυκλικότητας της γεννητικής λειτουργίας. Καθώς τα ζώα ωρίμαζαν, η έλλειψη κυκλικότητας συνεχιζόταν, οδηγώντας την ανάπτυξη πολυκυστικών ωοθηκών, ανωοθυλακιορρηξίας και υπογονιμότητας. Στη συνέχεια ο Knobil το 1980, χορήγησε GnRH σε πιθήκους και προκάλεσε μια μορφή γοναδοτροπικής έκκρισης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε γυναίκες με ΣΠΩ (Knobil E, 1980) [43].

Μελέτες της έκκρισης της LH σε κορίτσια 13 με 16 χρονών που είχαν κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά PCOS έδειξαν ότι, η έκκριση της LH αυξανόταν κατά το μέσον της ημέρας αντί αυτό να συμβαίνει κατά τη νύκτα όπως είναι φυσιολογικό στην ηλικία της ήβης. Η κορτιζόλη και η PRL βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέτοιες παρατηρήσεις σε νεαρά ενίσχυσαν τη θεωρία ότι η πρωταρχική βλάβη μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο του υποθαλάμου. Δηλαδή η περί την ήβη «απορρύθμιση του ωρολογίου της LH» καταλήγει σε συνεχή διέγερση της θήκης, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και έναρξη του φαύλου κύκλου (Yen SSC, Chaney C, Judd HL, 1976) [60].

2.5.5 Η υπόφυση

Οι μελέτες άρχισαν όταν γυναίκες με ΣΠΩ, σε ποσοστό κυμαινόμενο μεταξύ 4.5% και 41%, σαν ομάδα εμφάνισαν αυξημένη την ορμόνη της προλακτίνης (Falaschi P, del Poso E, Rocco A et al, 1980) [61]. Η πιο πιθανή αιτία της «υπερπρολακτιναιμίας» είναι η διέγερση των υποφυσιακών λακτοτρόφων κυττάρων από τα οιστρογόνα παρά πρωτοπαθής υποφυσιακή βλάβη (Franks S, Adams J et al, 1985) [62]. Άλλη πιθανή αιτία, είναι μια βλάβη στην υποθαλαμική έκκριση της ντοπαμίνης που καταλήγει σε αύξηση των επιπέδων, τόσο της PRL όσο και της LH. Ενδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης προκαλεί οξεία πτώση των επιπέδων της LH σε γυναίκες με ΣΠΩ (Lyciano AA, Chapler FK, Sherman BM, 1984) [63].

Από την άλλη πλευρά, υπερανδρογοναιμία, μέσης βαρύτητας δασυτριχισμός και αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών με πολυκυστική μορφή, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με καθαρά ευρήματα υποφυσιακού όγκου που εκκρίνει PRL (Futterweit W, 1983) [64]. Τέτοιες γυναίκες έχουν συνήθως προβλήματα αναπαραγωγής περισσότερο συμβατά με το υπερπρολακτιναιμικό σύνδρομο (αμηνόρροια με ανεπάρκεια των οιστρογόνων και χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα LH) παρά με ΣΠΩ (Gregoriou O et al, 1999) [65].

Πολύ υψηλά επίπεδα προλακτίνης μπορεί να ενεργοποιήσουν την επινεφριδιακή παραγωγή της δεϋδροεπιανδροστερόνης DEHAS. Τόσο η υπερπρολακτιναιμία όσο και το ΣΠΩ είναι κοινές αιτίες ανωθυλακιορρηξίας και φαίνεται ότι η εμφάνιση των ωοθηκών είναι συμπτωματικό εύρημα στις γυναίκες με τυπική υπερπρολακτιναιμία. Κάθε κατάσταση ανωθυλακιορρηξίας συνοδεύεται από υπερανδρογοναιμία (Gregoriou O et al, 1999) [65].

2.5.6 Η υπερινσουλιναίμια-Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί το βασικότερο ρυθμιστή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Η κυριότερη δράση της θεωρείται ότι είναι η ρύθμιση της ομοιοστάσεως της γλυκόζης. Η ινσουλίνη δρα στο ήπαρ, στους μύες, στο λιπώδη ιστό, στα νεφρά, στο μαστό αλλά και στις ωοθήκες όπου εμπλέκεται στην παραγωγή των ανδρογόνων (Siiteri P, MacDonald P, 1973) [66].

Μαζί με τις ενδοκρινικές ανωμαλίες, πολλές ασθενείς με ΣΠΩ παρουσιάζουν μεταβολικές ανωμαλίες. Η πιο σημαντική μεταξύ τους είναι η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια. Για την αντίσταση στην ινσουλίνη ενοχοποιήθηκαν διάφοροι παράγοντες, όπως η μετάλλαξη του υποδοχέα της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης, άλλη διαταραχή στα κύτταρα στόχους της ινσουλίνης και διαταραχές στους IGF υποδοχείς. Ο επιπολασμός της αντίστασης της ινσουλίνης και/ή υπερινσουλιναίμια διαφέρουν, εν μέρει, σύμφωνα με τον τρόπο που αυτές οι παράμετροι μετριοούνται (Ιατράκης Γ, 2003) [12].

Στη μελέτη των Lergo και συν. που διεξάχθηκε το 1998 το 53% των παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ βρέθηκε να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, και οι αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια (Barbieri RL, Ehrmann DA, 2012) [35]. Οι Carmina και συν. το 1992, διαπίστωσαν ότι ο

επιπολασμός της αντίστασης της ινσουλίνης, που εκτιμήθηκε από τα αποτελέσματα ενός τεστ ανοχής στην ινσουλίνη, κυμαίνονταν από 68% έως 76% στις γυναίκες με ΣΠΩ, ποσοστά που ήταν ανεξάρτητα από την εθνική ομάδα που μελετήθηκε. Συμπερασματικά, περίπου 50-75% των ασθενών με ΣΠΩ μπορεί να θεωρηθούν ότι έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σχετίζεται με επηρεασμό της μεταφοράς της γλυκόζης (Ciaraldi TM et al, 1992) (Ciaraldi TP et al, 1997) (Dunaif A et al, 1995) (Marsden PJ, 1994) [68] [69] [70] [71].

Στο ΣΠΩ, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία με έντονη δράση της ινσουλίνης σε άλλους, λιγότερο «κλασικούς» ιστούς ανταπόκρισης. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν την έκκριση ανδρογόνων από τη θήκη των ωοθηκών, έντονη ανάπτυξη των βασικών κυττάρων του δέρματος, με αποτέλεσμα τη μελανίζουσα ακάνθωση, την αυξημένη αγγειακή και ενδοθηλιακή δραστηριότητα και τον ανώμαλο ηπατικό και περιφερικό λιπιδικό μεταβολισμό (Kahn CR et al, 1976) [72].

Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης φαίνεται να επιτείνουν απευθείας την προκαλούμενη από την LH έκκριση των ωοθηκικών ανδρογόνων (Barbieri RL et al, 1986) (Nestler JE et al, 1998) [73] [44]. Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης στην πυλαία κυκλοφορία επίσης προκαλούν ελάττωση των επιπέδων της SHBG, καταλήγοντας έτσι σε υψηλότερα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων (Nestler JE et al, 1998) [44]. Συνοπτικά, η υπερινσουλιναιμία φαίνεται να παίζει μείζονα ρόλο στην παθογένεια της υπερανδρογοναιμίας του ΣΠΩ (Ovalle F, Azziz R, 2002) [74].

Οι πρώτες συσχετίσεις υπερανδρογοναιμίας και ανεπάρκειας στον μεταβολισμό της γλυκόζης είχαν γίνει από το 1921 (Achard MC, Thiers Mi, 1921) [75]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δευτερογενής υπερινσουλιναιμία, αποτελεί τη βασική εξήγηση πολλών από τις εκδηλώσεις του ΣΠΩ. Το γεγονός αυτός υποστηρίζεται στο ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων σχετίζονται θετικά με τις μετρήσεις της υπερινσουλιναιμίας σε μια σειρά μελετών ήδη από το 1980 (Burghen GA et al, 1980) (Chang RI et al, 1983) (Shoupe O et al, 1983) [76] [77] [78].

Η υπερινσουλιναιμία θα μπορούσε να προκαλέσει υπερανδρογοναιμία με άμεση δράση στην ωοθήκη, με έμμεση δράση λόγω αύξησης της LH, με ελάττωση του καταβολισμού των ανδρογόνων και με αύξηση της ιστικής διαθεσιμότητας των ανδρογόνων λόγω ελάττωσης της SHBG (Dunaif A et al, 1995) [70].

Επιπλέον, αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη του ΣΠΩ παρατηρείται άσχετα από την παχυσαρκία, η υπερινσουλιναιμία του ΣΠΩ φαίνεται να επιδεινώνεται από την παρουσία παχυσαρκίας. Σε μια μελέτη έφηβων κοριτσιών, εκείνες με κοιλιακή παχυσαρκία είχαν χαμηλότερα επίπεδα SHBG και υψηλότερα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων σε σχέση με τα κορίτσια με παχυσαρκία μηρών-γλουτών, και τα επίπεδα του ορού των ανδρογόνων τους βελτιώθηκαν με την ελάττωση του σωματικού βάρους (Wabitsch M et al, 1995) [79].

Γενικά, φαίνεται ότι τα επίπεδα της SHBG στο ΣΠΩ και αυξημένο σωματικό βάρος είναι στατιστικά χαμηλότερα όταν συγκρίνονται με τα αντίστοιχα επίπεδα ασθενών με ΣΠΩ και φυσιολογικό βάρος ή γυναικών ομάδας ελέγχου χωρίς ΣΠΩ (Σέγκος Χ και συν. 1992) [80]. Σε μια μελέτη 22 έφηβων παχύσαρκων κοριτσιών με ΣΠΩ, 6 εμφάνιζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και 2 εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη (Sinha R, 2002) [81]. Όμως, υποστηρίχτηκε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ θα συνεχίσουν να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, παρά την απώλεια βάρους ή την απώλεια βάρους σε συνδυασμό με αντιανδρογονική θεραπεία (Pasquali R et al, 1986) [82].

2.5.7 Κληρονομικοί παράγοντες

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών θα μπορούσε να θεωρηθεί οικογενής κατάσταση, δεδομένου ότι συχνά εμφανίζεται σε θήλεα μέλη της αυτής οικογένειας. Οι γυναίκες με ΣΠΩ συνήθως έχουν φυσιολογικό καρυότυπο 46XX. Ωστόσο βρέθηκαν περιπτώσεις γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, με καταστροφές στο μακρό σκέλος του Χ χρωμοσώματος καθώς και σε περιπτώσεις με μωσαϊκισμό (Cooper HE et al, 1968) [83].

Η αδυναμία καθορισμού της αιτιολογίας του ΣΠΩ πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η εμφάνιση του συνδρόμου εξαρτάται από άλλοτε άλλους παράγοντες. Η αιτιολογία του επομένως είναι *πολυεστιακή* και για αυτό δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί ένας αιτιολογικός παράγοντας (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.6 Κλινική εικόνα

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια ετερογενής διαταραχή που λόγω της πολυπλοκότητάς της χαρακτηρίζεται από ευρέως φάσματος κλινικών και γενετικών φαινότυπων. Ένα από κυριότερα χαρακτηριστικά του ΣΠΩ είναι η αυξημένη παραγωγή

ανδρογόνων με διαφορετικού βαθμού ορμονικές και μεταβολικές ανωμαλίες (Barbieri RL&Ehrmann DA, 2012) [35].

Το ΣΠΩ εκφράζεται με ποικίλες κλινικές καταστάσεις. Συνήθως οι γυναίκες που πάσχουν από την «κλασσική» μορφή του συνδρόμου χαρακτηρίζονται από κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ακμή, υπερτρίχωση και διαταραχές των εμμηνορρυσιακών κύκλων. Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην υπερανδρογοναιμία και την χρόνια ανωοθυκιορρηξία. Επίσης μπορεί να παρουσιάζεται με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών με ή χωρίς διαταραχές στην έμμηνο ρύση αφού η ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να υπάρχει και σε γυναίκες με φυσιολογικούς κύκλους, αμφοτερόπλευρη διόγκωση των ωοθηκών και δευτεροπαθή αμηνόρροια (Azziz R et al, 1998) [84].

Εκτός από τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά οι γυναίκες με ΣΠΩ πάσχουν και από μεταβολικού τύπου διαταραχές. Η υπερινσουλιναίμία λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, η αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας ακόμη και μεταβολικού συνδρόμου, ανάγει την πληθυσμιακή αυτή ομάδα πιθανά σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Carmina E et al, 1992) [67].

Τέλος το ποσοστό των αυτόματων εκτρώσεων σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι 20-40% υψηλότερο συγκριτικά με εκείνου του γενικού μαιευτικού πληθυσμού. Ωστόσο, συνοψίζοντας ένα σύνολο εργασιών, η μεταφορμίνη δεν φάνηκε να ελαττώνει τα ποσοστά απωλειών της κύησης σε γυναίκες με ΣΠΩ (Barbieri RL & Ehrmann DA, 2012) [35].

Πίνακας 1)

Κλινική εικόνα ΣΠΩ	Συχνότητα (% την ΣΠΩ γυναικών)
Αμηνόρροια	60
Απρόβλεπτες αιμορραγίες	25
Υπερτρίχωση	70
Υπογονιμότητα	70
Παχυσαρκία	30
Ψηλαφητές ωοθήκες	20

2.6.1 Υπερτρίχωση

Μια από τις κύριες εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας είναι η υπερτρίχωση. Ο μηχανισμός που οδηγεί στην υπερτρίχωση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αλλά σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η τοπική αύξηση της διυδροτεστοστερόνης και ιδίως η αύξηση των επιπέδων της 5α- αναγωγάσης και της 3α- ανδροστενεδιόνης (Πανίδης Δ, Ρούσσοι Δ, 1992) [85].

Η υπερτρίχωση μπορεί να εμφανίζεται σαν η μόνη κλινική εκδήλωση της υπερανδρογοναιμίας ή να συνυπάρχει με την ακμή, τη γυρεοειδή αλωπεκία και τη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδεινώνουν τη κλινική εικόνα της υπερτρίχωσης. Η ινσουλίνη επάγει την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων μέσω της LH την οποία αυξάνει, μειώνει την ηπατική παραγωγή SHBG και επάγει την ανάπτυξη του θύλακα της τρίχας στο δέρμα. Συνεπώς οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν συχνότερα υπερτρίχωση (Buyalos RR et al, 1993) (Conway GS, 1993) [86] [87].

Η υπερτρίχωση εμφανίζεται στο πρόσωπο και συγκεκριμένα στο άνω χείλος, τις παρειές, στο πιγούνι, στο στέρνο, καθώς και υπερηβικά, στην οσφύ και στην έσω επιφάνεια των μηρών και στο βραχίονα, οι οποίες αποτελούν τις ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές του γυναικείου σώματος. Ο βαθμός της υπερτρίχωσης υπολογίζεται από τον Ferriman-Gallwey score. Σε εννιά περιοχές του προσώπου και του σώματος συναθροίζεται η πυκνότητα της τριχοφυΐας και η ύπαρξη και το μήκος των τελικών τριχών και βαθμολογείται από το 0 (καμία τελική τρίχα) μέχρι το 4 (πυκνή τριχοφυΐα) (Ferriman D & Gallwey J, 1961) [88].

2.6.2 Ακμή

Η ακμή είναι συχνή δερματική εμφάνιση της υπερανδρογοναιμίας, παρούσα περίπου στο 1/3 των γυναικών με ΣΠΩ (Balen A, 2013) [89]. Η υπερανδρογοναιμία του συνδρόμου των ωοθηκών είναι δυνατόν να συμβάλλει στην εμφάνιση όλων των μορφών της κοινής ακμής (φαγέσωρες, βλατίδες, φλύκταινες, οζίδια, κύστεις) καθώς απασχολεί σύμφωνα με έρευνες το 20-40 % των γυναικών με ακμή χωρίς υπερτρίχωση και χωρίς διαταραχές εμμήνου ρύσης. Επομένως η υπερανδρογοναιμία δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση της ακμής και οι σχετικές κλινικές μελέτες δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα (Azziz R et al, 2004) [90].

2.6.3 Αλωπεκία ανδρικού τύπου

Η αλωπεκία ανδρικού τύπου είναι η απόπτωση των τριχών της κεφαλής και γίνεται ορατή στην πρόσθια βρεγματική χώρα αρχίζοντας σαν τριγωνική λεπτή πλάκα με οπίσθιο-πλάγια επέκταση στη στεφάνη (Πανίδης Δ, Ρούσσοι Δ, 1992) [85]. Η αλωπεκία δεν αποτελεί σημαντικό δείκτη του συνδρόμου εκτός και αν συνυπάρχει υπερανδρογοναιμία, ενώ πολλές φορές καθώς χρειάζεται πολύ χρόνο για τη πλήρη κλινική της εκδήλωση συχνά υποδιαγιγνώσκεται στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Franks S, 1989) [91].

Η τεστοστερόνη η διυδροτεστοστερόνη συνδέεται με κυτταροπλασματικούς υποδοχείς στα κύτταρα των θυλάκων των τριχών προκαλώντας μεταβολή της τεταρτογενούς διαμόρφωσης του μορίου των υποδοχέων, ακολουθεί σύνδεση με ειδικά τμήματα του DNA που οδηγεί σε διακοπή του αναγεννώστος σταδίου ανάπτυξης των τριχών, τη μετάπτωση τους σε τελογενές στάδιο προκαλώντας έτσι την αδυναμία πάχυνσης και αύξησης των τριχών με αποτέλεσμα την αλωπεκία (Πανίδης Δ, Ρούσσοι Δ, 1992) [85].

2.6.4 Μελανίζουσα ακάνθωση

Η μελανίζουσα ακάνθωση είναι μια δερματική εκδήλωση που χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση και καφεδοειδή ή μελανίζουσα υπέρχρωση του δέρματος, το οποίο καλύπτεται από θηλωματώδεις προσεκβολές, που του προσδίδουν βελούδινη υφή. Παρατηρείται κυρίως στις πτυχές του αυχένα, της μασχάλης, στους αγκώνες, τα γόνατα και στην εσωτερική επιφάνεια των μηρών. Η καλοήθης μορφή της μελανίζουσας ακάνθωσης συνυπάρχει με το σύνδρομο της αντίστασης στην ινσουλίνη, εμφανίζεται στο 5% έως 10% των γυναικών με φυσιολογικό BMI και στο 50% των παχύσαρκων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Πανίδης Δ, Ρούσσοι Δ, 1992) [85].

2.6.5 Διαταραχές της εμμηνου ρύσεως

Οι διαταραχές της εμμηνου ρύσεως είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν την ολιγομηνόρροια, τις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας και την αμηνόρροια. Η ολιγοωοθυλακιόρρηξια, η οποία αποτελεί μια από τις συχνότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου, οδηγεί σε υπογονιμότητα και εμφανίζεται τόσο στις γυναίκες με διαταραχές εμμηνου ρύσεως όπως και στις γυναίκες με φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους. Μια

γυναίκα για να έχει ωορρηκτικό κύκλο πρέπει η προγεστερόνη ορού να είναι άνω των 10ng/ml στην ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου (Franks S, 1989) [91].

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ασυνήθη και απρόβλεπτη μητρορραγία (8 ή λιγότερες φορές το χρόνο κατά τον ορισμό του NIH). Τα συμπτώματα που προηγούνται της εμφάνισης της εμμήνου ρύσεως συνήθως απουσιάζουν όταν πρόκειται για μητρορραγία μετά από ανωοθυλακιορρηξία. Ο βαθμός της αιμορραγίας ποικίλει. Η συνεχής παραγωγή οιστρογόνων οδηγεί σε υπερπλασία του ενδομητρίου. Αν η πάχυνση του ενδομητρίου δεν μπορεί να διατηρηθεί από την οιστρογονική έκκριση, η πτώση των κορυφαίων στιβάδων οδηγεί σε αιμορραγία. Η απότομη ελάττωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων σχετίζεται με σημαντικό βαθμό αιμορραγία (Azziz R et al, 1998) [84].

Αραιομηνόρροια εμφανίζεται σε 85% των ασθενών με PCOS, ενώ το 30-40% γυναικών με PCOS παρουσιάζουν αμηνόρροια. Οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου στο PCOS εκδηλώνονται συνήθως από την αρχή της εφηβείας. Στα 30% περίπου των φυσιολογικών κοριτσιών η εμμηναρχή συχνά ακολουθείται από μια περίοδο ασταθών εμμηνορρυσιακών κύκλων μέχρι οι ωοθήκες να αναλάβουν τη φυσιολογική τους λειτουργία. Εάν οι ασταθείς εμμηνορρυσιακοί κύκλοι συνεχιστούν για διάστημα πέραν των 3 χρόνων μετά την εμμηναρχή, τότε η παρουσία του συνδρόμου είναι πολύ πιθανή (Azziz R et al, 1998) [84].

2.6.6 Υπερηχογραφικά ευρήματα

Σύμφωνα με τα κριτήρια του The Rotterdam ESHRE/ASRM στον υπερηχογραφικό έλεγχο η κλασσική μορφολογία των ωοθηκών απεικονίζεται με 12 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 2-9mm, με αυξημένα ωοθηκικά στρώμα, στην μια ή και τις δύο ωοθήκες και με όγκο μεγαλύτερο από 10ml. Ωστόσο τα μορφολογικά ευρήματα ποικίλουν και οι ωοθήκες μπορεί να παρουσιάζονται διογκωμένες χωρίς κυστικά ωοθυλάκια ή με φυσιολογικό μέγεθος με κυστικά ωοθυλάκια ή ακόμα και με φυσιολογικό μέγεθος χωρίς κυστικά ωοθυλάκια (Reyss AC et al, 2006) [92].

2.6.7 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι ανδρικού- κεντρικού τύπου και χαρακτηρίζεται από αύξηση του σπλαχνικού λίπους. Παρατηρείται στο 50-60%

των γυναικών με ΣΠΩ (Franks S, 1989) [91]. Εκδηλώνεται περιστασιακά στο μέσον της παιδικής ηλικίας και υπολογίζεται από τη σχέση μέσης- ισχίου και εφόσον η σχέση αυτή είναι μεγαλύτερη από 58 εκατοστά η ασθενής θεωρείται παχύσαρκη. Η παχυσαρκία συμβάλλει στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στη δυσανεξία στη γλυκόζη, στη δυσλιπιδαιμία και στην αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων λόγω της περιφερικής μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρόνη (Πανίδης Δ, Ρούσσοι Δ, 1992) [85].

Σε παχύσαρκες γυναίκες, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με ελάττωση του δείκτη των ελεύθερων ανδρογόνων (FreeAndrogenIndex-FAI) και υποχώρηση του ΣΠΩ, μαζί με βελτίωση της κανονικότητας του κύκλου και ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (Dixon JB & O'Brien PE, 2002) [93].

2.6.8 Υπογονιμότητα

Το ποσοστό προβλημάτων υπογονιμότητας στο σύνδρομο ανέρχεται στο 70%. Η ανωοθυλακιορρηξία είναι το κυριότερο αίτιο αυτής. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής σε περίπτωση εγκυμοσύνης ενώ το ποσοστό της εγκυμοσύνης είναι σημαντικά μικρότερο σε σύγκριση με το ποσοστό της ωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ (Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS, 1983) [94].

2.6.9 Δυσλιπιδαιμία

Γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων με κύρια εκδήλωση τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού, LDL, VLDL και τριγλυκεριδίων ενώ μειωμένα βρίσκονται τα επίπεδα της HDL. Το σύνολο της κατάστασης των δεικτών αυτών, με κυριότερο το λόγο LDL/HDL έχει αθηρογόνες συνέπειες και αυξημένη κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η δυσλιπιδαιμία συνυπάρχει συνήθως με διάφορους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η αυξημένη περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίων, η υπερινσουλιναιμία και η υπερανδρογοναιμία (Yen SSC, Chaney C, Judd HL, 1976) [60].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η παχυσαρκία είναι ένας μείζων παράγοντας δυσλιπιδαιμίας όταν συνυπάρχει με ΣΠΩ. Οι πιθανοί μηχανισμοί δυσλιπιδαιμίας στο ΣΠΩ περιλαμβάνουν: α) την υπερινσουλιναιμία και β) την υπερανδρογοναιμία. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη και οι ορμόνες του φύλου παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων

μέσω της ρύθμισης των ενζύμων λιποπρωτεϊνική λιπάση και ηπατική λιπάση τα οποία είναι υπεύθυνα για τα επίπεδα της HDL στο αίμα.

2.6.10 Υπέρταση και αγγειακή δυσλειτουργία

Υπέρταση εμφανίζουν ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας και μπορεί να επιμείνει και στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Η υπέρταση όμως δεν ανήκει στα συνήθη κλινικά ευρήματα του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ χαρακτηριζόμενη από αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 (ET-1) ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας. Τα αυξημένα επίπεδα ET-1, ενός ισχυρότατου αγγειοσυσπαστικού παράγοντα, μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα πρώιμο σημείο διαταραγμένης αγγειακής λειτουργίας. Η βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης φαίνεται να βελτιώνει και την αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, σε γυναίκες με ΣΠΩ ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα προσκολλητικών μορίων ICAM και Εσελεκτίνης σε σχέση με υγιείς γυναίκες οδηγώντας σε αυξημένη χρόνια μικρού βαθμού φλεγμονώδη διαδικασία.

2.6.11 Μακροαγγειοπάθεια-διαταραχές πήκτικότητας

Γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν προδιάθεση για ανάπτυξη μακροαγγειοπάθειας καθώς και κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου. Σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό ασβέσωση των στεφανιαίων αγγείων. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του PAI-1 (Plasminogen- activator Inhibitor type 1) είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΠΩ με αποτέλεσμα μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα και προδιάθεση σχηματισμού θρόμβων, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο θρομβωτικής νόσου και μακροαγγειοπάθειας τις γυναίκες αυτές. Η ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης επιφέρει μείωση των επιπέδων του PAI-1 καθώς και της δραστηριότητας του. Μία πρόσφατη μελέτη ανέδειξε την ύπαρξη ενός γονιδιακού πολυμορφισμού στον υποκινητή του γονιδίου του PAI-1 σε γυναίκες με ΣΠΩ που ενοχοποιείται για την αύξηση των επιπέδων του.

2.6.12 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Η εμφάνιση του συνδρόμου της άπνοιας στον ύπνο σε ασθενείς με ΣΠΩ είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι θα αναμενόταν και αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην παχυσαρκία. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ είχαν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο σε σχέση με τις φυσιολογικές. Η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται ότι είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης διαταραχών άπνοιας ύπνου.

2.7 Διάγνωση

Η διάγνωση του ΣΠΩ θα βασισθεί στο ιστορικό, στην κλινική εικόνα, στη φυσική εξέταση και στις μετρήσεις ορμονικών παραμέτρων, στον υπερηχογραφικό έλεγχο και πιθανώς σε παθολογοανατομικά δεδομένα. Η εργαστηριακή διερεύνηση του ΣΠΩ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εξετάσεων, αιματολογικών καθώς και απεικονιστικών (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.7.1 Ιστορικό

Πρέπει να εστιάζεται στην έναρξη και διάρκεια των διαφόρων σημείων υπερανδρογοναιμίας, το ιστορικό της εμμηνου ρύσεως και στην ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων, ειδικά εξωγενών ανδρογόνων. Σημαντικό είναι το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου (ιδιαίτερα σε πρώτου βαθμού συγγενείς με πρώιμη έναρξη – πατέρας κάτω των 55 και μητέρα κάτω των 65 ετών).

2.7.2 Κλινική εικόνα

Από το 1936 είναι γνωστή η κλασική τριάδα: διαταραχές εμμηνου ρύσεως, παχυσαρκία και δασυτριχισμός (Stein I, Leventhal MC, 1935) [3]. Αλλά και σε χειρουργικά (ιστολογικά) αποδεδειγμένη παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών:

- 1) το 59% δεν είχε εικόνα παχυσαρκίας.
- 2) το 31% δεν είχε εικόνα δασυτριχισμού.

Γίνεται σαφές ότι οι γυναίκες με διαταραχές εμμηνου ρύσεως, παχυσαρκία και δασυτριχισμό αποτελούν μόνο ένα ποσοστό των γυναικών με το σύνδρομο (Coldzieher JW, Young RI, 1992) [95].

Η κλινική εξέταση γίνεται με:

- 1) Μέτρηση ΑΠ
- 2) Υπολογισμός BMI
- 3) Μέτρηση περιμέτρου μέσης (προσδιορισμός κατανομής λίπους)
- 4) Έλεγχος για σημεία υπερανδρογοναιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη
 - α) Ακμή
 - β) Υπερτρίχωση
 - γ) Αλωπεκία
 - δ) Μελανίζουσα Ακάνθωση (Acanthosis Nigricans).

2.7.3 Παθολογοανατομικά δεδομένα

Εκτός από τα κλινικά σημεία για τον καθορισμό του ΣΠΩ, μπορεί κάποιος να στηριχθεί σε παθολογοανατομικά δεδομένα. Μπορεί να παρατηρηθούν τα εξής αδρά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (Futterweit W, Annegers JF, Kranz JS, 1983) [96]:

- 1) διογκωμένες ωοθήκες
- 2) πεπαχυσμένος φλοιός
- 3) απουσία ωχρού σωματίου
- 4) αυξημένος αριθμός άτρητων, με άντρο, ωοθυλακίων
- 5) αυξημένο στρώμα ή στρωματική υπερθήκωση

Είναι δύσκολο όμως για τον κλινικό γιατρό να βασισθεί μόνο σε αδρά παθολογοανατομικά δεδομένα για δύο λόγους:

- 1) το 40% των περιπτώσεων, που κλινικά «αποδείχθηκε» ότι πρόκειται για ΣΠΩ, είχε ωοθήκες φυσιολογικού μεγέθους και το 46% δεν είχε πεπαχυσμένο φλοιό.
- 2) ο ωοθηκικός ιστός για παθολογοανατομική μελέτη είναι διαθέσιμος σε πολύ μικρό αριθμό γυναικών.

Αυτά τα ευρήματα κάνουν σαφές ότι μόνο με παθολογοανατομικά δεδομένα είναι αδύνατον να καθορισθεί το ΣΠΩ (Young R, Coldzieher JW, 1988) [97].

2.7.4 Ορμονικοί παράμετροι

Η ορμονική κατάσταση σε γυναίκες με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρατίθεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 2)

Αναλογία LH/FSH	Αυξημένη
LH	Αυξημένη ή Φυσιολογική
FSH	Φυσιολογική ή Ελαττωμένη
Τεστοστερόνη	Αυξημένη
Ανδροστενδιόνη	Αυξημένη
Οιστρόνη	Αυξημένη
17β- Οιστραδιόλη	Φυσιολογική ή Ελαττωμένη
DHEAS	Αυξημένη
SHBG	Ελαττωμένη

Η αξιολόγηση των ορμονικών παραμέτρων θα στηριχθεί:

- 1) Στη σχέση LH/FSH που βρίσκεται μεγαλύτερη από 2.5-3, συνέπεια της ελάττωσης της FSH.

Αλλά :

- α) η κατά ώσεις έκκριση των γοναδοτροπινών κάνει την απλή μέτρηση να μην είναι αρκετή
 - β) πολλαπλές μετρήσεις και πολύωρες λήψεις αίματος δεν το δέχεται και η γυναίκα αλλά είναι και λίγα τα εργαστήρια, τα οποία είναι ικανά να κάνουν απεριόριστο αριθμό μετρήσεων
 - γ) υπάρχουν γυναίκες με παχυσαρκία, δασυτριχισμό και ΣΠΩ με φυσιολογική σχέση LH/FSH.
- 2) Στη μέτρηση των ανδρογόνων καθώς μεγάλος αριθμός μελετών έχει αποδείξει ότι συχνά στο ΣΠΩ κάποιο από τα ανδρογόνα είναι αυξημένο δεδομένου ότι, στο ΣΠΩ είναι παρούσα κάποια διαταραχή στο μεταβολισμό ή στην παραγωγή των ανδρογόνων.

Απευθείας μετρήσεις του ρυθμού παραγωγής των ανδρογόνων (δηλαδή καθετηριασμός αγγείων ωοθηκών, επινεφριδίων) γίνονται όμως μόνο σε ορισμένα κέντρα και μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται έμμεσες μέθοδοι, μέτρηση δηλαδή των κυκλοφορούντων επιπέδων των ανδρογόνων, που αποτελεί και το συνήθη τρόπο εκτίμησης της αύξησης των ανδρογόνων (Kirschner M, Jacobs J, 1971) [98].

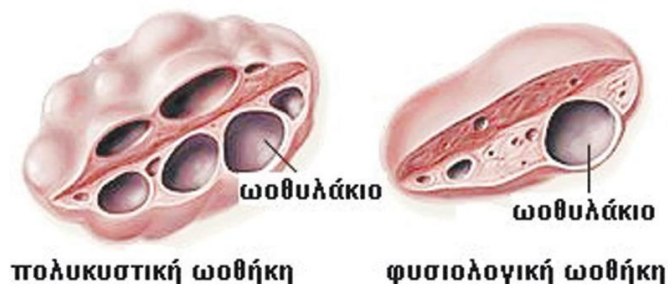
Η αξιολόγηση των ορμονικών διαταραχών πρέπει να εστιάζει στην αναζήτηση ευρημάτων υποστηρικτικών της διάγνωσης (υπερανδρογοναιμία και ινσουλινοαντίσταση) και στον αποκλεισμό άλλων διαταραχών. Βασική ορμονική διαταραχή είναι η βιοχημική υπερανδρογοναιμία με υψηλές συγκεντρώσεις ολικής τεστοστερόνης καθώς και ελεύθερης τεστοστερόνης (η ολική τεστοστερόνη είναι πιθανώς πιο ευαίσθητος δείκτης από την ελεύθερη τεστοστερόνη) (Wachenberg BL, Setsuco H et al, 1986) [99].

Σε ασθενείς με ΣΠΩ τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης συνήθως είναι $\leq 150\text{ng/ml}$ ($\leq 5,2\text{ nmol/l}$). Πολύ αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ($\geq 200\text{ ng/dl}$) εγείρουν την υποψία αρρενοποιητικού επινεφριδικού ή ωοθηκικού όγκου και πρέπει να ελεγχθούν. Άλλη ορμονική διαταραχή που παρατηρείται στο ΣΠΩ είναι η αυξημένη Δ4-ανδροστενεδιόνη (4-14%) καθώς και του θειϊκού παραγώγου της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S).

Επίπεδα DHEA-S $\geq 800\mu\text{g/dl}$ εγείρουν την υποψία επινεφριδικής μάζας και απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης πρέπει να ελέγχονται για αποκλεισμό της όψιμους έναρξης συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Σε περίπτωση ανεύρεσης αυξημένων επιπέδων 17-υδροξυπρογεστερόνης ($\geq 200\text{ng/dl}$) γίνεται δοκιμασία διέγερσης επινεφριδίων με ενδοφλέβια χορήγηση 250 μg βιοσυνθετικής ACTH. Φυσιολογικές τιμές τυχαίας μέτρησης 17-υδροξυ-προγεστερόνης: $< 4\text{ ng/mL}$. Φυσιολογικές τιμές 17-υδροξυ-προγεστερόνη πρωινής νήστεος: $< 2\text{ ng/mL}$ (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Ήπια υπερπρολακτιναιμία έχει παρατηρηθεί στο 5% έως 30% των ασθενών με ΣΠΩ με τα επίπεδα της προλακτίνης να κυμαίνονται μόνο κατά 50% πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Παρόλα αυτά, η υπερπρολακτιναιμία είναι συνήθως παροδική (3% με 7% των ασθενών με ΣΠΩ που εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία έχουν μονίμως αυξημένα επίπεδα προλακτίνης) και απαιτείται επανέλεγχος. (32) Αυξημένη LH καθώς και αυξημένος λόγος

LH/FSH ≥ 2 είναι υποδηλωτικός του ΣΠΩ αλλά όχι τόσο ευαίσθητος και ειδικός (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].



2.7.6 Η δοκιμασία προγεστερόνης

Ιδιαίτερα επί αμηνόρροιας, όταν μετά τη χορήγηση 10 mg μεδρόξυ-προγεστερόνης ημερησίως για 5-7 ημέρες εμφανισθεί αιμορραγία, πολύ λίγες αμφιβολίες μένουν για το αν πρόκειται για ΣΠΩ ή όχι (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.7.7 Αξονική τομογραφία ή MRI

Αν υπάρχει υποψία για όγκο η απεικόνιση των επινεφριδίων και των ωοθηκών είναι απαραίτητη.

2.8 Διαφοροδιάγνωση

Ο συνδυασμός συμπτωμάτων όπως ανωοθυλακιορρηξία, δασυτριχισμός, παχυσαρκία, πολυκυστικές ωοθήκες στο υπερηχογράφημα και λοιπά, δεν οφείλονται πάντα αποκλειστικά στην ύπαρξη του ΣΠΩ. Τα συμπτώματα αυτά συνδέονται με έναν αριθμό ενδοκρινικών διαταραχών με διαφορετική αιτιολογία όπως σύνδρομο Cushing, όψιμη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, αρρενοποιοί όγκοι ωοθηκών και επινεφριδίων, πρωτοπαθής αμηνόρροια, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η υπερπρολακτιναιμία (Adams J et al, 1986) [37].

Η διαφοροδιάγνωση φαίνεται περίπλοκη, αλλά συνήθως τα πράγματα είναι απλά για οποιονδήποτε γυναικολόγο, που έχει τις κατάλληλες γνώσεις και είναι σε θέση από το ιστορικό, την επισκόπηση, την κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις να κάνει σωστά

τη διαφοροδιάγνωση στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων. (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Πίνακας 3)

Διαφοροδιαγνωστικές δοκιμασίες του κύκλου	Λοιπές καταστάσεις διαταραχών
Κύηση	Τεστ κυήσεως
Υποθυρεοειδισμός	TSH
Υπερπρολακτιναιμία	PRL
Όψιμης έναρξης ΣΥΕ	17-υδροξυπρογεστερόνη
Ωοθηκικός όγκος	Ολική τεστοστερόνη
Επινεφριδιακός όγκος	DHEA-S
Σύνδρομο Cushing	Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24h
Υπερθήκωση	Ολική τεστοστερόνη

2.8.1 Ιστορικό ταχείας ανάπτυξης δασυτριχισμού

Η ανάπτυξη δασυτριχισμού μέσα σε χρονικό διάστημα λίγων μηνών, σημαίνει παρουσία αρρενοποιού όγκου. Δασυτριχισμός που σχετίζεται μόνο με ανωοθυλακιορρηξία, εξελίσσεται βραδέως και καλύπτει περίοδο πολλών ετών (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.8.2 Τιμή τεστοστερόνης > 200 ng/dl

Η τιμή τεστοστερόνης >200ng, θα επιβεβαιώσει την παρουσία αρρενοποιού όγκου. Εάν ο όγκος βρίσκεται στις ωοθήκες, η γυναικολογική εξέταση συνήθως τον ανακαλύπτει γιατί οι όγκοι αυτοί προκαλούν, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.8.3 Περιπτώσεις συνδρόμου Gushing

Οι περιπτώσεις συνδρόμου Gushing, δεν είναι σύνηθες να απευθύνονται στον γυναικολόγο για πρώτη φορά. Ωστόσο η παρουσία και μόνο της ασθενούς με το

χαρακτηριστικό προσωπείο, τις ραβδώσεις του δέρματος και την παχυσαρκία, θα προκαλέσει από την πρώτη στιγμή την υποψία του γυναικολόγου (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.8.4 Όψιμες διαταραχές των ενζύμων της στεροειδογένεσης

Οι όψιμες διαταραχές του φλοιού των επινεφριδίων (όψιμος συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων) δεν είναι πολύ συχνές καταστάσεις. Ωστόσο η υποψία ύπαρξης της διαταραχής θα τεθεί από τις ορατές εκδηλώσεις που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα, δέρματος, αλωπεκία).

Χαρακτηριστική είναι η αυξημένη στάθμη της 17α-υδροξυπρογεστερόνης στην αρχή της εμμηνου ρύσεως (> 3-5 ng/ml με φυσιολογική τιμή < 1.0 ng/ml). Η αυξημένη στάθμη της ορμόνης οφείλεται σε ανεπαρκή μεταβολισμό της, λόγω της μερικής ανεπάρκειας της 21-OH που υπάρχει στις περιπτώσεις με όψιμη συγγενή υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.8.5 Υπερπρολακτιναιμία

Η υπερπρολακτιναιμία θα διαγνωσθεί με τις συνήθεις μετρήσεις στις εργαστηριακές εξετάσεις. Θα μετρηθούν τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό του αίματος καθώς και η γαλακτόρροια (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

2.8.6 Εργαστηριακός έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς

Ο εργαστηριακός έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς είναι απαραίτητος. Σπάνια διαπιστώνονται υποκλινικές μορφές υπο- ή υπερθυρεοειδισμού, η διόρθωση των οποίων λύνει το πρόβλημα (Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, 2002) [7].

Η διάγνωση για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, επομένως τίθεται και μετά από αποκλεισμό των ενδοκρινικών διαταραχών.

2.9 Παρακολούθηση των γυναικών μετά από διάγνωση του PCOS

Ύστερα από την τεκμηρίωση του PCOS προτείνεται περαιτέρω εκτίμηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, καθώς και έλεγχος για ύπαρξη άπνοιας ύπνου ή γενικότερα διαταραχών ύπνου (Lergo RS, et al, 2013) [100].

Προτείνεται:

- 1) Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και υπολογισμός δείκτης μάζας σώματος (BMI). Προσδιορισμός λιπιδαιμικού profile.
- 2) Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT: προσδιορισμός γλυκόζης στο δίωρο από τη χορήγηση 75gr γλυκόζης).
- 3) Ενναλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο προσδιορισμός της γλυκόζης νηστείας μαζί με τη μέτρηση της HbA1c.

Γυναίκες με φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης πρέπει να επανελεγχθούν τουλάχιστον στη διατροφή από τον πρώτο έλεγχο, ενώ οι γυναίκες με παθολογική ανοχή πρέπει να ελέγχονται ετησίως, λόγω της πιθανής εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη χρήση υπερινσουλιναιμικής-ευγλυκαιμικής αντλίας καθώς και προσδιορισμός διαφόρων άλλων δεικτών, όπως λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη και HOMA-IR δεν προτείνονται πλέον (Lergo RS, et al, 2013) [100].

2.10 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν 2 - 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ως εκ τούτου θα πρέπει να ελέγχονται με 2ωρη καμπύλη σακχάρου μετά από φόρτιση με 75 γρ. γλυκόζης (νήστις και 2 ώρες μετά τη λήψη).

Δεν υπάρχει κάποια ειδική δοκιμασία που να καταδεικνύει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αναγνωρίζεται όμως εύκολα η παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου που αφορά το 33% των γυναικών με ΣΠΩ:

Πίνακας 4)

<i>Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου:</i>
Αρτηριακή Υπέρταση: $\geq 130/85$ mm/Hg
Αυξημένη περίμετρος μέσης: ≥ 88 εκ.
Αυξημένη γλυκόζη νήστεος: ≥ 100 mg/dl

Ελαττωμένα επίπεδα HDL: ≤ 50 mg/d
Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων: ≥ 150 mg/dl

Μικρή είναι η χρησιμότητα των επιπέδων της ινσουλίνης στις γυναίκες αυτές. Η εκτίμησή τους δεν φαίνεται να χρησιμεύει στην αναγνώριση των γυναικών που θα ανταποκριθούν στη θεραπεία. Η δυσλιπιδαιμία αφορά το 70% των γυναικών με ΣΠΩ. Τα επίπεδα των LDL λιποπρωτεϊνών είναι δυσανάλογα αυξημένα στις γυναίκες αυτές. Η άσκηση και η απώλεια βάρους μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Κεφάλαιο 3: Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Συνδρόμου των Πολυκυστικών Ωοθηκών

Η αντιμετώπιση του ΣΠΩ περιλαμβάνει τόσο αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες της ασθενούς όσο και φαρμακευτικές και χειρουργικές προσεγγίσεις. Η αντιμετώπιση και η παρακολούθηση μιας γυναίκας με ΣΠΩ εξαρτώνται από τη συμπτωματολογία και τις επιθυμίες της γυναίκας. Υποστηρίχτηκε ότι αν υπάρχουν συμπτώματα, δεν χρειάζεται θεραπεία (Oats J & Abraham S, 2005) [101].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρίας που δημοσιεύθηκαν το 2013, οι στόχοι, της θεραπευτικής αντιμετώπισης των γυναικών με PCOS πρέπει να είναι (Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al, 2013) [100]:

- 1) Βελτίωση των συμπτωμάτων από τον υπερανδρογονισμό (δασυτριχισμός, ακμή, αλωπεκία).
- 2) Αντιμετώπιση των υποκείμενων μεταβολικών διαταραχών και ελάττωση των παραγόντων κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου.
- 3) Πρόληψη της υπερπλασίας και του καρκίνου του ενδομητρίου, που μπορούν να εκδηλωθούν από την χρόνια ανοσοθυλακιορρηξία.
- 4) Αντισυλληπτική προστασία στις γυναίκες που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη, δεδομένης της ακανόνιστης ωοθυλακιορρηξίας λόγω του συνδρόμου.
- 5) Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη.

3.1 Τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών και θεραπεία της παχυσαρκίας

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι η τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών και η ελάττωση του αυξημένου σωματικού βάρους. Έστω και μια μέτρια απώλεια σωματικού βάρους, της τάξεως του 5-10%, στις γυναίκες με ΣΠΩ, βελτιώνει τους ανθρωπομετρικούς δείκτες καθώς και την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η μείωση του σωματικού βάρους, ελαττώνει την υπερλιπιδαιμία και τα επίπεδα των δεικτών της χρόνιας φλεγμονής (Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ, 2011) [102].

Η απώλεια σωματικού βάρους ενέχει και μια παράλληλη βελτίωση της ενδοκρινικών διαταραχών των γυναικών με ΣΠΩ. Ειδικότερα, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων

μειώνονται, της SHBG αυξάνονται και οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι, η ωοθυλακιόρρηξια και η γονιμότητα βελτιώνονται. Επιπρόσθετα, η άσκηση έχει βρεθεί ότι μειώνει το πηλίκο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου, καθώς και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στις υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ (Guzick DS, et al, 1994) [103].

3.2 Αντισυλληπτικά δισκία

Στις γυναίκες με ΣΠΩ, τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία (OCPs) αποτελούν την πιο ευρέως διαδεδομένη θεραπεία των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως και των δερματικών εκδηλώσεων (υπερτρίχωση και ακμή). Χρησιμοποιούνται για συμπτωματική θεραπεία, καθώς καταστέλλουν την παραγωγή των ανδρογόνων μέσω αναστολής των γοναδοτροπινών (Ponjola C, 1984) [4].

Το προγεσταγόνο των OCPs καταστέλλει κυρίως την αιχμή της LH, οδηγώντας σε μείωση της ωοθηκικής παραγωγής ανδρογόνων. Η δράση των OCPs στην ακμή και τη σμηγματόρροια γίνεται εμφανής σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα η επίδραση τους στην υπερτρίχωση απαιτεί 6-12 κύκλους θεραπείας, καθώς οι θύλακοι της τρίχας έχουν χρόνο ημίσειας ζωής έως και 6 μήνες. Τα OCPs είναι αποτελεσματικά σε μέτριες μορφές υπερανδρογοναιμίας, ενώ οι βαρύτερες μορφές βελτιώνονται μόνο μερικώς (Γεώργιος Μ. Ιατράκης, 2012) [104].

Η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες με ΣΠΩ, αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης, σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με OCPs για 3-6 μήνες και διαπιστώθηκε διαταραχή στη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης.

3.3 Αντιανδρογόνα

Οι γυναίκες με ΣΠΩ, οι οποίες έχουν μεγάλο βαθμού υπερτρίχωση και ακμή, χρειάζονται συνήθως επιπρόσθετη θεραπεία με αντιανδρογόνα τα οποία παρεμποδίζουν την περιφερική δράση των ανδρογόνων. Αυτό συμβαίνει γιατί η καταστολή της παραγωγής των ανδρογόνων μόνο με OCPs είναι συνήθως μετρίου βαθμού. Η θεραπεία με αντιανδρογόνα είναι μακράς διάρκειας και η διακοπή της σχετίζεται με υποτροπή της συμπτωματολογίας και των σημείων της υπερανδρογοναιμίας (Shaison G, Couzinet B, 1997) [105].

Τα αντιανδρογόνα που χρησιμοποιούνται είναι είτε αποκλειστές των υποδοχέων των ανδρογόνων ή αναστολείς του ενζύμου της 5α-αναγωγάσης το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη στο πολύ ισχυρότερο ανδρογόνο διυδροτεστοστερόνη. Λόγω της τερατογόνου δράσης τους, τα αντιανδρογόνα θα πρέπει να λαμβάνονται με επαρκή αντισύλληψη σε γυναίκες που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη (Shaison G, Couzinet B, 1997) [105].

3.4 Οξεική κυπροτερόνη

Η οξεική κυπροτερόνη (παράγωγο της 17 υδροξυπρογεστερόνης), αναστέλλει την δράση των ανδρογόνων καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς τους και αναστέλλοντας την μετάθεση του ορμονικού συμπλέγματος στον πυρήνα του κυττάρου. Επιπλέον, προκαλεί μειωμένη ωοθηκική παραγωγή τεστοστερόνης μέσω αναστολής της έκκρισης της LH. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται αύξηση του σωματικού βάρους, πονοκέφαλος, έμετοι, ηπατοτοξικότητα, γυναικομαστία, κόπωση (Dorfman RI, 1970) [106].

3.5 Σπιρονολακτόνη

Πρόκειται για ανταγωνιστή της αλδοστερόνης με αντιανδρογονική δράση. Συναγωνίζεται την DHT για την σύνδεση στον υποδοχέα των ανδρογόνων. Αναστέλλει επίσης την ωοθηκική και επινεφριδιακή στεροειδογένεση, ανταγωνίζεται τα ανδρογόνα στους θυλάκους των τριχών και έχει άμεση αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου 5-α ρεδουκτάση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια. Η συνήθης δόση είναι 25 – 100 mg δύο φορές την ημέρα από το στόμα. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται μαστωδυνία, γυναικομαστία, ναυτία, έμετοι, διάρροια, και υπερκαλιαιμία (Corvol P, et al, 1975) (Sharipo G, Evron S, 1980) [107] [108].

3.6 Φλουταμίδη

Η φλουταμίδη είναι το πιο γνωστό αμιγές μη στεροειδές αντιανδρογόνο δρώντας ως περιφερικός ανταγωνιστής των ανδρογόνων. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επιτυχή χρήση με εντυπωσιακά αποτελέσματα, όσον αφορά την βελτίωση της υπερτρίχωσης και της ακμής, και προτείνουν μια πιθανή μείωση της σύνθεσης των ωοθηκικών και επινεφριδικών ανδρογόνων. Στις γυναίκες, η πειραματική χορήγηση της φλουταμίδης ως μονοθεραπεία και ως συνδυασμός με εκ του στόματος αντισυλληπτικά πέτυχε στη θεραπεία μέτριας και

σοβαρής υπερτρίχωσης, αλλά και της ακμής και σμηγματόρροιας στις γυναίκες με ΣΠΩ (Pucci E, Genazzani AD, Monzani F, 1995) [109].

Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός ακόμη και σε μικρές δόσεις της φλουταμίδης με μετφορμίνη, βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση και την υπερινσουλιναίμια, μειώνει την υπερανδρογοναιμία, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της LDL ενώ αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Η χρήση της είναι αποτελεσματική αλλά απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγησή τους λόγω του κινδύνου ηπατοτοξικότητας (Fruzzetti F Lobo RA, De Lorenzo D, 1995) [110].

3.7 Φιναστερίδη

Η φιναστερίδη είναι ένας συναγωνιστικός αναστολέας της 5 α -αναγωγάσης τύπου 2, καταστέλλοντας έτσι την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη. Η φιναστερίδη δεν έχει καμία επίδραση στην έκκριση της τεστοστερόνης και επιπλέον είναι καλύτερα ανεκτή από τα υπόλοιπα αντι-ανδρογόνα, με χαμηλή ηπατική και νεφρική τοξικότητα (Moggetti P, Castello R, Magnani CM, 1994) [111].

3.8 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν μεταβολικές διαταραχές, με προεξέχουσα την υπερινσουλιναίμια/ινσουλινοαντίσταση με συνέπεια να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η παρατήρηση αυτή είναι θεμελιώδους κλινικής σημασίας γιατί πέρα από την εμπλοκή της στην τροποποίηση των συνηθειών της καθημερινής ζωής, η φαρμακευτική μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης αποτελεί για τις γυναίκες αυτές βασικό θεραπευτικό στόχο (Velazquez EM et al, 1994) [112].

Υπάρχουν δύο ομάδες ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του ΣΠΩ: η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες. Βασισμένοι στη διαπιστωμένη ικανότητα αυτών των φαρμάκων να αποτρέπουν τον ΣΔ T2 σε άτομα με διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ή ιστορικό διαβήτη κύησης, είναι πιθανό, μειώνοντας την αντίσταση στην ινсуλίνη, να μειώνουν τον κίνδυνο για ΣΔ T2 και για καρδιαγγειακά νοσήματα και στις γυναίκες με ΣΠΩ (Velazquez E et al, 1997) [113].

3.8.1 Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ΣΔ 2. Η χορήγησή της μειώνει τα επίπεδα σακχάρου του αίματος, ελαττώνοντας πρωτίστως την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αλλά και αυξάνοντας τη χρησιμοποίηση της από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μυϊκό και λιπώδη). Επιπρόσθετα, το φάρμακο φαίνεται να εισέρχεται στα κύτταρα και να προάγει τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης του ενδοκυττάριου τμήματος της β-υπομονάδας του υποδοχέα της ινσουλίνης και των πρωτεϊνικών υποστρωμάτων του υποδοχέα (IRS) (Carvajal R, Rosas C, Kohan K, Gabler F, Vantman D, Romero C, et al., 2013) [114].

Η συνήθης θεραπεία αρχίζει με χαμηλές δόσεις μετφορμίνης οι οποίες αυξάνονται προοδευτικά (850mg δις ημερησίως). Η σοβαρότερη, αλλά σπάνια, ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η γαλακτική οξέωση, η οποία έχει αναφερθεί σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια.

1) *Δράσεις της μετφορμίνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στις μεταβολικές παραμέτρους:* Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, οι οποίες ερεύνουν τη δράση της μετφορμίνης στις γυναίκες με ΣΠΩ. Στην Ευρώπη, η πρώτη μελέτη έγινε το 1998 στην Ελλάδα. Στη μελέτη αυτή, χορηγήθηκε μετφορμίνη σε 13 παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ για 6 μήνες και επιβεβαιώθηκε η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη χρήση της ευγλυκαιμικής αντλίας, η οποία ήταν ανεξάρτητη από τις μεταβολές του σωματικού βάρους.

Έχουν αναφερθεί και από άλλους μελετητές μείωση της γλυκόζης νηστείας και των επιπέδων ινσουλίνης μετά από θεραπεία με μετφορμίνη, τόσο σε παχύσαρκες όσο και σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν τα ανωτέρω ευεργετικά αποτελέσματα.

Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι η χορήγηση μετφορμίνης σε εξαιρετικά παχύσαρκες γυναίκες ΣΠΩ δεν βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο λόγος για αυτά τα μερικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα δεν είναι γνωστός, αλλά είναι πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο ορισμένες ομάδες γυναικών με ΣΠΩ ανταποκρίνονται σε αυτή τη θεραπεία.

2) *Επιδράσεις της μετφορμίνης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη φλεγμονή:* Η βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης με τη θεραπεία με τη μετφορμίνη αναμένεται να μειώσει και

τους παράγοντες καρδιαγγειακούς κινδύνου. Για παράδειγμα, σε γυναίκες με ΣΠΩ μετά από θεραπεία με μετφορμίνη, μειώθηκε η συστολική και διαστολική πίεση και αυξήθηκαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης του ορού. Επιπλέον, όταν εκτιμήθηκε η κατάσταση του ενδοθηλίου, με λειτουργικές δοκιμασίες με μετρήσεις των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1 ορού, βρέθηκε βελτίωση του μετά από τη θεραπεία με μετφορμίνη.

- 3) *Επιδράσεις της μετφορμίνης στην υπερανδρογοναιμία:* Έχειδειχθεί ότι η υπερινσουλιναίμία διεγείρει την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων διεγείροντας το ωοθηκικό κυτόχρωμα P450c17. Το χαρακτηριστικό της αυξημένης δραστηριότητας του P450c17 είναι η αυξημένη απάντηση της 17-υδροξυ-προγεστερόνης (17OH-Pg) μετά από διέγερση με χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) ή με έναν GnRH αγωνιστή. Έχει ακόμαδειχθεί, ότι η θεραπεία με μετφορμίνη σχετίζεται με μειωμένη απάντηση της 17OH-Pg στη διέγερση με GnRH ή hCG (Velazquez EM et al, 1994) [112].

Συνεπώς, ένας από τους κύριους μηχανισμούς της μετφορμίνης για να μειώσει την έκκριση των ωοθηκικών ανδρογόνων είναι η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης. Η κλινική σπουδαιότητα αυτού του ευρήματος έγκειται στο ότι η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ινσουλίνης και τα επίπεδα των ωοθηκικών ανδρογόνων σε παχύσαρκες και μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται άμεσα με το σύνδρομο. Επιπλέον, φαίνεται ότι η μετφορμίνη έχει και μια απευθείας δράση στα κύτταρα της θήκης μειώνοντας άμεσα την παραγωγή των ανδρογόνων (Velazquez EM et al, 1994) [112].

- 4) *Επιδράσεις της μετφορμίνης στην αναπαραγωγική λειτουργία:* Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της εμμήνου ρύσεως και την επαγωγή της ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ. Σε διάφορες μελέτες, η μετφορμίνη έχει χορηγηθεί σε δόσεις μεταξύ 1500-2550mg και έχει αναφερθεί, παράλληλα με τη βελτίωση της υπερανδρογοναιμίας και της ινσουλινοαντοχής, βελτίωση του κύκλου, επαγωγή της αυτόματης ωορρηξίας και κύηση.

- 5) *Επιδράσεις της μετφορμίνης στην κύηση:* Η μετφορμίνη έχει κατηγοριοποιηθεί ως φάρμακο κατηγορίας Β, το οποίο σημαίνει ότι σε *in vitro* μελέτες δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση. Μικρές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη πριν τη σύλληψη και στην αρχή της εγκυμοσύνης είναι ασφαλής. Η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει την

πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη κήσεως καθώς και τον κίνδυνο αποβολής του πρώτου τριμήνου, καταστάσεις οι οποίες συνδέονται με το ΣΠΩ.

3.9 Επαγωγή (πρόκληση) ωοθυλακιορρηξίας

Η κιτρική κλομφαίνη (CC) χρησιμοποιείται για την επαγωγή ωορρηξίας στο ΣΠΩ. Είναι ένα ενεργό μη στεροειδές συνθετικό φάρμακο, με ασθενή βιολογική δράση οιστρογόνου. Ασθενείς που αποτυγχάνουν να έχουν ωορρηξία ή να συλλάβουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με κλομφαίνη μπορούν να ωφεληθούν των δυνατοτήτων θεραπείας με συνδυασμούς ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης. Δυστυχώς χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθόδους, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ωοθηκικής υπερδιέγερσης και πολλαπλής εγκυμοσύνης. Βεβαίως, σε δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να καταφύγει κανείς σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E, 2009) [115].

3.10 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η κωνοειδής εκτομή των ωοθηκών σε περίπτωση ευμεγέθων κύστεων που απειλούν με ρήξη σήμερα έχει εγκαταλειφθεί και έχει αντικατασταθεί με τον καυτηριασμό με διαθερμία (ovarian drilling). Η αναγκαιότητα της μεθόδου αυτής έχει ριζικά περιορισθεί σε ανθεκτικές μορφές υπερανδρογοναιμίας και ανωοθυλακιορρηξίας (Daniell JF, Miller W, 1989) [116].

Ουσιαστικά, η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών άρχισε να διενεργείται από το 1935 και μετά, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κανονικών ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων και επίτευξη κήσεων. Τα αποτελέσματα όμως ποικίλουν. Σε ένα ποσοστό, αλλά όχι σε όλες τις ασθενείς, τα αποτελέσματα της σφηνοειδούς εκτομής είναι μόνιμα. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε το 1992, αναφέρεται ότι προεγχειρητικά το 81% των γυναικών με PCOS εμφάνιζε αραιομηνόρροια, μετά τη σφηνοειδή εκτομή στο 61% των γυναικών η αραιομηνόρροια συνέχισε να υπάρχει (Dahlgren E, Johansson S, et al., 1992) [117].

Ο μηχανισμός με τον οποίο η σφηνοειδής εκτομή προκαλεί την έναρξη ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Έχει υποτεθεί ότι τρεις παράγοντες

παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ωοθυλακιορρηξίας μετά τη σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών (Kovacs G, Buckler H, Bangah M, et al., 1991) [118]:

- 1) Αύξηση της αιματώσεως της ωοθήκης, συνέπεια της διαδικασίας της επουλώσεως, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της προσαγόμενης FSH στα ωοθυλάκια.
- 2) Τοπική ελάττωση των ανδρογόνων, σαν αποτέλεσμα ελαττώσεως συγκεκριμένου τμήματος ιστού που παράγει ανδρογόνα, πράγμα που προκαλεί μείωση της ανασταλτικής δράσης την ωρίμανση του ωοθυλακίου.
- 3) Ελάττωση της ινχιπίνης των ωοθηκών, σαν αποτέλεσμα απομάκρυνσης αριθμού ανώριμων ωοθυλακίων μαζί με το σφηνοειδές τμήμα της ωοθήκης που αφαιρέθηκε, που επιτρέπει την έκκριση αυξημένης FSH, πράγμα που έχει σαν συνέπεια την επάνοδο στο φυσιολογικό της σχέσης LH/FSH που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων.

Πάντως, η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών σήμερα εκτελείται σπανίως. Αυτό οφείλεται, τόσο στη χρήση αποτελεσματικών φαρμάκων για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας όσο και στις συνέπειες της εγχείρησης που συχνά προκαλεί δημιουργία ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων, προσθέτοντας ακόμη έναν παράγοντα στο ήδη υπάρχον πρόβλημα (Rose BI, 1996) [119].

Η σφηνοειδής εκτομή τείνει να αντικατασταθεί από την ηλεκτροκαυτηρίαση ή το «τρύπημα» (drilling) σε διάφορα σημεία της επιφάνειας των ωοθηκών. Η μέθοδος αυτή άρχισε να χρησιμοποιείται από το 1984. Πιο πρόσφατα άρχισαν να χρησιμοποιούνται και Laser για την κατά τόπους καυτηρίαση της επιφάνειας των ωοθηκών (Gjonnaess H, 1984) [120].

3.11 Προστασία του ενδομητρίου

Οι ασθενείς με ΣΠΩ, λόγω της ανεξέλεγκτης δράσης των οιστρογόνων, είναι σε κίνδυνο να παρουσιάσουν δυσλειτουργική μητρορραγία, αυξημένο κίνδυνο για υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο του ενδομητρίου. Για την προστασία του ενδομητρίου καθώς και για την επαναφορά του εμμηνορρυσιακού κύκλου στη «φυσιολογική» διάρκεια, τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια από το στόμα αποτελούν την πρώτη επιλογή (Δαυίδ Χ. Ρούσσο, 2015) [121].

Τα οφέλη από την χορήγηση των αντισυλληπτικών από το στόμα περιλαμβάνουν:

- 1) Προστασία του ενδομητρίου με την καθημερινή έκθεση του στο προγεσταγόνο, η οποία ανταγωνίζεται την πολλαπλασιαστική δράση των οιστρογόνων.
- 2) Αντισυλληπτική προστασία.
- 3) Υποχώρηση των συμπτωμάτων του υπερανδρογονισμού.

Εναλλακτικά, για την προστασία του ενδομητρίου, οι γυναίκες που δεν επιθυμούν να λάβουν αντισυλληπτικά από το στόμα, μπορούν να καταφύγουν στην λύση είτε της διακεκομμένης ή της συνεχούς λήψης προγεστερόνης, ή ακόμη και στη λύση του ενδομήτριου σπειράματος που απελευθερώνει καθημερινά μικρές ποσότητες προγεσταγόνου τοπικά στο ενδομήτριο.

Προτείνεται η χρήση οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης σε δόση 5 ή 10 mg καθημερινά για 10 ή 14 ημέρες κάθε ένα ή δύο μήνες. Προτείνεται, ακόμη, η λήψη micronized «φυσικής» προγεστερόνης, αν και το σκεύασμα αυτό δεν έχει μελετηθεί τόσο όσο η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη, σε δόση 200 mg καθημερινά για 10 ή 14 ημέρες κάθε ένα ή δύο μήνες.

Στις γυναίκες που καταφεύγουν στις δύο παραπάνω λύσεις πρέπει να διευκρινίζεται ότι δεν τους παρέχεται αντισυλληπτική προστασία και επιπλέον, δεν αναμένεται βελτίωση στα συμπτώματα του υπερανδρογονισμού. Για την προστασία του ενδομητρίου και την επαναφορά του εμμηνορρυσιακού κύκλου στο φυσιολογικό σε γυναίκες με PCOS, έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση η μετφορμίνη, επιτυγχάνοντας τους στόχους αυτούς με ποσοστό 30% έως 50%. Δεδομένης της μη τεκμηριωμένης προστασίας του ενδομητρίου από τη χρήση της, η μετφορμίνη παραμένει, για το σκοπό αυτό, φάρμακο δεύτερης γραμμής (Δαβίδ Χ. Ρούσος, 2015) [121].

3.12 Θεραπεία της υπογονιμότητας στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Ο επιπολασμός της στειρότητας σε γυναίκες με PCOS κυμαίνεται μεταξύ 70%. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, η αξιολόγηση της υπογονιμότητας σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή άλλες αιτίες υπογονιμότητας, θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από απόπειρες έξι μηνών για επίτευξη εγκυμοσύνης χωρίς επιτυχία, αν το ζευγάρι έχει τακτική σεξουαλική επαφή (2-3 φορές / εβδομάδα) χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικής μεθόδου (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013) [122].

Για να βελτιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας των υπογόνιμων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι υποχρεωτικά οι αξιολογήσεις της διαβατότητας των σαλπίγγων (υστεροσαλπιγγογραφία ή λαπαροσκόπηση με chromotubation) και ανάλυση σπέρματος (spermogram) πριν από τη λήψη απόφασης σχετικά με τη θεραπεία (Anderson Sanches Melo, Rui Alberto Ferriani & Paula Andrea Navarro, 2015) [123].

Ωστόσο, η αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίγγων μπορεί να μην είναι απαραίτητη πριν από την έναρξη θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη (CC). Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν ένας ασθενής είναι ανθεκτικός στη κιτρική κλομιφαίνη και / ή απαιτεί τη χρήση των γοναδοτροπινών και / ή παρουσιάζει άλλες αιτίες της υπογονιμότητας, μια αξιολόγηση της σαλπιγγικής βατότητας καθίσταται υποχρεωτικό πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής της στειρότητας (Nahuis MJ, Oosterhuis GJ, Hompes PG, van Wely M, Mol BW, vander Veen F, 2013) [124].

Η αρχή της θεραπείας της υπογονιμότητας περιλαμβάνει αρχικά κατευθυντήριες γραμμές για τη σύλληψη και τη χρήση φαρμάκων για την πρόκληση μονο- ή διωοθυλακιοειδών ωορρηξία. Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, όπως οι εξωγενείς γοναδοτροπίνες ή λαπαροσκοπική γεώτρηση των ωοθηκών, οι οποίες θεωρούνται ότι είναι θεραπείες δεύτερης γραμμής, ή in vitro γονιμοποίηση (IVF), η οποία είναι μια θεραπεία τρίτης γραμμής (ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008) [125].

Συνεπώς, η επιλογή της πλέον κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, την παρουσία άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τη στειρότητα, την εμπειρία και τη διάρκεια των προηγούμενων θεραπειών και το επίπεδο του άγχους του ζευγαριού (Anderson Sanches Melo, Rui Alberto Ferriani & Paula Andrea Navarro, 2015) [123].

3.12.1 Μη φαρμακολογικά μέτρα

Η αλλαγή του τρόπου ζωής θεωρείται η *θεραπεία πρώτης γραμμής* για την υπογονιμότητα σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Η συμβουλευτική, η χορήγηση φυλλικού οξέος για τη μείωση του κινδύνου των εμβρυϊκών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, η ενθάρρυνση της φυσικής δραστηριότητας και ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η χρήση καπνού και η κατανάλωση αλκοόλ, θα πρέπει να εκτελείται. Μια απώλεια 5 έως 10% του σωματικού βάρους σε χρονικό διάστημα έξι μηνών, ανεξάρτητα

από το δείκτη μάζας σώματος μπορεί να σχετίζεται με βελτίωση της κεντρικής παχυσαρκίας, της υπερανδρογοναιμίας και του ρυθμού ωορρηξίας (Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ, 2011) [126].

3.12.2 Φαρμακολογικά μέτρα

1) *Θεραπεία πρώτης γραμμής*: Σε ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ που ορίζονται σύμφωνα με την συναίνεση του Rotterdam (περιλαμβάνει όλους τους φαινοτύπους εκτός από εκείνο που ορίζεται από την ένωση της υπερανδρογοναιμίας με υπέρηχο (US) ευρήματα), η θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη CC είναι η πρώτη επιλογή για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Perales-Puchalt A, Legro RS, 2013) [127].

Αυτό το φάρμακο είναι ένας ρυθμιστής υποδοχέα οιστρογόνου (αυτό μπορεί να δράσει ως ένας αγωνιστής οιστρογόνου ή ανταγωνιστής) και ο μηχανισμός δράσης της είναι αμφιλεγόμενος, αλλά μπορεί να εξηγηθεί ως εξής: σε φυσιολογική έμμηνο ρύση, τα χαμηλά επίπεδα των οιστρογόνων προωθούν αρνητική ανάδραση στον υποθάλαμο και την υπόφυση και αναστέλλουν την ενδογενή έκκριση της γοναδοτροπίνης κατά τη διάρκεια της πρώιμης θυλακιδώδους φάσης. Όταν η CC χορηγείται σε αυτήν την φάση του κύκλου, ανταγωνίζεται με τα οιστρογόνα για τους υποδοχείς της στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, η οποία θα εμποδίσει το αρνητικό μηχανισμό ανατροφοδότησης. Κατά συνέπεια, τα αυξημένα επίπεδα ενδογενών γοναδοτροπινών απελευθερώνεται και το κυρίαρχο θυλάκιο στρατολογείται (θυλάκιο που έχει τον υψηλότερο αριθμό ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης FSH) υποδοχείς μεταξύ του 6^{ης} και 9^{ης} ημέρας της έμμηνο ρύσεως (Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, 2002) [128].

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης CC είναι: το χαμηλό κόστος, η από του στόματος χορήγηση, λίγες παρενέργειες (εξάψεις, πονοκέφαλος, διαταραχές της όρασης και κοιλιακή δυσφορία), η επαγωγή της μονοωοθυλακιοειδών ανάπτυξης στις περισσότερες περιπτώσεις και ένα χαμηλό ποσοστό των πολλαπλών κυήσεων (2 έως 13%) (Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E, 2009) [115]. Η αρχική δόση είναι 50 mg / ημέρα για πέντε ημέρες (αρχίζοντας μεταξύ της δεύτερης και πέμπτης ημέρας του εμμηνορροϊκού κύκλου) και μπορεί να αυξηθεί σε 150 mg / ημέρα. Ωστόσο, δόσεις μεγαλύτερες από 100 mg / ημέρα συνήθως δεν προσφέρουν πρόσθετα οφέλη (μπορεί να είναι χρήσιμη σε παχύσαρκες γυναίκες) (Kousta E, White DM, Franks S, 1997) [129].

Ο ρυθμός της ωορρηξίας μπορεί να φτάσει 75% έως 80% , με ποσοστό σύλληψης του 22% ανά κύκλο και ένα αθροιστικό ποσοστό εγκυμοσύνης μεταξύ 60% και 70% σε έξι κύκλους (Messinis IE, 2005) [130]. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στα μέσα του κύκλου αυξάνει τα ποσοστά ωορρηξίας ή κλινικής εγκυμοσύνης (Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC, 2005) [131].

Η CC θα πρέπει να περιορίζεται σε έξι κύκλους ωορρηξίας και η παρακολούθηση των γυναικών, δεν είναι υποχρεωτική (συνιστάται μόνο στον πρώτο κύκλο ωορρηξίας για να προσαρμόσει τη δόση με βάση την ανάπτυξη των θυλακίων και την ανάπτυξη των ωοθηκών και του ενδομητρίου μετά από αξιολόγηση) (Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P, 2007) [132].

Επιπλέον κύκλους της πρόκλησης ωορρηξίας με CC (κατ' ανώτατο όριο των δώδεκα κύκλων) μπορεί να αξιολογούνται μεμονωμένα με βάση τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και την ηλικία των γυναικών και μετά από συζήτηση με το ζευγάρι. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών που σχετίζονται με τη χρήση του CC είναι χαμηλό, περίπου 1% έως 6% (Ahlgren M, Källén B, Rannevik G, 1976) [133].

Στην πράξη, η θεραπεία με CC μπορεί να ξεκινήσει τον εμμηνορρυσιακό κύκλο ήδη από τη δεύτερη ημέρα. Κλασικά, σε αυτή η θεραπεία το φάρμακο έχει κινηθεί μεταξύ της 3^{ης} και 5^{ης} ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου και διατηρήθηκε για 5 ημέρες. Η ωορρηξία συνήθως συμβαίνει επτά ημέρες μετά τη λήψη του τελευταίου δισκίου CC. Επτά ημέρες μετά την πιθανή ημερομηνία της ωορρηξίας, η ρήξη του ωοθυλακίου μπορεί να επιβεβαιωθεί από τα επίπεδα προγεστερόνης αν είναι μεγαλύτερα από 3 ng / dl και η εγκυμοσύνη μπορεί να επιβεβαιωθεί με μέτρηση της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (βhCG) στο αίμα 7 ημέρες μετά τη μέτρηση της προγεστερόνης (Ahlgren M, Källén B, Rannevik G, 1976) [133].

Αν ο ασθενής δεν ωορρηξία μετά τη χρήση της CC, γοναδοτροπίνες για χρονομετρημένη επαφή ή των ωοθηκών γεώτρησης είναι τα επόμενα βήματα για τη διαχείριση χωρίς ωορρηξία γυναίκες με ΣΠΩ.

- 2) *Θεραπεία δεύτερης γραμμής:* Η χρήση γοναδοτροπινών σε ανωθυλακιωρρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ, αποτελεί τη θεραπεία δεύτερης γραμμής της υπογονιμότητας

[ανασυνδυασμένο θυλάκιο-υποκινώντας ορμόνη (FSHr) ή η ανθρώπινη γοναδοτροπίνη (HMG) για χρονομετρημένη επαφή ή σπερματέγχυση (IUI)] (ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group , 2008) [125].

Λόγω του υψηλότερου κόστους αυτών των θεραπειών, μια αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίνγων συνίσταται πριν από την έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες, εάν η διαδικασία αυτή δεν πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της θεραπείας με CC. Εάν το άνοιγμα των σαλπίνγων και η συγκέντρωση σπερματοζωαρίων είναι κατάλληλο για γονιμοποίηση in vivo, η διέγερση των ωοθηκών αρχίζει με χαμηλές δόσεις των γοναδοτροπινών (37,5 έως 75 IU/ημέρα ή κάθε δεύτερη μέρα) για την επίτευξη μονοωοθυλακικής ανάπτυξης και για την μείωση του κινδύνου των επιπλοκών (Balen A, 2013) [89].

Η παρακολούθηση της αύξησης των ωοθυλακίων (μέτρηση θυλακιώδη διάμετρος) είναι υποχρεωτική. Στην περίπτωση αυτή και η ενδογενής έκκριση των γοναδοτροπινών δεν χρειάζεται να ανασταλεί με ανάλογα γοναδοτροπίνης απελευθερώνοντας την ορμόνη (GnRH-a) κατά τη διάρκεια των κύκλων με χρονομετρημένη επαφή. Η χορήγηση της hCG (χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της ενδογενούς αιχμής της ωχρινοτρόπου ορμόνης για τελική ωρίμανση και πρόκληση ωορρηξίας) είναι περιττή, διότι δεν αυξάνει την πιθανότητα σύλληψης κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας στους εμμηνορρυσιακούς κύκλους (Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P., 2007) [132].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι εάν η γοναδοτροπίνη επιλέγεται ως η επιλογή θεραπείας, η σπερματέγχυση έχει μια υψηλότερη πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τη χρονομετρημένη επαφή σε ασθενείς με υπογονιμότητα. Η σπερματέγχυση γίνεται με την ίδια δόση γοναδοτροπινών που συνίσταται στη χρονομετρημένη επαφή (σε συνδυασμό ή όχι με κλομιφαίνη). Ωστόσο, για αυτή τη θεραπεία η ανασυνδυασμένη hCG χορηγείται για τελική ωρίμανση, όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει μέση διάμετρο 17 έως 18 mm και μπορεί η έγχυση του σπέρματος να γίνει στην κοιλότητα της μήτρας 36 ώρες αργότερα (Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, 2012) [134].

Η χρήση των γοναδοτροπινών για χρονομετρημένη επαφή, σχετίζεται με ποσοστό ωορρηξίας περίπου 70%, ένα ποσοστό 20% ανά κύκλο κλινικής εγκυμοσύνης. Λόγω του κόστους της θεραπείας, την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση από την ανάπτυξη

ωοθυλακίων μέσου υπερήχου και τα υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης στη σπερματέγχυση, η χρήση της γοναδοτροπίνης δεν είναι ρουτίνα για τη χρονομετρημένη επαφή. Αντιθέτως αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για IUI ή θεραπείες υψηλής πολυπλοκότητας (IVF ή ICSI) (Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, 2012) [134].

3.12.3 Λαπαροσκοπική επέμβαση των ωοθηκών

Η λαπαροσκοπική επέμβαση των ωοθηκών θεωρείται θεραπεία δεύτερης γραμμής σε γυναίκες με υπογονιμότητα με ΣΠΩ. Ωστόσο, επειδή είναι μια επεμβατική μέθοδος που απαιτεί γενική αναισθησία και έχει υψηλότερο κόστος και πιθανές επιπλοκές, η τεχνική αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανωοθυλακιορρηκτικών γυναικών με ΣΠΩ, ανθεκτικές στη κιτρική κλομφαίνη, που απαιτούν λαπαροσκόπηση για άλλο λόγο (πυελικό πόνο, εξαρτηματικός όγκος, και λοιπά) (Balen A, 2013) [89].

Η τεχνική αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με μονοπολική ηλεκτροκαυτηρίαση ή τεχνικές λέιζερ και ο στόχος είναι μεταξύ 4 και 10 οπές, διότι ένα μεγαλύτερο αριθμό ενδέχεται να ευνοούν την ανάπτυξη πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J, 2014) [135].

Ο μηχανισμός δράσης της διάτρησης των ωοθηκών στην θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΣΠΩ προτείνεται να βασίζεται σε μειωμένη έκκριση των ανδρογόνων και επακόλουθη μείωση της περιφερικής αρωματοποίησης από αυτές της ενώσεις σε οιστρόνη. Επιπλέον, το θυλακοειδή μικροπεριβάλλον, γίνεται πιο οιστρογονικό, που διευκολύνει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων (Aakvaag A, Gjonnaess H, 1985) [136].

Εάν ο ασθενής δεν παρουσιάζει ωορρηκτικούς κύκλους στους τρεις μήνες μετά τη διάτρηση των ωοθηκών, τότε η διαδικασία πρέπει να συνδυάζεται με θεραπεία CC. Η χρήση γοναδοτροπινών μετά από τη διαδικασία διάτρησης, χρησιμοποιείται μετά από 6 μήνες ανωορρηκτικών κύκλων. Διάτρηση των ωοθηκών δεν πρέπει να αναφέρεται ως θεραπεία για την εμμηνορρυσιακή παρατυπία, τις μεταβολικές επιπλοκές ή υπερανδρογονισμό και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J, 2014) [135].

Η διάτρηση των ωοθηκών έχει ορισμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την θεραπεία με γοναδοτροπίνες, επειδή σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά πολλαπλών κύσεων και δεν απαιτούν παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Ωστόσο, η

μακροπρόθεσμη επίδραση της διάτρησης των ωοθηκών στη λειτουργία των αποθεματικών ωοθηκών παραμένει άγνωστη (Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J, 2014) [135].

Λόγω του υψηλού κόστους της διαδικασίας, την ανάγκη για νοσηλεία, την γενική αναισθησία και τους υψηλότερους κινδύνους για επιπλοκές, οι ωοθηκικές γεωτρήσεις παρουσιάζουν χαμηλού κόστους αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την χρονομετρημένη επαφή με χρήση γοναδοτροπινών. Επιπλέον, η έλλειψη τυποποίησης της χειρουργικής τεχνικής και η απουσία των μελετών που έχουν αξιολογήσει τις επιπτώσεις της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας της διάτρησης των ωοθηκών, αποδεικνύουν ότι η διαδικασία αυτή δεν πρέπει να πραγματοποιείται συστηματικά, αλλά πρέπει να θεωρείται μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε γυναίκες με ΣΠΩ (Unlu C, Atabekoglu CS, 2006) [137].

3.12.4 Εξωσωματική γονιμοποίηση

Η *in vitro* γονιμοποίηση αντιπροσωπεύει την θεραπεία τρίτης γραμμής για την υπογονιμότητα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ωστόσο, εάν η αρχική αξιολόγηση καταδεικνύει ένα διμερές σαλπγγικό κλείσιμο ή/και συγκέντρωση του ανακτημένου σπέρματος λιγότερο ή ίσο 5 εκατομμύρια, τότε αυτή η θεραπεία γίνεται η πρώτη επιλογή μαζί με αλλαγές στο τρόπο ζωής (ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008) [125].

Ο κίνδυνος της υπερδιέγερσης είναι η κύρια επιπλοκή, λόγω της υψηλής πολυπλοκότητας της θεραπείας. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτή η παρενέργεια, θα πρέπει να ξεκινήσει η διέγερση των ωοθηκών με χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών (100 έως 150 IU της FSHr) και η υπόφυση πρέπει να κατασταλεί με ανταγωνιστές της γοναδοτροπίνης απελευθερώνοντας την ορμόνη GnRH (Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J et al, 2011) [138].

Αν ο ασθενής παρουσιάζει κλινικά και υπερηχογραφικά σημάδια υπερδιέγερσης, η τελική ωρίμανση θα πρέπει να εκτελείται με GnRH αγωνιστή και τα έμβρυα θα πρέπει να καταψυχθούν και να μεταφερθούν σε επόμενο κύκλο (Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S, 2013) (Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S, 2011) [139] [140].

Χρήση μετορφμίνης: για τους κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η χρήση μετορφμίνης πριν ή κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης με ενδομήτρια σπερματέγχυση, δεν έχει συσχετιστεί με καλύτερη κλινική εγκυμοσύνη ή αυξημένα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων (Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V, 2009) [141].

Ωστόσο, η μετορφμίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της υπερδιέγερσης και της αποβολής και να βελτιώσει το ποσοστό εμφύτευσης, διότι η μετορφμίνη μπορεί να δράσει άμεσα στο ενδομήτριο και να προωθηθούν καλύτερα αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Palomba S, Falbo A, La Sala GB, 2013) [142].

Αναστολείς της αρωματάσης: αν και οι ανασταλτικοί παράγοντες της αρωματάσης έχουν χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ως μια εναλλακτική μέθοδο για την αποφυγή της αντι-οιστρογονικής δράσης από την επίδραση της CC στο ενδομήτριο, οι ενώσεις αυτές δεν χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία της υπογονιμότητας σε αυτές τις ασθενείς. Σημειώνεται μια μείωση στα επίπεδα των οιστρογόνων στον ορό και την αρνητική ανάδραση στον υποθάλαμο και την υπόφυση, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδογενή απελευθέρωση γοναδοτροπινών (Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al, 2012) [143].

Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων της αρωματάσης για τη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει αμφιλεγόμενη. Από πρακτική άποψη η χρήση των αναστολέων της αρωματάσης μπορεί να είναι μια επιλογή πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση ενδομήτριας σπερματέγχυσης, μετά την παροχή συμβουλών και την συγκατάθεση του ζευγαριού σε ειδικές περιπτώσεις των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ανθεκτικές στην CC και χωρίς άλλους παράγοντες υπογονιμότητας, για τους οποίους η θεραπεία υψηλής πολυπλοκότητας είναι απαγορευτική (Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al, 2012) [143].

3.13 Αισθητικές παρεμβάσεις

Η αποτρίχωση με διάφορους τρόπους (κερί, ξύρισμα, εκρίζωση, κρέμες, ηλεκτρόλυση, Laser) είναι η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της υπερτρίχωσης που χρησιμοποιείται από τις γυναίκες. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι το ξύρισμα αυξάνει την

πυκνότητα και το μέγεθος των θυλάκων των τριχών. Η εκρίζωση είναι χρήσιμη αν είναι καλά ανεκτή, αλλά θέλει προσοχή για την αποφυγή θυλακίτιδας, δυσχρωμιών και ουλών.

Το Laser είναι περισσότερο μελετημένο από την ηλεκτρόλυση για την χρήση του ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την υπερτρίχωση σε γυναίκες με PCOS. Βασίζεται στο γεγονός ότι η μελανίνη που βρίσκεται στον θύλακο της τρίχας απορροφά το Laser το οποίο δημιουργεί θερμική καταστροφή του θυλάκου χωρίς να βλάπτει τους περιβάλλοντες ιστούς. Η θερμική αυτή λύση του θυλάκου γίνεται όταν η τρίχα βρίσκεται στο στάδιο της αναγέννησης. Επειδή οι τρίχες δεν βρίσκονται όλες ταυτόχρονα στο στάδιο αυτό, απαιτούνται επαναλαμβανόμενες συνεδρίες για την πλήρη θεραπεία.

Ωστόσο, πρέπει να υπάρχει ταυτόχρονη θεραπεία που να εστιάζει στην καταστολή των επιπέδων των ανδρογόνων, προκειμένου να μην υποτροπιάσει η υπερτρίχωση.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια αρκετά συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή των γυναικών την αναπαραγωγικής ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια. Όλες οι ασθενείς δεν έχουν τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά ή το ίδιο ορμονικό προφίλ. Η αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου καθώς και το εναρκτήριο γεγονός δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

Κάθε γυναίκα πρέπει να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά, με βάση τις προσωπικές της ανάγκες και απαιτήσεις. Τη γνώση και εμπειρία τόσο για τη σωστή διάγνωση όσο και τη σωστή αντιμετώπιση έχει ο εξειδικευμένος γυναικολόγος. Στόχος είναι η αποκατάσταση της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής λειτουργίας της γυναίκας αλλά και η προστασία από τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του συνδρόμου.

Η προσεκτική *αξιολόγηση και θεραπεία* βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και προλαμβάνει την εμφάνιση μακροπρόθεσμων επιπλοκών επικίνδυνων για την ζωή τους. Οι εκδηλώσεις του ποικίλουν, από απλά δυσάρεστες συνέπειες στην εξωτερική εμφάνιση των ασθενών (έντονη τριχοφυΐα, ακμή) μέχρι πολύ σοβαρές για την υγεία επιπλοκές (αμηνόρροια, έλλειψη ωορρηξίας).

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα πρέπει να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και συστηματικά ώστε, η ασθενής να μην διατρέχει σημαντικούς κινδύνους για την υγεία και τη ζωή της, όπως να νοσήσει από σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο και να μην της δίνεται η δυνατότητα τεκνοποίησης.

Η αντιμετώπιση και η παρακολούθηση μιας γυναίκας με ΣΠΩ είναι πολύπλευρη και εξαρτώνται από τη συμπτωματολογία και τις επιθυμίες της γυναίκας καθώς και από τους στόχους της θεραπείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ιατράκης Γ. Γυναικολογική Ογκολογία (Με αναλυτικά στοιχεία Γυναικολογίας-Διαφορική διάγνωση και σχέση με καλοήθειες καταστάσεις). Αθήνα, Εκδόσεις “Δεσμός” 2013.
2. Ιατράκης Μ. Γεώργιος, Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας-Γεννητικός Κύκλος-Ορμονικές επιδράσεις. Στο: «Γυναικολογίας και Μαιευτικής», 2^η Έκδοση, Αθήνα, Δεσμός, 2009, σελ 81-95.
3. Yen SSC (1991). The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. In «Reproductive Endocrinology» Yen SSC, Jaffe RB (eds), pp. 273-308, Saunders Co, Philadelphia.
4. Ponjola C, Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology and therapy. Fertil. Steril 5: 667, 1984.
5. Stein IF, Leventhal ML. amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935: 29: 181-91.
6. Δημητρίου Ε. Λώλη, Νευροενδοκρινική Ρύθμιση του γεννητικού κύκλου της γυναίκας. Στο «Γυναικολογία και Μαιευτική». Γ έκδοση, Ά τόμος, Αθήνα, Παρισιανού Α.Ε, 2010, σελ 87-95.
7. Αθανάσιος Χ. Χρυσικόπουλος, Η Φυσιολογία του Εμμηνορρυσιακού κύκλου. Στο: «Υπογονιμότητα-Στείρωση, Προβλήματα Αναπαραγωγής», Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, 2002, σελ 35-110.
8. Nappi RE, Facchinetti F. Psychoneuro-endocrine correlates of secondary amenorrhea. Arch Women Ment Health 2003, 6: 83-9.
9. Lolis D, Tsolas O, Messinis J, (1995). The Follicle stimulating hormone threshold level for follicle maturation in superovulated cycles. Fertil. Steril. 63:1272-1277.
10. Γεώργιος Κ. Κρεατσάς. Φυσιολογία και λειτουργία του γεννητικού συστήματος. Στο «Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική, 2^η Έκδοση, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Π.Χ. Πασχαλίδης, 2009, σελ 86-107.
11. Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ. Προλακτίνη. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα, 2011

- 12. Ιατράκης, Γεώργιος Μ.** Οικογενειακός προγραμματισμός : Αντισύλληψη, προφύλαξη από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ευτυχισμένη οικογένεια - 2η έκδ. - Αθήνα : Δεσμός, 2008. - 266σ.
- 13.** Casan EM, Raga F, Polan ML. GnRH mRNA and protein expression in human preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod* 1999, 140: 165-70.
- 14.** Urbanski HF, White RB, Fernald RD, Kohama SG Garyfallou VT, Densmore VS. Regional ex-pression of mRNA encoding a second form of gonadotropin releasing hormone in the macaque brain. *Endocrinology* 1999, 140: 1945-8.
- 15.** Ιατράκης Γ. GnRH ανάλογα. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα 2001.
- 16.** Caraty A, Skinner DC. Progesterone priming is essential for the full expression of the positive feedback effect of estradiol in inducing the preovulatory gonadotropin-releasing hormone surge in the ewe. *Endocrinology* 1999, 140:165-70.
- 17.** Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spony CY. Maternal and Fetal Anatomy and Physiology. In: Williams Obstetrics, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.
- 18.** Wang CF, Lasley BL, Lein A- Yen SSC (1976). The Functional changes of the pituitary gonadotropes during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42, 718-728.
- 19.** Vizcarra JA, Wettermann RP, Morgan GL. Influence of dose, frequency, and duration of infused gonadotropin releasing hormone on secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in nutritionally anestrous beef cows. *Domest Anim Endocrinol* 1999, 16: 171-81.
- 20.** Ganong WF. Physiology of Reproduction. In: Pernoll ML, Benson RC (eds). Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Norwalk, Appleton & Lange 1987.
- 21.** Chryssikopoulos A, Phocas I, Rizos D, Kontoravdis A. Cyclic and individualized administration of gonadotropin-releasing hormone agonists plus progesterone: an alternative protocol for contraception. *Gynecol Endocrinol* 1997, 11: 119-26.
- 22.** Hsueh AJW. Ovarian hormone synthesis, circulation and mechanism of action. In: *Endocrinology*, De Groed (eds), WB Saunders, Philadelphia, 1989: 1929-35.
- 23.** Μπατρίνος Μ. Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Πασχαλίδης Π, Αθήνα, 1999: 71-143.

24. McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, Burger HG, de Kretser DM (1987). Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 65, 954-961.
25. Tezuka M, Irahana M, Ogura K, Kiyokawa M, Tamura T, Matsuzaki T, Yasui T, Aono T. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells. *Eur J Endocrinol* 2002, 146: 261-6.
26. Speroff L, Class RH, Kase NG, Regulation of the menstrual cycle. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5th Ed. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1994, 183-230.
27. Sasson R, Dantes A, Tajima K, Amsterdam A. Novel genes modulated by FSH in normal and immortalized FSH-responsive cells=new insights into the mechanism of FSH action. *FASEB J* 2003, 17: 1256-66.
28. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003, 80: 116-22.
29. Beers WH. Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall. *Cell* 1975, 6: 379.
30. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol* 2003, 102: 317-8.
31. Adams DB, Gold AR. Rise of female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *N Engl J Med* 229: 1145-9, 1978.
32. Cameron IT, Irvine G, Norman JE. Menstruation. In: Hillier SG, Kitchener HC, Neilson JP (eds). *Scientific Essentials of Reproductive Medicine*. London: WB Saunders, 1996. 208-18.
33. Rosario G, Sachdeva G, Okulicz WC, Ace CI, Katkam RR, Puri CP. Role of progesterone in structural and biochemical remodeling of endometrium. *Front Biosci* 2003, 8: 5924-35.
34. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003, 74: 67-83.
35. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. *Up To Date* 2012.

- 36.** Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a national approach. In Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merrium GE, eds. Polycystic Ovary Syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism. Boston: Blackwell, 1992: 377-84.
- 37.** Adams J, Polson DM, Franks J, Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J 1986, 293: 355.
- 38.** Ιατράκης Γ. Αντίσταση στην ινσουλίνη- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σακχαρώδης διαβήτης. Τόμος Πρακτικών 13^{ου} Πανελληνίου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας 2003, 31-51.
- 39.** Franks S. polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995, 333: 853-61.
- 40.** Knochenhauer ES, Key TS, Kahsar- Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected Black and White women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3078.
- 41.** Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implication of pathogenesis. Endocrin Rev 18: 774, 1997.
- 42.** Polson DM, Adams J, Wadsworth J. polycystic ovaries-a common finding in normal women. Lancet 1988, 1: 870
- 43.** Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Rec Progr Horm Res 36: 53, 1980.
- 44.** Nestler JE, Jakubowicz DJ, Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in PCO. N Engl J Med, 338: 1876, 1998.
- 45.** Patton W, Berger MJ, Thompson IE, Chony AP, Grimes EM, Taymor ML. Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease. Am J Obstet Gynecol 121: 382, 1976.
- 46.** McLachlan RI, Robertson DM, Buckler HM et al. The physiology of inhibin in women. In Nonsteroidal Gonadal Factors, Hogen DG, Rosenwacks Z, Spieler JM (eds), The Jones Institute, Norkfol, 1988: 149-67.
- 47.** Quigley ME, Rakoff JS, Yen SSC. Increased LH sensitivity to dopamine inhibition in PCO. J Clin Endocrinol Metab 52: 231, 1981.

- 48.** Rebar R, Judd HHL, Yen SSC, Racoff J, Vanderberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1975, 57: 1320.
- 49.** McNatty KP, Smith DW, Markis A, De Grazia C, Tulchinsky D, Osathanondh R, Schiff I, Ryan KJ. The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro experiments. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 785, 1990.
- 50.** Rosenfield RL, Barnes BR, Cara J, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450 c17a as the cause of PCO. *Fertil Steril* 53: 785, 1990.
- 51.** Μαυρουδής Κ. 8^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Σύνδρομο ινσουλिनoαντοχής. Πρακτικά συνεδρίου 1998: 1-15.
- 52.** Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ et al. Obesity, Acanthosis Nigricans, insulin resistance, and hyperandrogenemia pediatric perspectives and natural history. *J Pediatr* 107: 893, 1985.
- 53.** Ducharme JR, Forest MG, De pereti E, Sempe M, Coly R, Bertran J. Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 468, 1976.
- 54.** Kennerson AR, McDonald DA, Adams JB. Dehydroepiandrosterone sulfat-transferase localization in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 786, 1983.
- 55.** Chryssikopoulos A, Sarandakou A, Phocas I, Rizos D, Trakakis E, Zervas I. Hormonal profiles and HLA-typing in a family with non-classical 21-hydroxylase deficiency. In: Boutaleb Y, Gzouli A(eds), *Recent Development in Fertility and Sterility series*, Parthenon Publishing Group, Vol6, 1990: 53-9.
- 56.** Trakakis E, Chryssikopoulos A, Phocas I, Sarandacou A, Rizos A, Stavropoulos-Giokas C. The incidence of 21a-hydroxylase deficiency in Greek hyperandrogenemic population: screening and diagnosis. *Gynecol Endocrinol* 12: 89-96, 1998.
- 57.** Χρυσικόπουλος Α. Συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, Μονογραφία, Αθήνα, 1998.
- 58.** Azziz R, Boots LR, Parler CR, Bradley E, Zacur H. 11β-Hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 55: 733, 1991.

59. New MI, Lorenzen AJ, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 320, 1983.
60. Yen SSC, Chaney C, Judd HL. Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in polycystic ovary syndrome: A consideration of the pathogenesis, In: *The Endocrine Function of the Human Ovary*, James YHT, Serio M, Guisti G, (eds), Academic Press, New York, 1976.
61. Falaschi P, del Poso E, Rocco A, et al. Prolactin release in PCO. *Obstet Gynecol* 55: 579, 1980.
62. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with PCO *Clinics Obstet Gynecol* 12: 365, 1985.
63. Lyciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinaemia in PCO *Fertil Steril* 41: 719, 1984.
64. Futterweit W. Pituitary tumors and PCO. *Obstet Gynecol* 62: 574, 1983.
65. Gregoriou O, Bakas P, Vitoratos N, Papadias K, Goumas K, Chryssikopoulos A, Creatsas G. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and fertility *Gynecol Obstet Invest* 48: 48-51, 1999.
66. Siiteri P, MacDonald P. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. Edited by RO Greep. Washington, D.C., American Physiological Society, 1973: 615.
67. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167: 1807.
68. Ciaraldi TM, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 577.
69. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 1421-5.
70. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor phosphorylation in cultured fibroblast and in skeletal muscle a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995, 96: 801.

71. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhea subjects with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp*. 1994, 43: 1536.
72. Kahn CR, Flier JS, Bar RS. The syndrome of insulin resistance and Acanthosis Nigricans *N Engl J Med* 1976, 94: 739.
73. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 904.
74. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002, 77: 1095-105.
75. Achard MC, Thiers M. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolitique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Nat Med* 1921, 86: 51.
76. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 50: 113.
77. Chang RI, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57: 356.
78. Shoupe O, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147: 58-8.
79. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Rockmann A, Benz R, Mayer H. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight prediction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 3469.
80. Σέγκος Χ, Χρυσοστόμου Μ, Μιχαλόπουλος Ι, Μανιάς Ν. Σχέση παχυσαρκίας και SHBG σε πολυκυστικές ωθήκες, η σημασία του προσδιορισμού του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (ΔΕΑ). *Ελλην. Μαιευτική και Γυναικολογία* 1992, 5:48.
81. Sinha R. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002, 346: 802.
82. Pasquali R, Fabbri, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N. Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154: 139.
83. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen W. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 100: 371, 1968.

- 84.** Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer EJ, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998, 70: 274.
- 85.** Πανίδης Δ, Ρούσσοις Δ. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Κλινικά χαρακτηριστικά, ενδοκρινολογικά προβλήματα και διαγνωστική προσέγγιση. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* 1992, 4(3): 318-329
- 86.** Buyalos RR, Geffner ME, Watanabe RM, Bergman RN, Gornbein IA, Judd HL. The influence of luteinizing hormone and insulin on sex steroids and sex hormone-binding globulin in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 60: 626.
- 87.** Conway GS. Hyperinsulinaemia and hyperandrogenism. In Diamond MP, Naftolin F (eds) *Metabolism in the female life cycle*. Rome, Ares-Serono Symposia Publications 1993, p. 115.
- 88.** Ferriman D & Gallwey J. Clinical assessment of body hair-growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1961; 21: 1440-1447.
- 89.** Balen A. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 373((1-2)): 77–82.
- 90.** Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2745–49
- 91.** Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1989; 31: 87-120.
- 92.** Reyss AC, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *Gynecol Obstet Fertil* 2006, 34: 341-6.
- 93.** Dixon JB, O' Brien PE. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 57: 769-78.
- 94.** Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61: 403, 1983.
- 95.** Coldzieher JW, Youg RI. Selected aspects of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clinics N AM*, 21: 141, 1992.

- 96.** Futterweit W, Annegers JF, Kranz JS (1983) Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61: 403-407
- 97.** Young R, Goldzieher JW. Clinical Manifestations of Polycystic Ovarian Disease. *Endocrinol Metab Clinics N Am*, 17: 632, 1988.
- 98.** Kirschner M, Jacobs J. Combined ovarian and adrenal vein catheterization of determine the site(s) of androgen over-production in hirsute women *J Clin Endocrinol Metab* 3:199, 1971.
- 99.** Wachenberg BL, Setsuco H, et al. Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovarian syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 1204, 1986.
- 100.** Lergo RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-71.
- 101.** Oats J, Abraham S (eds). Amenorrhea and oligomenorrhea. In: *Fundamentals of Obstetrics and Gynecology*. Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.
- 102.** Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 7: CD007506.
- 103.** Guzick DS, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 61: 598, 1994.
- 104.** Γεώργιος Μ. Ιατράκης, Βιβλίο Γυναικολογίας Κεφ. 591 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σελ 465-482, Εκδόσεις Δεσμός, Αθήνα, 2012.
- 105.** Shaison G, Couzinet B. Use of drugs to suppress ovarian hyperandrogenisms. In: *Androgen excess disorders in women*. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 705-25.
- 106.** Dortman RI. Biological activity of antiandrogens. *Br J Dermatol* 82: 3-8, 1970.
- 107.** Corvol P, Michard A, Menard J, Freifeid M, Mahoudean J. Antiandrogen effect of spironolactone: Mechanism of action. *Endocrinology* 97: 52-8, 1975.
- 108.** Sharipo G, Evron S. A novel use of spironolactone: Treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 429-35, 1980.

- 109.** Pucci E, Genazzani AD, Monzani F. Prolonged Treatment of hirsutism with Elutamide alone in patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 9: 221-8, 1995.
- 110.** Fruzzetti F, Lobo RA, De Lorenzo D. Comparison between various antiandrogens in the treatment of hirsutism Differences between androgen suppression and peripheral effects. *J Soc Gynecol Invest* 2: 402-8, 1995.
- 111.** Moghetti P, Castello R, Magnani CM. Clinical and hormonal effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1121-9, 1994.
- 112.** Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CI. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994, 43: 647.
- 113.** Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997, 90: 392.
- 114.** Carvajal R, Rosas C, Kohan K, Gabler F, Vantman D, Romero C, et al. Metformin augments the levels of molecules that regulate the expression of the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the endometria of hyperinsulinemic PCOS patients. *Hum Reprod.* 2013; 28(8): 2235–44.
- 115.** Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-estrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 4: CD002249.
- 116.** Daniel JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 51: 232, 1989.
- 117.** Dahlgren F, Johansson S, et al. Women with PCO wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 41: 20, 1984.
- 118.** Kovacs G, Buckler H, Bangah M, et al. Treatment of anovulation due to PCO by laparoscopic ovarian electrocautery *Brit J Obstet Gynecol* 98: 30, 1991.
- 119.** Rose BI. Ovarian drilling in infertile women with PCO. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3 (3): 461, 1996.
- 120.** Gjonnaess H, Norman N. Endocrine effects of ovarian electrocautery in patients with PCO D. *Br J Obstet Gynecol* 94: 779, 1987.

- 121.** Δαυίδ Χ. Ρούσσοσ, Μαιευτική και γυναικολογία, Εκδόσεις Τζίολα, Θεσσαλονίκη, 2^η Έκδοση, 2015, Κεφ. 27, σελ. 355-366.
- 122.** Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99(1): 63.<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023> [PubMed].
- 123.** Anderson Sanches Melo, Rui Alberto Ferriani & Paula Andrea Navarro, Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice, *Clinics (Sao Paulo).* 2015 Nov; 70(11): 765–769. Published online 2015 Nov. doi: 10.6061/clinics/2015 (11)09
- 124.** Nahuis MJ, Oosterhuis GJ, Hompes PG, van Wely M, Mol BW, van der Veen F. The basic fertility workup in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Fertil Steril.* 2013; 100(1): 219–25.<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.015> [PubMed]
- 125.** Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2008) Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013; 23(3): 462–77. [PubMed]
- 126.** Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7: CD007506. [PubMed]
- 127.** Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2013; 78(8):767-72.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.05.005> [PubMed]
- 128.** Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77(1): 91–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02929-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02929-6) [PubMed]
- 129.** Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reprod Update.* 1997; 3(4): 359–65. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/3.4.359> [PubMed]
- 130.** Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005; 20(10): 2688–97.<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei128> [PubMed]

- 131.** Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory Infertility (WHO group2) *Hum Reprod.* 2005; 20(10): 2830-7. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei164> [PubMed]
- 132.** Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007; 87(3): 607–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.10.003> [PubMed]
- 133.** Ahlgren M, Källén B, Rannevik G. Outcome of pregnancy after clomiphene therapy. *Acta Obstet Gyn Scan.* 1976; 55(4): 371–5. <http://dx.doi.org/10.3109/00016347609158516> [PubMed]
- 134.** Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD001838. [PubMed]
- 135.** Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6: CD001122. [PubMed]
- 136.** Aakvaag A, Gjonnaess H. Hormonal response to electrocautery of the ovary in patients with polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92(12): 1258–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb04872.x> [PubMed]
- 137.** Unlu C, Atabekoglu CS. Surgical treatment in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18(3): 286–92. <http://dx.doi.org/10.1097/01.gco.0000193020.82814.9d> [PubMed]
- 138.** Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 5: CD001750. [PubMed]
- 139.** Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(3): 187-91 <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.736561> [PubMed]

- 140.** Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a "freeze-all" strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril*. 2011; 95(6):2029–33.<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.163> [PubMed]
- 141.** Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD006105.[PubMed]
- 142.** Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2013; 120(3): 267–76.<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12070> [PubMed]
- 143.** Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(3): 301–12.<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms003> [PubMed]
- 144.** Κατσίκης Κ. Ηλίας, Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών: Ερμηνεία της υπερανδρογοναιμίας, της πολυκυστικής μορφολογίας και της ανωοθυλακιορρηξίας. Επιμέλεια γράμμα, Ά Έκδοση: Ιανουάριος, Θεσσαλονίκη, 2008.

