

ΝΑΛΜΠΙΑΝΤΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ (PCOS)
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ



ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ι. Ρούτσιας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Μ. Σκουρολιάκου – Φ. Σκοπούλη – Ι. Ρούτσιας

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΑ 2004

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε με την πολύτιμη καθοδήγηση της κας Μ. Σκουρολιάκου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα Χ. Διαμαντοπούλου για τη συνεργασία και την προθυμία.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου για τη συμπαράσταση, καθώς και τους Ε. Αναγνώστου, Μ. Κρούσκη, Π. Παπαδόπουλου και Χ. Χατζηνικόλα, οι οποίοι μου στάθηκαν σε κάθε δυσκολία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1	Ορισμός.....	3
2.2	Επιδημιολογικά.....	5

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

3.1	Παθοφυσιολογία.....	8
3.1.1	Υπερινσουλιναιμία.....	8
3.1.2	Σχέση υπερινσουλιναιμία και υπερανδρογοναιμίας.....	11
3.1.3	Υπερπαραγωγή ανδρογόνων.....	15
3.1.4	Αύξηση των οιστρογόνων.....	17
3.1.5	Μεταβολές στις γοναδοτροπίνες.....	18
3.1.6	Ανωορρηξία.....	19
3.1.7	Μεταβολές στην υποθαλαμική ρύθμιση.....	20
3.1.8	Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων.....	23
3.1.9	Σχέση συνδρόμου με τη λεπτίνη.....	24
3.1.10	Επίδραση ηλικίας στην εκδήλωση του συνδρόμου.....	24
3.1.11	Επίδραση θηλασμού στο σύνδρομο.....	26
3.1.12	Σχέση PCOS με άλλες διαταραχές.....	27
3.2	Εκδηλώσεις.....	28
3.2.1	Διαταραχές καταμήνιου κύκλου.....	28
3.2.2	Υπερτρίχωση.....	29
3.2.3	Άλλες εκδηλώσεις που οφείλονται στην υπερανδρογοναιμία.....	29
3.2.4	Παχυσαρκία.....	30
3.3	Διάγνωση.....	31
3.3.1	Ιστορικό.....	32
3.3.2	Κλινική εξέταση.....	32
3.3.3	Ορμονικό προφίλ.....	33

3.3.4	Αξιολόγηση αντίστασης στην ινσουλίνη.....	35
3.3.5	Επιπρόσθετες ορμονικές αναλύσεις.....	36
3.3.6	Υπέρηχος.....	37
3.3.7	Διαφορική διάγνωση.....	38
3.3.8	Έλεγχος επινεφριδιακής λειτουργίας.....	38
3.4	Συνέπειες.....	39
3.4.1	Δυσανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη.....	39
3.4.2	Δυσλιπιδαιμία.....	41
3.4.3	Στεφανιαία νόσος.....	42
3.4.4	Υπέρταση.....	43
3.4.5	Έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	43
3.4.6	Οξειδωτικό στρες.....	44
3.4.7	Άπνοια ύπνου.....	45
3.4.8	Καρκίνος.....	46
3.4.9	Θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα.....	46
3.4.10	Ψυχικές διαταραχές.....	47
3.4.11	Άλλες συνέπειες.....	47
3.5	Παράγοντες κινδύνου.....	47
3.5.1	Γονιδιακή έκφραση.....	47
3.5.2	Χρόνιο στρες.....	51
3.5.3	Παχυσαρκία.....	52
3.5.4	Διαταραχές των επινεφριδίων.....	52
3.5.5	Πολυκυστικές ωοθήκες.....	52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

4.1	Ενέργεια.....	54
4.2	Πρωτεΐνες.....	57
4.3	Υδατάνθρακες.....	59
4.4	Λίπος.....	60
4.5	Φυτικές ίνες.....	61
4.6	Χρώμιο.....	62
4.7	Αλκοόλ.....	62
4.8	Καφεΐνη.....	63
4.9	Κάπνισμα.....	63
4.10	Φυσική δραστηριότητα.....	64

4.11 Διαταραχές πρόσληψης τροφής.....	65
4.12 Φυτοοιστρογόνα.....	66
4.13 Διαιτολογικές συστάσεις.....	67
4.14 Σχεδιασμός διαιτολογίου.....	67
4.15 Διατροφική επιμόρφωση ασθενούς.....	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

5.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	72
5.1.1 Αντισυλληπτικά.....	73
5.1.2 Αντι-ανδρογόνα.....	76
5.1.3 Ωοθηλακιορρηκτικά.....	78
5.1.4 Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης.....	80
5.1.5 Άλλα.....	83
5.2 Θεραπεία με βότανα.....	84
5.3 Εγχειρήσεις.....	87
5.4 Άλλες θεραπευτικές προοπτικές.....	89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΠΙΛΟΓΟΣ

6.1 Συμπεράσματα.....	90
6.2 Μελλοντικοί τομείς έρευνας.....	91

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	92
-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια πολύ συνηθισμένη κληρονομήσιμη ενδοκρινολογική διαταραχή. Η σπουδαιότητα του συνδρόμου είναι μεγάλη, όπως καθορίζεται από τις εκδηλώσεις και τη συσχέτισή του με άλλες παθήσεις. Ωστόσο, τα συμπτώματα του PCOS δεν είναι τα ίδια για όλες τις πάσχουσες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαταραχή είναι ετερογενής και δύσκολη στη διάγνωση. Το πιο συνηθισμένο χαρακτηριστικό του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών είναι η υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες και πιθανόν και από τα επινεφρίδια, το οποίο εκδηλώνεται ως πιο έντονη από το φυσιολογικό τριχοφυΐα στις γυναίκες, διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και σε αρκετές περιπτώσεις ανικανότητα ωορρηξίας και στειρότητα. Επίσης, συνήθως παρατηρείται και αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων και μεγάλη παραγωγή οιστρογόνων, γεγονός που προδιαθέτει για νεοπλασίες του ενδομητρίου και του μαστού, ενώ παρατηρούνται και ανωμαλίες στην έκκριση των γοναδοτροπινών, δηλαδή διαταράσσεται και η υποθαλαμική ρύθμιση. Η πολυκυστική υφή των ωοθηκών αποτελεί το κυριότερο διαγνωστικό κριτήριο, αλλά τα θετικά ευρήματα από υπέρηχο θα πρέπει να συνυπάρχουν και με κάποια άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, προκειμένου να γίνει διάγνωση για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και όχι για πολυκυστικές ωοθήκες, μορφολογία που μπορεί να είναι είτε απόρροια του συνδρόμου είτε γενετικά προκαθορισμένη.

Η διατροφή αποτελεί σημαντική θεραπευτική παρέμβαση για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, αφού το σύνδρομο συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνεπαγόμενη υπερινσουλιναίμία παρατηρείται στις περισσότερες παχύσαρκες και μη ασθενείς. Η υπερινσουλιναίμία αποτελεί μία παράμετρο του μεταβολικού συνδρόμου (σύνδρομο X), ενώ είναι πολύ συνηθισμένη η παρουσία και των υπόλοιπων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί και με τις ενδοκρινολογικές διαταραχές του συνδρόμου, τις οποίες φαίνεται από τις διάφορες έρευνες ότι εντείνει, ενώ προδιαθέτει και για αυξημένη νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και σακχαρώδη διαβήτη.

Δεν έχει γίνει μεγάλη ερευνητική προσπάθεια όσων αφορά τις διαιτητικές συστάσεις για τη θεραπεία του συνδρόμου. Η απώλεια βάρους για τις υπέρβαρες ή τις

παχύσαρκες ασθενείς, η μειωμένη πρόσληψη λίπους και απλών σακχάρων, η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και η ένταξη της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα, φαίνεται ότι αποτελούν τις παρεμβάσεις που πρέπει να λαμβάνουν χώρα στις πάσχουσες, αφού τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν μεγάλη ευεργετική επίδραση στις εκδηλώσεις του συνδρόμου, αλλά και στη μακροχρόνια αντιμετώπιση των επερχόμενων κινδύνων. Και φυσικά η διαιτολογική παρέμβαση προκειμένου να είναι αποτελεσματική σημαίνει την υιοθέτηση νέων διαιτητικών συνηθειών εφ' όρου ζωής και όχι την εφαρμογή κάποιων συμβουλών για κάποιους μήνες.

Παρόλο που η πιστή συμμόρφωση με την κατάλληλη διαιτητική εντολή μπορεί να αντικαταστήσει της χορήγηση κάποιων φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως τους ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης, για κάποια άλλα δεν μπορεί να επηρεάσει σημαντικά. Έτσι η αντισυλληπτική αγωγή ή η χορήγηση αντιανδρογόνων είναι η κυριότερη μέχρι σήμερα θεραπευτική παρέμβαση, επειδή ανακουφίζουν τις ασθενείς από τα εντονότερα συμπτώματα του συνδρόμου. Ωστόσο, δεν έχουν μόνιμα αποτελέσματα και όταν διακοπεί η χρήση τους, τα συμπτώματα επανεμφανίζονται. Μεγάλη πρόοδος έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της επιτυχούς σύλληψης και κυοφορίας από γυναίκες που είχαν άστατου ή ανύπαρκτους ωορρηκτικούς κύκλους, είτε με τη χορήγηση ορμονών που προάγουν την ωορρηξία είτε με την εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία αποκτά ολοένα και περισσότερο έδαφος στην ιατρική αντιμετώπιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1 Ορισμός

Έχουν περάσει πάνω από 65 χρόνια από τότε που το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών περιγράφηκε αρχικά και περισσότερα από 84.000 άρθρα έχουν δημοσιευτεί σχετικά με ιατρικά θέματα που αφορούν αυτό το σύνδρομο. Ωστόσο, ακόμα υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με την τελεσίδικη παθοφυσιολογία του. Ίσως λόγω συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή του δείγματος, το οποίο παρατηρείται συχνά στις έρευνες για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, περιορίζεται η αξιολόγηση της συχνότητας των σχετικών με το σύνδρομο κλινικών και βιοχημικών ευρημάτων. Τα διαγνωστικά κριτήρια ποικίλουν ανάλογα με τη μεθοδολογία και το σκοπό της κάθε μελέτης, αλλά και λόγω υποκειμενικών παραγόντων, όπως είναι η κρίση των ερευνητών, η οικονομική ευχέρεια της ερευνητικής ομάδας κτλ., καθώς και από τις προκαταλήψεις των ερευνητών για το αποτέλεσμα. Για τους προαναφερθέντες, κυρίως, λόγους μέχρι σήμερα η συχνότητα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και της σχετιζόμενης με αυτό συμπτωματολογίας παραμένουν ως ένα σημείο υποκειμενικές. Εξάλλου, σπάνια έχουν εξεταστεί τα κλινικά ευρήματα που ακολουθούν την άρση μιας επιτυχούς θεραπευτικής αγωγής.

Το NICCHD (National Institutes of Child Health and Human Development) όρισε το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) σαν μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται, με φθίνουσα σειρά σημαντικότητας, από τα εξής: 1) υπερπαραγωγή ανδρογόνων και/ ή υπερανδρογοναιμία, 2) μειωμένη ωοθηλακιορρηξία και 3) αποκλεισμός των άλλων αιτιών υπερπαραγωγής ανδρογόνων και της μειωμένης ωοθηλακιορρηξίας. Η παρουσία των πολυκυστικών ωοθηκών σε υπέρηχο, έχει θεωρηθεί ως πιθανό συμπεριλαμβανόμενο διαγνωστικό κριτήριο¹. Η παραπάνω ερευνητική ομάδα που συγκεντρώθηκε το 1990 προκειμένου να ορίσει την παθοφυσιολογία και τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, συμφώνησε ότι οι ανωμαλίες του καταμηνίου κύκλου και η υπερπαραγωγή ανδρογόνων είναι τα σημεία κλειδιά που ορίζουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (αφού αποκλειστούν όλες οι άλλες πιθανές διαγνώσεις), ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν συγκεκριμένα μορφολογικά ευρήματα στις ωοθήκες¹. Το 2001, διεξήχθηκε ένα ακόμα Διεθνές Συνέδριο Υγείας, στο οποίο συζητήθηκε και πάλι το θέμα του ορισμού του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.

Σ' αυτή τη συνεδρίαση έγινε κοινά αποδεκτό ότι η διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να γίνεται και στις γυναίκες που έχουν ωοθηλακιορρηξία και θεωρήθηκε το πιο αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο η εικόνα από υπέρηχο στην οποία διαφαίνεται η χαρακτηριστική πολυκυστική μορφή των ωοθηκών².

Πρακτικά, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών ορίζεται ως η παρουσία ωοθηκών με πολυκυστική υφή (που συνήθως επιβεβαιώνεται από υπέρηχο) και επιπρόσθετα ένα ακόμα από τα κλασσικά συμπτώματα του συνδρόμου, όπως είναι η ολιγομηνόρροια ή η αμηνόρροια, η παχυσαρκία και οι εκδηλώσεις της υπερπαραγωγής ανδρογόνων, δηλαδή η ακμή, η υπερτρίχωση και η αλωπεκία³. Ωστόσο, το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η αύξηση των ανδρογόνων. Η πρωτοπαθής βλάβη είναι άγνωστη και οι πάσχουσες από το σύνδρομο βρίσκονται σε μια σχετικά μόνιμη κατάσταση αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων, ανδρογόνων και επιπέδων ωχρινοποιού ορμόνης (LH) σε σχέση με τα αντίστοιχα κυματοειδή επίπεδα που παρατηρούνται σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία. Επίσης, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και τις σχετιζόμενες διαταραχές με την υπερινσουλιναιμία, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, τη δυσλιπιδαιμία και τη μειωμένη συγκέντρωση της σφαιρίνης που δεσμεύει τις στεροειδικές ορμόνες (SHBG), και συνεπαγωγικά αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων⁴.

Εξαιτίας της διαφορετικότητας των κλινικών και μεταβολικών ευρημάτων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, έχει υπάρξει μεγάλη διαμάχη στην επιστημονική κοινότητα για το αν αποτελεί μια απλή διαταραχή ή μια διαταραχή που σχετίζεται με πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Το PCOS αρχικά χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή ανδρογόνων, αντίσταση στην ινσουλίνη και χρόνια ανωορρηξία⁵. Η υπερπαραγωγή ανδρογόνων και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν συσχετιστεί από το 1921, όταν ο Chard και ο Theirs δημοσίευσαν μια κλασσική περιγραφή για τις γυναίκες με τριχοφυΐα και με διαβήτη⁶. Ωστόσο, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών δεν είχε περιγραφεί μέχρι το 1935, όταν ο Stein και ο Leventhal περιέγραψαν το σύνδρομο ως την ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων στις ωοθήκες και την κλινική τριάδα της τριχοφυΐας, της αμηνόρροιας και της παχυσαρκίας⁷. Σήμερα μία ασθενής θεωρείται ότι παρουσιάζει παθογένεια με συμπτώματα όπως ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου, στειρότητα και τριχοφυΐα. Το σύνδρομο σχετίζεται επίσης, με δυσλιπιδαιμία και **acanthuses Nigerians**⁸ και μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα⁹ και καρκίνους που σχετίζονται με τα αυξημένα οιστρογόνα, όπως είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου¹⁰ και του στήθους¹¹. Κατά την αναπαραγωγική

ηλικία, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με σημαντική διαταραχή της αναπαραγωγικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης της στειρότητας, της μη φυσιολογικής μητρικής αιμορραγίας, τις αποβολές και άλλες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη¹². Τέλος, η παρατήρηση ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είχε αυξημένη συχνότητα στα μέλη της ίδιας οικογένειας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οδήγησε στην υπόθεση ότι στη βάση του το σύνδρομο έχει γενετική καταβολή. Ωστόσο, τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εκδήλωση του συνδρόμου είναι απόρροια μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του γονότυπου και περιβαλλοντικών παραγόντων¹³.

2.2 Επιδημιολογικά

Παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες¹⁴ υποστήριζαν ότι το 20%-33% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν πολυκυστικές ωοθήκες σε υπέρηχο¹⁵, χωρίς να παρουσιάζουν παθογένεια¹⁶, ενώ μόλις το 10% εμφάνιζαν συμπτώματα που οδηγούν στην διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών¹⁷. Σήμερα, θεωρείται ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια πολύ διαδεδομένη ενδοκρινολογική διαταραχή¹⁸. Έχει προταθεί ότι αυτή η κατάσταση απαντάται στο 4-10% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας¹⁹ και η αρχή των συμπτωμάτων του συνδρόμου τοποθετείται στην πρώιμη ήβη²⁰. Ωστόσο, επικρατεί και η άποψη ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια συνηθισμένη κατάσταση που επηρεάζει μόλις το 4-6% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας²¹, ενώ σε κάποιες εθνικότητες και φυλές το σύνδρομο απαντάται στο 52% των γυναικών²².

Μια σύγχρονη μελέτη από τους Michelmores et al¹⁶ αξιολόγησε τη συχνότητα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και των χαρακτηριστικών του σε 230 νεαρές κοπέλες 18-25 ετών. Στο 30% του πληθυσμού αυτού αναγνωρίστηκαν πολυκυστικές ωοθήκες και το 80% αυτών είχαν επιπλέον χαρακτηριστικά που συνδέονται με το σύνδρομο. Από αυτές που διαγνώστηκε ότι έπασχαν από το σύνδρομο, το 32% ήταν υπέρβαρες αλλά καμία δεν εμφάνιζε παχυσαρκία κεντρικού τύπου. Στις κοπέλες με PCOS, στη συγκεκριμένη μελέτη, δεν αναγνωρίστηκαν ούτε υπερινσουλιναίμια, ούτε αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά ούτε και αυξημένη τιμή αρτηριακής πίεσης. Επίσης, οι Dramusic et al²³ εξέτασαν 150 έφηβες και νεαρές κοπέλες μεταξύ 12 και 22 ετών οι οποίες παρουσίαζαν ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου και εμφάνισαν χαρακτηριστικά πολυκυστικών ωοθηκών στον υπέρηχο. Από αυτές το 17% (25 άτομα) ήταν υπέρβαρες και το 11% (16 άτομα) παχύσαρκες. Από την αξιολόγηση

των βιοχημικών εξετάσεων επιβεβαιώθηκε η υπερανδρογοναιμία και τα αυξημένα επίπεδα LH στην πλειοψηφία των κοριτσιών (60%), αλλά δεν αξιολογήθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτά τα στοιχεία τονίζουν την ανάγκη για μακροχρόνιες προοπτικές έρευνες νεαρών γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η φυσική ιστορία της νόσου και να καθοριστεί ποιες γυναίκες διατρέχουν κίνδυνο για διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα σε μεγαλύτερη ηλικία.

Από τις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών, το 50-70% αυτών εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η αναλογία της αντίστασης στην ινσουλίνη στο γενικά πληθυσμό είναι μόλις 10-25%²¹. Μάλιστα, πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία μεταβολική διαταραχή²⁴, λόγω της συνυπάρχουσας αντίστασης στην ινσουλίνη²⁵. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μετριάζεται στις αδύνατες γυναίκες με PCOS με διάφορους ενδογενείς μηχανισμούς, και στις παχύσαρκες γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο με το συνδυασμό ενός επίκτητου (που σχετίζεται με την παχυσαρκία) και ενός ενδογενούς μηχανισμού²⁴. Επίσης, οι Kauffman et al αναφέρουν ότι η συχνότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερη στις Μεξικάνες απ' ότι στις λευκές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών²⁶, αλλά τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι στους Μεξικανούς είναι γενικά αρκετά αυξημένη η συχνότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη, της υπερινσουλιναιμίας και του μη ινσουλινεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη απ' ότι στους λευκούς πληθυσμούς²⁷. Οι Williamson et al αναφέρουν ότι η συχνότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη μαζί με δυσλιπιδαιμία είναι αυξημένη στις Ινδές, Μαροκινές και Ισλανδές του Ειρηνικού με PCOS σε σχέση με τις γυναίκες ευρωπαϊκής καταγωγής²⁸. Οι Norman et al επίσης βρήκαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που είχαν ινδιάνικη καταγωγή, απ' ότι οι λευκές που κατοικούσαν στην ίδια περιοχή²⁹, όμως ανεξάρτητα από το σύνδρομο, οι δύο φυλές παρουσίαζαν διαφορές ως προς την έκκριση της ινσουλίνης³⁰. Τέλος, οι Dunaif et al βρήκαν ότι οι Ισπανίδες της Καραϊβικής με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν εντονότερη αντίσταση στην ινσουλίνη απ' ότι οι λευκές³¹.

Περίπου 7,5%-10% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και περίπου το 35% έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη³². Ο κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι αυξημένος κατά 5-10 φορές στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας και βάρους που δεν πάσχουν από το σύνδρομο²¹. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου

2 αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακού νοσήματος κατά 2-3 φορές, σε σχέση με την ηλικία ή το φύλο³³, τα οποία μπορεί να είναι σημαντικά δεδομένης της μικρής ηλικίας των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Μια μακροχρόνια προοπτική έρευνα σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξε ένα αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σχετιζόμενο με το διαβήτη³⁴.

Το 1992, οι Dahlagren et al³⁵ προέκτειναν τα αποτελέσματα της έρευνας του Gothenberg³⁶ για να εξακριβώσουν το σχετικό κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια σε μια ομάδα 33 γυναικών που είχε διαγνωστεί κλινικά και ιστορικά ότι έπασχαν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μεταξύ 1956 και 1965. Από την ανάλυση, υπολογίστηκε ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διέτρεχαν 7,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου από ότι η ομάδα ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας. Συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών από 40 ετών και πάνω, παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα κεντρικής παχυσαρκίας και είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση ινσουλίνης στον ορό, καθώς και επταπλάσια συχνότητα εμφάνισης διαβήτη και τριπλάσια συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης. Αυτά τα ευρήματα δεν αποτέλεσαν κάτι εντελώς εντυπωσιακό, αφού το 1921 οι Achard και Thiers³⁷ είχαν περιγράψει τη σχέση μεταξύ υπερπαραγωγής ανδρογόνων και διαβήτη στο άρθρο «Ο διαβήτης στις γυναίκες με τριχοφυΐα». Σε μια άλλη έρευνα, οι Pierpoint et al³⁸ ανέφεραν την θνησιμότητα σε 1028 γυναίκες με διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών μεταξύ του 1930 και του 1979. Όλες οι γυναίκες ήταν μεγαλύτερες από 45 ετών και 770 γυναίκες είχαν υποβληθεί σε εκτομή ωοθηκών. Ένα σύνολο 786 γυναικών μελετήθηκαν προσεκτικά: ο μέσος όρος της ηλικίας διάγνωσης ήταν τα 26,4 χρόνια και η μέση διάρκεια του follow-up ήταν τα 30 χρόνια. Παρατηρήθηκαν 59 θάνατοι, από τους οποίους οι 15 οφείλονταν σε αγγειοπάθεια. Από τους 15 θανάτους λόγω αγγειοπάθειας οι 13 ήταν εξαιτίας ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Παρατηρήθηκαν, επίσης, 6 θάνατοι από διαβήτη. Η συνηθισμένη θνησιμότητα για οποιονδήποτε λόγο δεν ήταν υψηλότερη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών απ' ότι η εθνική θνησιμότητα, παρότι η παρατηρούμενη αναλογία γυναικών με διαβήτη ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αναμενόμενη. Έτσι, παρά τους κινδύνους για καρδιαγγειακά νοσήματα, ούτε σ' αυτή την έρευνα παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

3.1 Παθοφυσιολογία

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια ενδοκρινολογική διαταραχή η οποία απαντάται στο 2-5% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αιτιολογία του παραμένει άγνωστη, αν και φαίνεται ότι πρόκειται για κληρονομούμενη διαταραχή, που οφείλεται σε επικρατές αυτοσωμικό γονίδιο³⁹. Οι σημαντικότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι η υπερτρίχωση και η στειρότητα, ενώ συχνή είναι και η παράλληλη εμφάνιση παχυσαρκίας (στο 40% των περιπτώσεων). Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών συνεπάγεται τις εξής επιπλέον διαταραχές:

- Τα επίπεδα της ωχρινοποιού ορμόνης (LH) αυξάνονται και παρατηρούνται πολύ υψηλές αιχμές της συγκέντρωσής της κατά τη διάρκεια του μηνιαίου κύκλου.
- Τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) μειώνονται και παρατηρούνται λίγες και χαμηλές αιχμές της συγκέντρωσής της κατά τη διάρκεια του μηνιαίου κύκλου.
- Τα επίπεδα των ανδρογόνων αυξάνονται.
- Τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνονται. Συγκεκριμένα αυξάνονται τα επίπεδα της οιστρονής, η οποία προέρχεται από την περιφερική αρωματοποίηση των επινεφριδιακών ανδρογόνων, ενώ δεν παρατηρούνται διαφορές στα επίπεδα της οιστραδιόλης, η οποία παράγεται με τη δράση της αρωματάσης των κοκκιωδών κυττάρων.
- Παρατηρείται ανωορρηξία, η οποία συνοδεύεται από αμηνόρροια ή από αιμορραγία λόγω της υπερπλασίας του ενδομητρίου μετά από τη χορήγηση οιστρογόνων.
- Παρατηρείται υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη.

3.1.1 Υπερινσουλιναιμία

Από όλες τις προαναφερθείσες διαταραχές, η υπερινσουλιναιμία αποτελεί τον βασικό παράγοντα για την εκδήλωση των υπόλοιπων διαταραχών^{40, 41}, δηλαδή θεωρείται η αιτία για την εμφάνιση της παθογένειας του συνδρόμου²⁴ και των μεταβολικών επιπλοκών που απορρέουν από αυτό⁴². Η αιτία για να εμφανιστεί υπερινσουλιναιμία είναι η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή η κατάσταση

κατά την οποία απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα ορμόνης για να διατηρηθεί η φυσιολογική συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος, με αποτέλεσμα αναδραστικά να παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος⁴³, να είναι υψηλότερα τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ορμόνης, δηλαδή να εμφανίζεται υπερινσουλιναιμία⁴⁴. Ο πιο σημαντικός ρόλος της ινσουλίνης είναι η ρύθμιση της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα. Ωστόσο, η ινσουλίνη έχει και άλλους σημαντικούς ρόλους στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, όπως η σύνθεση του γλυκογόνου, η σύνθεση λιπιδίων και η πρωτεϊνική σύνθεση και η ανάπτυξη και έκφραση των γονιδίων²⁴. Επίσης, η ινσουλίνη επηρεάζει τη δράση των γοναδοτροπινών και ενδέχεται να παίζει καθοριστικό ρολό στην διαταραχή της λειτουργίας της ωοθηλακιορρηξίας, γι' αυτό και τα φάρμακα που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγουν και την ωορρηξία²⁴. Ταυτόχρονα, η ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη του ερεθίσματος παραγωγής των ανδρογόνων⁴⁵, ⁴⁶, καθώς και στην εκδήλωση της υπερπαραγωγής ανδρογόνων στο δέρμα⁴⁷. Κατά σύμβαση ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρεται στην ελαττωμένη διάθεση της γλυκόζης από την ινσουλίνη²¹.

Η πρώτη υπόθεση για τη σχέση μεταξύ της υπερπαραγωγής ανδρογόνων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και τις υπερινσουλιναιμίας έγινε από τους Burgher et al⁴⁸ το 1980. Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν ότι τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (GTT) ήταν αυξημένα σε 8 παχύσαρκα άτομα με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε άλλη έρευνα οι Chang et al⁴⁹ έδειξαν την παρουσία υπερινσουλιναιμίας σε μη παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, και έτσι απέδειξαν ότι η υπερινσουλιναιμία αποτελεί χαρακτηριστικό του συνδρόμου και δεν απορρέει από την παχυσαρκία. Εκ τότε έχουν γίνει πολλές έρευνες που αποδεικνύουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνεπαγόμενη υπερινσουλιναιμία είναι παρούσα και στις παχύσαρκες και στις μη παχύσαρκες πάσχουσες (⁴⁹, ⁵⁰, ⁵¹, ⁵², ⁵³, ⁵⁴, ⁵⁵, ⁵⁶). Εντούτοις είναι πολλές και οι έρευνες που δεν κατάφεραν να αποδείξουν την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη σε μη παχύσαρκες πάσχουσες (⁵⁷, ⁵⁸, ⁵⁹, ⁶⁰, ⁶¹) από το σύνδρομο.

Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν εντονότερη αντίσταση στην ινσουλίνη⁶². Δηλαδή φαίνεται ότι η παχυσαρκία και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν συνεργητικό ρόλο στο βαθμό και την σοβαρότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη και της συνεπαγόμενη υπερινσουλιναιμίας⁶³, ⁶⁴, ενώ αναφέρεται ότι αντίσταση στην

ινσουλίνη δε σχετίζεται με το δείκτη μάζας σώματος (BMI), αλλά με τον λόγο περιφέρειας μέσης:γλουτών⁶⁵. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου της αντίστασης στην ινσουλίνη (ή σύνδρομο X)⁶⁶ επειδή προσδίδει υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα να επηρεάζει άμεσα το ήπαρ και να προκαλεί υπερινσουλιναιμία, δυσλιπιδαιμία, δυσανοχή στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το υποδόριο κοιλιακό λίπος, το οποίο απελευθερώνει λιπαρά οξέα στην συστηματική κυκλοφορία⁶⁷. Στην έρευνα των Yildirim et al⁵⁵ πιστοποιήθηκε σε μη παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η παρουσία μεταβολικών διαταραχών, όπως δυσλιπιδαιμία, υπερινσουλιναιμία και δυσανοχή στη γλυκόζη, οι οποίες συσχετίστηκαν με την προδιάθεση των γυναικών αυτών για συσσώρευση σπλαχνικού λίπους ενδοκοιλιακά ή προπεριτοναϊκά. Μάλιστα, στην ίδια έρευνα παρατηρήθηκε από εικόνες σε υπέρηχο ότι οι αδύνατες γυναίκες με PCOS έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση ενδοκοιλιακού λίπους από ότι οι γυναίκες με τον ίδιο δείκτη μάζας σώματος που δεν έπασχαν από το σύνδρομο.

Από άλλες έρευνες συμπεραίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη εξαρτάται από την ομαλότητα του κύκλου^{62, 68}. Για παράδειγμα οι Robinson et al⁶⁹ βρήκαν ότι μη παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που είχαν ολιγομηνόρροια, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη από τις γυναίκες με ομαλό καταμήνιο κύκλο. Τέλος, οι τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η υπερινσουλιναιμία επιδεινώνεται τυχαία στις γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, χωρίς να παρατηρείται αναγκαία αντίστοιχη επιδείνωση στην υπερανδρογοναιμία⁷⁰.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, τουλάχιστον στο 50% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, φαίνεται να οφείλεται στην υπερβολική φωσφορυλίωση της σερίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης²⁴. Η διαταραχή στη φωσφορυλίωση της σερίνης, ωστόσο, κατά πάσα πιθανότητα δεν προκαλείται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, αλλά υπεύθυνη για την εκδήλωση της ανωμαλίας φαίνεται ότι είναι μια κινάση της σερίνης/ θρεονίνης. Η φωσφορυλίωση της σερίνης κινητοποιεί την δραστικότητα του ενζύμου που είναι κυρίως υπεύθυνο για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων, του p450c17. Γι' αυτό το λόγο, έχει θεωρηθεί πιθανό η ίδια ανωμαλία να προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων σε κάποιες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁷¹. Επίσης, έχουν προταθεί και εναλλακτικοί μηχανισμοί για την εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως η μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης

ή του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης, η ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης κάτω από την επίδραση της κινάσης της τυροσίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης^{72, 73}, η εξάντληση των κυτταρικών αποθεμάτων αδενοσίνης⁷⁴, σε κάποια ενζυμική έλλειψη στο μεταδεσμευτικό επίπεδο ή ελαττωματική μεταφορά γλυκόζης⁷⁵. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών ανεξάρτητα από την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, παρατηρούνται μεταβολές στην έκκριση της ινσουλίνης⁷⁶, καθώς και ελαττωματική εκκαθάριση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς⁷⁷. Με αυτούς τους μηχανισμούς η υπερινσουλιναιμική κατάσταση επιδεινώνεται ακόμα περισσότερο.

Κάποιες μελέτες υποδηλώνουν ότι η υπερινσουλιναιμία μπορεί να σχετίζεται με την υπερπλασία των ωοθηκών (^{78, 79, 80}). Εκτός αυτού, τα επίπεδα της ινσουλίνης έχει φανεί ότι είναι ανάλογα με το μέγεθος των ωοθηκών στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών⁸¹. Δηλαδή, είναι πιθανό, η μεγέθυνση των ωοθηκών κατά το σύνδρομο να προάγεται από την ινσουλίνη. Οι εικόνες από υπέρηχο δείχνουν ότι στις γυναίκες με PCOS ο όγκος των ωοθηκών είναι περίπου 40-60% μεγαλύτερος από τις ωοθήκες υγιών γυναικών^{82, 83}. Από την ιστολογική εξέταση προκύπτει ότι οι ωοθήκες γυναικών που έχουν το σύνδρομο έχουν εμφανή υπερπλασία⁸⁴.

3.1.2 Σχέση υπερινσουλιναιμίας και υπερανδρογοναιμίας

Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα προκαλούν την μείωση στην ηπατική σύνθεση, τόσο της σφαιρίνης που δεσμεύει τις στεροειδικές ορμόνες (steroid hormone-binding globulin, SHBG)^{85, 86, 87} όσο και στην ηπατική και ωοθηκική σύνθεση της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον ανάλογο με την ινσουλίνη αυξητικό παράγοντα-1 (insulin like growth factor type I, IGF-1)^{88, 89}. Αντίθετα, διεγείρει τον πρωτεϊνικό υποδοχέα του IGF-1 στα κύτταρα της θήκης⁹⁰.

Η SHBG είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το ήπαρ και αποτελεί τον μεταφορέα των διαφόρων στεροειδών ορμονών του φύλου. Συγκεκριμένα, η SHBG εμφανίζει μεγάλη δεσμευτική συγγένεια με την τεστοστερόνη και τη δεϋδροτεστοστερόνη και μικρότερη με την οιστραδιόλη⁹¹. Φυσιολογικά, τα περισσότερα ανδρογόνα στην κυκλοφορία του αίματος είναι συνδεδεμένα με την SHBG, ενώ λιγότερο από το 3% της ολικής τεστοστερόνης κυκλοφορεί ελεύθερα στον ορό. Μάλιστα, όταν η τεστοστερόνη είναι προσδεδεμένη με την SHBG, η ορμόνη καθίσταται βιολογικά ανενεργή, δηλαδή τα συμπτώματα της υπερπαραγωγής των ανδρογόνων, οφείλονται στην μείωση της παραγωγής της SHBG ή των άλλων δεσμευτικών πρωτεϊνών⁹². Η

μείωση των επιπέδων της δεσμευτικής σφαιρίνης των στεροειδών ορμονών (SHBG), έχει σαν επακόλουθο την αύξηση της συγκέντρωσης των ελεύθερων ανδρογόνων, των οιστρογόνων και του IGF-1. Η συγκέντρωση της SHBG επηρεάζεται εκτός από την ινσουλίνη και τον IGF-1 και από τη συγκέντρωση αρκετών ορμονών ανάμεσα στις οποίες είναι η κορτιζόλη, τα οιστρογόνα, οι θυροειδικές ορμόνες T₃ και T₄, η αυξητική ορμόνη, η προλακτίνη και τα μειωμένα ανδρογόνα⁹³.

Στο επίπεδο των ωοθηκών, η ινσουλίνη δρα μέσω της αλληλεπίδρασης του υποδοχέα της με τον IGF-1, γεγονός που πλέον έχει επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους για όλα τα κύτταρα της ωοθήκης, όπως για τα κοκκιώδη κύτταρα, τα κύτταρα της θήκης και ο στρωματικός ιστός⁴¹. Ο IGF-1 προκαλεί την αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης σε απάντηση στην LH, δηλαδή συμμετέχει και ο IGF-1 στην εκδήλωση της υπερανδρογοναιμίας⁹⁴. Σε συνδυασμό, μάλιστα, με τα αρκετά αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, η σύνδεση του IGF-1 με τον υποδοχέα του είναι εντονότερη και κατά συνέπεια είναι ακόμα μεγαλύτερη η παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της ωοθήκης. Εντούτοις, έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι η ινσουλίνη ισχυροποιεί τη δράση της όταν παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη απορυθμίζοντας τον υποδοχέα του IGF-1⁴¹. Τέλος, έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι ο IGF-1 και ο IGF-2 είναι ικανοί να ερεθίσουν την έκκριση προγεστερόνης και οιστραδιόλης, καθώς και να αυξήσουν τη δραστηριότητα της αρωματάσης⁴¹ και επομένως την παραγωγή ανδρογόνων στα ωχρινικά κοκκιώδη κύτταρα και στα κύτταρα της θήκης, αντίστοιχα⁹⁵.

Οι Yildiz & Gedik διαπίστωσαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι εντονότερη στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο και έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση ανδρογόνων από ότι στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο, αλλά δεν έχουν τόσο έντονη υπερανδρογοναιμία⁹⁶. Δηλαδή η υπερινσουλιναιμία και η υπερανδρογοναιμία συσχετίζονται. Όμως, υπάρχει διαφωνία στην επιστημονική κοινότητα ως προς το ποια είναι η αιτία και ποια το αποτέλεσμα. Αρκετές έρευνες επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων, όπως η έρευνα των Burghen et al το 1980⁹⁷, των Chang et al το 1983⁹⁸, των Shoupe et al το 1983⁹⁹, των Barbieri et al το 1986¹⁰⁰, των dos Reis et al 1995¹⁰¹, των Nestler et al το 1998¹⁰² και των Kolodziejczyk et al το 2000¹⁰³. Το βασικό επιχείρημα των υπέρμαχων αυτής της άποψης είναι ότι η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη συνήθως οδηγούν και σε μείωση των εκδηλώσεων της αυξημένης συγκέντρωσης των ανδρογόνων (¹⁰⁴, ¹⁰⁵, ¹⁰⁶, ¹⁰⁷, ¹⁰⁸).

Η θεωρία ότι η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια διερευνήθηκε από τους Farah-Eways et al το 2004¹⁰⁹. Από την έρευνα προέκυψε ότι δεν υπάρχει φανερή συσχέτιση της απόκρισης των επινεφριδίων στην φλοιοτρόπο ορμόνη (ACTH) και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά ότι η βιοσύνθεση φλοιοεπινεφρίνης είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αποτελεσματικότητα της γλυκόζης. Αποτελεσματικότητα της γλυκόζης ονομάζεται η ικανότητα του οργανισμού να μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ανεξάρτητα από την ινσουλίνη, ρυθμίζοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και την ενδογενή ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η επίτευξη της φυσιολογικής συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα απαιτεί την ακριβή ισορροπία μεταξύ της χρησιμοποίησης της γλυκόζης και της ενδογενούς παραγωγής και της διαιτητικής πρόσληψης. Από την αποτελεσματικότητα της γλυκόζης εξαρτάται η έκκριση της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της επινεφρίνης, της αυξητικής ορμόνης και της κορτιζόλης¹⁰⁹.

Επιπλέον, η ινσουλίνη φαίνεται ότι αυξάνει την ευαισθησία στην δράση της γοναδιοτρόπου ορμόνης (GnRH) για την έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση,⁴¹ καθώς και την αυξημένη στεροειδογένεση στις ωοθήκες σε απάντηση στις γοναδοτροπίνες, με μηχανισμούς που πιθανόν σχετίζονται με την αύξηση στον αριθμό των υποδοχέων της ωχρινότροπου ορμόνης (LH)⁴¹.

Πλέον, είναι άκρατα αποδεδειγμένο ότι η ινσουλίνη είναι ικανή να ερεθίσει της στεροειδογένεση στις ωοθήκες, τόσο από τα κοκκιώδη κύτταρα, όσο και από τα κύτταρα της θήκης. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της 17^α-υδροξυ-λυάσης και της 17-20 λυάσης (και τα δύο αποτελούν συστατικά του ενζυμικού συστήματος p450c17, το οποίο συνθέτει τα ανδρογόνα και στα επινεφρίδια και στις ωοθήκες)¹¹⁰ και ερεθίζει την έκφραση της 3β-υδροξυστεροϊδικής δευδρο-γενάσης στα ανθρώπινα ωχρά κοκκιώδη κύτταρα¹¹¹. Οι μελέτες in vitro έδειξαν ότι η ινσουλίνη αυξάνει την δραστηριότητα των προαναφερθέντων ενζύμων και στα επινεφρίδια, είτε άμεσα¹¹² είτε προκαλώντας αποτελεσματικότερη απόκριση των ενζύμων μετά από την έκκριση της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH)¹¹³.

Το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι απόρροια των αυξημένων ανδρογόνων, υποστηρίζεται από τις έρευνες που απέδειξαν ότι η μετρίαση της παραγωγής των ανδρογόνων¹¹⁴ δεν επέφερε βελτίωση στην ευαισθησία της ινσουλίνης¹¹⁵. Ωστόσο αρκετές έρευνες υποστηρίζουν τη θεωρία ότι τα ανδρογόνα επιτείνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο στο ήπαρ όσο και στην περιφέρεια¹¹⁶,

¹¹⁷. Στην έρευνα των Ciaraldi et al το 1992, αποδείχθηκε ότι η δεσμευτική δράση και η δράση της κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης ήταν άθικτες στα λιποκύτταρα των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παρότι παρουσίασαν σημαντική μείωση στην ευαισθησία του ερεθίσματος για τη μεταφορά γλυκόζης¹¹⁸. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε μια ανωμαλία μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα, η οποία κατά πάσα πιθανότητα σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων λόγω του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Έτσι, η ερευνητική ομάδα πρότεινε ότι η τεστοστερόνη μπορεί να επιφέρει αντίσταση στην ινσουλίνη σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μειώνοντας των αριθμό και την δραστικότητα των πρωτεϊνών που μεταφέρουν την γλυκόζη, και συγκεκριμένα του μεταφορέα της γλυκόζης τύπου-4 (GLUT-4). Ο GLUT-4 φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης από το μυ και το λίπος.

Μια άλλη θεωρία που υπερασπίζεται την άποψη ότι τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων προκαλούν την αντίσταση στην ινσουλίνη, εμπλέκει τη δράση της τεστοστερόνης στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Είναι γνωστό ότι η τεστοστερόνη διευκολύνει τη λιπόλυση, παρέχοντας αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων¹¹⁹. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων εμποδίζουν την προκαλούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από το σκελετικό μυ, μια κατάσταση που ορίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη¹²⁰. Στην παραπάνω θεωρία συνηγορεί η παρατήρηση ότι οι γυναίκες με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, που είναι ο τύπος που απαντάται πιο συχνά με το PCOS, έχουν υψηλότερα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων και εκδηλώνουν εντονότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκρινόμενες με γυναίκες αντίστοιχου βάρους¹²¹. Επίσης, είναι γνωστό ότι όταν υφίσταται παχυσαρκία κεντρικού τύπου παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs), τα οποία εμποδίζουν την έκκριση ηπατικής ινσουλίνης, καταλήγοντας σε υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη¹²². Επιπλέον, το γεγονός ότι στις έφηβες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρούνται τα συμπτώματα της υπερπαραγωγής ανδρογόνων, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη απουσιάζει από αυτή την ηλικιακή ομάδα, υποδηλώνει ότι υπερπαραγωγή ανδρογόνων προηγείται της υπερινσουλιναιμίας. Ωστόσο, το 1986 οι Nagamani et al εξέτασαν γυναίκες με ωοθηκικό υπερανδρογονισμό και υπερινσουλιναιμία και, κατόπιν αμφίπλευρης εκτομής των ωοθηκών, παρατήρησαν ότι ενώ βελτιώθηκε ο υπερανδρογονισμός, δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση στην

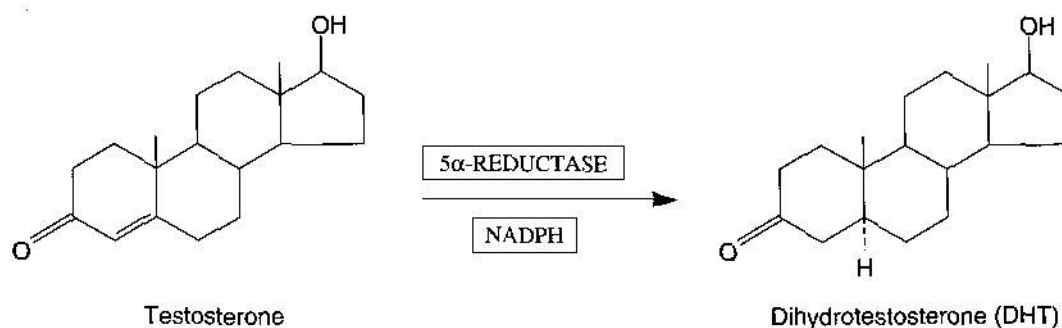
αντίσταση της ινσουλίνης¹²³. Αυτό μπορεί κατά ένα μέρος να οφείλεται σε άλλους σχετιζόμενους παράγοντες, όπως είναι η δίαιτα και το οικογενειακό ιστορικό.

3.1.3 Υπερπαραγωγή ανδρογόνων

Τα κύτταρα στόχοι των ανδρογόνων μάλλον αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς των ανδρογόνων, οι οποίοι κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο στο X χρωμόσωμα. Η τεστοστερόνη είναι το πιο σημαντικό ανδρογόνο στην κυκλοφορία. Περίπου το μισό της τεστοστερόνης στον ορό της γυναίκας προέρχεται από την περιφερική μετατροπή της εκκρινόμενης ανδροστενεδιόνης, ενώ το άλλο μισό προέρχεται από άμεση αδενική έκκριση. Οι ωοθήκες και οι αδένες των επινεφριδίων συνεισφέρουν ισάξια στην παραγωγή της τεστοστερόνης στις γυναίκες¹²⁴. Ωστόσο στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών η κύρια πηγή των ανδρογόνων πιστεύεται ότι προέρχεται από τις ωοθήκες¹²⁵, παρότι έχει παρατηρηθεί στο 50-70% των ασθενών με PCOS και υπερέκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, όπως πιστοποιείται από τα υψηλά επίπεδα της θειικής δευδο-επιανδροστερόνης (DHEAS)¹²⁶.

Το αρχικό βήμα για τη σύνθεση των ανδρογόνων είναι η ρύθμιση του ενζυμικού συστήματος p450c17, το οποίο βρίσκεται στη ενδιάμεσα κύτταρα της θήκης και στα επινεφρίδια¹²⁷. Η έκφραση και η δραστικότητα του γονιδίου στην ωοθήκη και στο φλοιό των επινεφριδίων ρυθμίζεται από διάφορες ορμόνες, στις οποίες περιλαμβάνονται η LH, η ACTH, η ινσουλίνη και ο IGF¹²⁷. Η δυσλειτουργία του κυτοχρώματος p450c17, του ενζύμου που συνθέτει τα ανδρογόνα και στα επινεφρίδια και στις ωοθήκες, πιθανολογείται ότι είναι ο κεντρικός παθολογικός μηχανισμός που προκαλεί την υπερπαραγωγή ανδρογόνων στο PCOS. Συγκεκριμένα στην πλειοψηφία των ασθενών με PCOS παρατηρείται η υπερδραστικότητα του ενζύμου p450c17, μηχανισμό που αιτιολογεί την υπερπαραγωγή των ανδρογόνων¹²⁷. Με την παρουσία της 5-άλφα-αναγωγάσης η τεστοστερόνη μετατρέπεται μέσα στο κύτταρο στο πιο ισχυρό ανδρογόνο, την διϋδρο-τεστοστερόνη. Μάλιστα, η δραστικότητα της 5-άλφα-αναγωγάσης στο δέρμα καθορίζει την παρουσία ή την απουσία τριχοφυΐας¹²⁸. Η αιτιολογία της υπερπαραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι άγνωστη. Παλιότερα είχε παρατηρηθεί μια γενικευμένη υπεραπόκριση των επινεφριδίων στη φλοιοτρόπο ορμόνη (ACTH) χωρίς αλλαγή στην ευαισθησία των επινεφριδίων στην ορμόνη¹²⁹. Αλλά και άλλοι παράγοντες έχει θεωρηθεί ότι μπορεί να συμμετέχουν στην απορύθμιση της σύνθεσης των στεροειδών στην ωοθήκη, όπως η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και το

επαγωγικό σύστημα ανασταλίνης-θηλακιοστατίνης-ενεργίνης, το οποίο παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα και δρα στα κύτταρα της θήκης. Πράγματι, κάποιες μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ανασταλίνη ερεθίζει την παραγωγή των ανδρογόνων στην ωοθήκη¹³⁰.



Η μετατροπή τη τεστοστερόνης σε δεϋδρο-τεστοστερόνη με την ενζυμική δράση της 5-αλφα αναγωγάσης

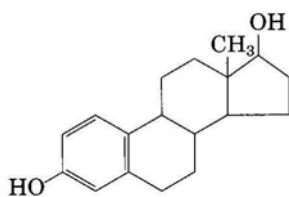
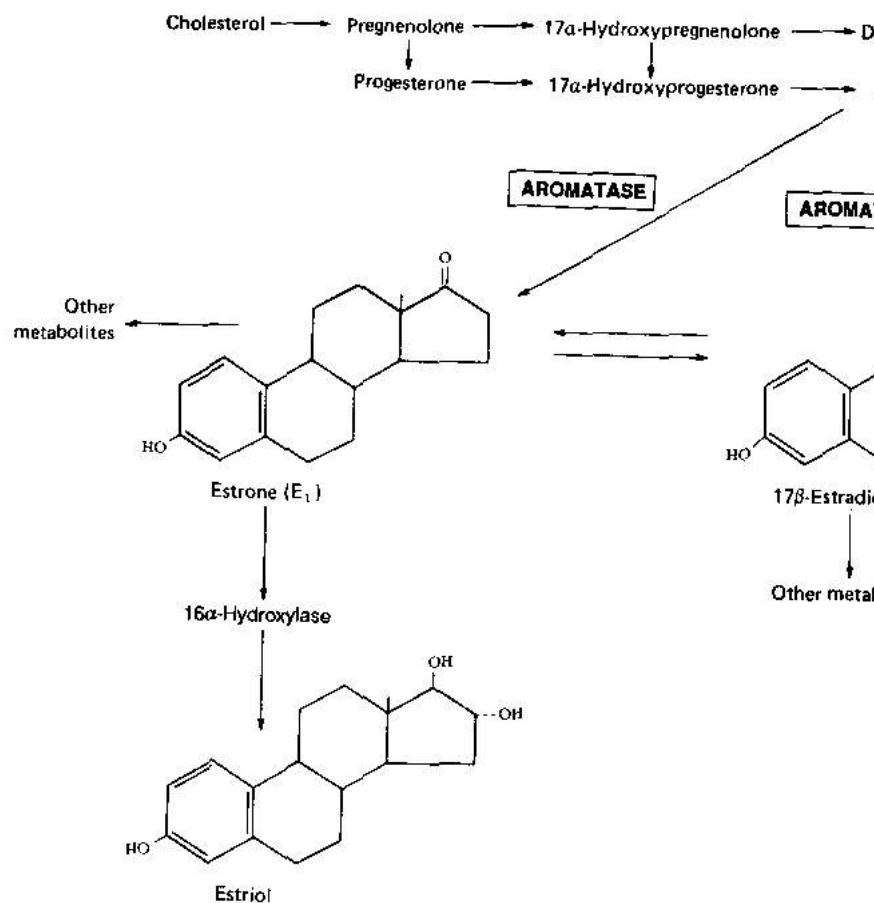
Η υπερπαραγωγή των ανδρογόνων είναι το χαρακτηριστικό του συνδρόμου από το οποίο απορρέουν όλες σχεδόν οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις που παρατηρούνται κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η σημασία των ανδρογόνων για την εμφάνιση του φαινοτύπου του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών¹³¹ υπογραμμίζεται από έρευνες στα άτομα που έκαναν εγχείρηση αλλαγής φύλου από γυναίκες σε άντρες, στα οποία η χορήγηση συμπληρωματικών ανδρογόνων δημιούργησε μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών¹³². Η υπερανδρογοναιμία είναι συνηθισμένο χαρακτηριστικό ακόμα και των γυναικών που έχουν φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία αλλά έχουν μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών¹³³, γεγονός που μπορεί να αποτελεί έναν υποσκάπτων τύπο του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών¹³⁴. Τα επίπεδα των ανδρογόνων αποτελούν έναν από τους πιο αξιόπιστους δείκτες για την κληρονομικότητα¹³⁵ όπως φαίνεται σε έρευνες στην οικογένεια των ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο¹³⁶.



3.1.4 Αύξηση των οιστρογόνων

Επίσης, τα ανδρογόνα μπορούν να αποτελέσουν υπόστρωμα για την περιφερική αρωματοποίηση, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων στο αίμα να προκαλούν και την αύξηση στα επίπεδα των οιστρογόνων. Συγκεκριμένα, αυξάνονται μόνο τα επίπεδα της οιστρόνης (E1) λόγω της περιφερικής μετατροπής της ανδροστενεδιόνης, ενώ τα επίπεδα της οιστραδιόλης, (E2) είναι φυσιολογικά στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών επειδή εξαρτώνται από την θυλακοειδή φάση, η οποία είναι φυσιολογική σε αυτή την κατάσταση¹³⁷. Το γεγονός αυτό καταλήγει σε κατάσταση υπεροιστρογονισμού με αντιστροφή του λόγου οιστρόνης:οιστραδιόλης (E1:E2).

Τα αυξημένα επίπεδα των οιστρόνης και ελεύθερης οιστραδιοδιόλης που παρατηρούνται κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, έχει θεωρηθεί ότι εν μέρη οφείλονται στη μειωμένη συγκέντρωση της σφαιρίνη που δεσμεύει τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου, δηλαδή της SHBG⁹¹.



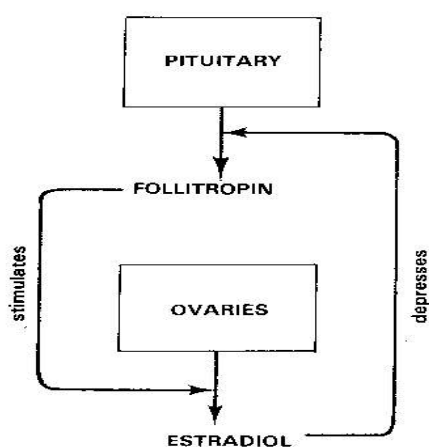
Η πορεία βιοσύνθεσης των οιστρογόνων
Οιστραδιόλη

3.1.5 Μεταβολές στις γοναδοτροπίνες

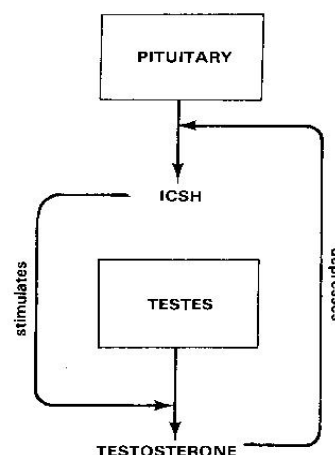
Τα αυξημένα οιστρογόνα αναστέλλουν την αύξηση της ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη μιας νέας ομάδας ωοθηλακίων. Φυσιολογικά, στη διάρκεια του μηνιαίου κύκλου, η FSH αυξάνεται (προκαλώντας την ανάπτυξη νέας ομάδας ωοθηλακίων) πριν την εμμηνορρυσία και όταν ολοκληρωθεί ο σχηματισμός των ωοθηλακίων αυξάνονται τα επίπεδα των οιστρογόνων προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα της FSH και να διακοπεί η διαδικασία. Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων σε άκαιρες χρονικές στιγμές του κύκλου είναι η αιτία που δεν αναπτύσσονται τα ωοθυλάκια. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων προκαλούν την υπερέκκριση της ωχρινοποιού ορμόνης (LH) από την υπόφυση^{138, 139}, χωρίς όμως να εμφανίζεται η χαρακτηριστική αιχμή της LH κατά το μέσο του μηνιαίου κύκλου (^{140, 141, 142, 143, 144}). Ωστόσο κάποια δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η

υπερανδρογοναιμία εξασθενεί την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στην έκκριση της LH στις ασθενείς με PCOS (¹⁴⁵, ¹⁴⁶, ¹⁴⁷, ¹⁴⁸) και σε πειραματόζωα με το σύνδρομο¹⁴⁹. Με βάση αυτή τη θεωρία, η μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης αναμένεται να μειώσει τον παλμό έκκρισης της LH στις γυναίκες με PCOS, αλλά πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω το θέμα συγκεκριμένα στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο. Τέλος, τα οιστρογόνα ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου, και πιθανώς και για τον καρκίνο του μαστού.

Ρύθμιση έκκρισης οιστραδιόλης



Ρύθμιση έκκρισης τεστοστερόνης



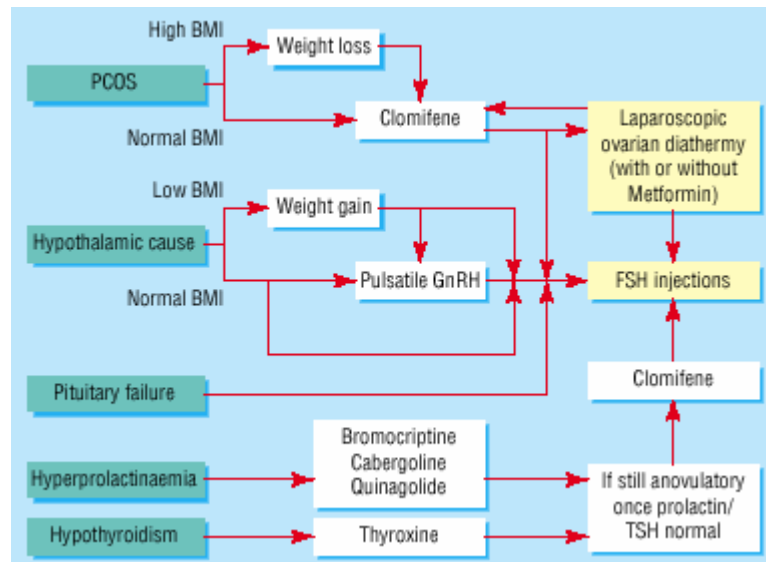
3.1.6 Ανωορρηξία

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι η συχνότερη αιτία (70%) της ανωορρηκτικής στειρότητας. Η πρωτογενής ανωμαλία φαίνεται ότι είναι η υπερπαραγωγή των ανδρογόνων μέσα στην ωοθήκη, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό μεγάλου αριθμού μικρών προ-ωορρηκτικών ωοθυλακίων, τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, της οποίας η έκκριση μπορεί να είναι φυσιολογική. Έτσι, σπάνια παράγεται το κυρίαρχο ώριμο ωοθυλάκιο¹⁵⁰.

Τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων (κυρίως της ελεύθερης τεστοστερόνης) προκαλούν την ατρησία των ωοθυλακίων και κατά συνέπεια διαταράσσεται η παλίνδρομη ρύθμιση που θα οδηγούσε στην επιλογή ενός ωοθυλακίου για την ωορρηξία, δηλαδή παρατηρείται ανωορρηξία και έλλειψη προγεστερόνης. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα. Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που δεν πάσχουν από αμηνόρροια, συνήθως έχουν καταμήνιο κύκλο μεγαλύτερο των 35 ημερών. Δηλαδή, ακόμα και αν έχουν ωορρηξία, η πιθανότητα της σύλληψης είναι μειωμένη

επειδή έχουν μικρότερες γενόμενες ωορρηξίες σε μια δεδομένη χρονική περίοδο από ότι οι φυσιολογικές γυναίκες¹⁵⁰.

Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι οι υπέρβαρες γυναίκες με PCOS έχουν λιγότερες πιθανότητες να συλλάβουν είτε τυχαία είτε με φαρμακευτική υποστήριξη¹⁵¹, ενώ έχουν μεγαλύτερη συχνότητα αποβολών, εμβρυϊκών ανωμαλιών και υποφέρουν από εντονότερες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη¹⁵².



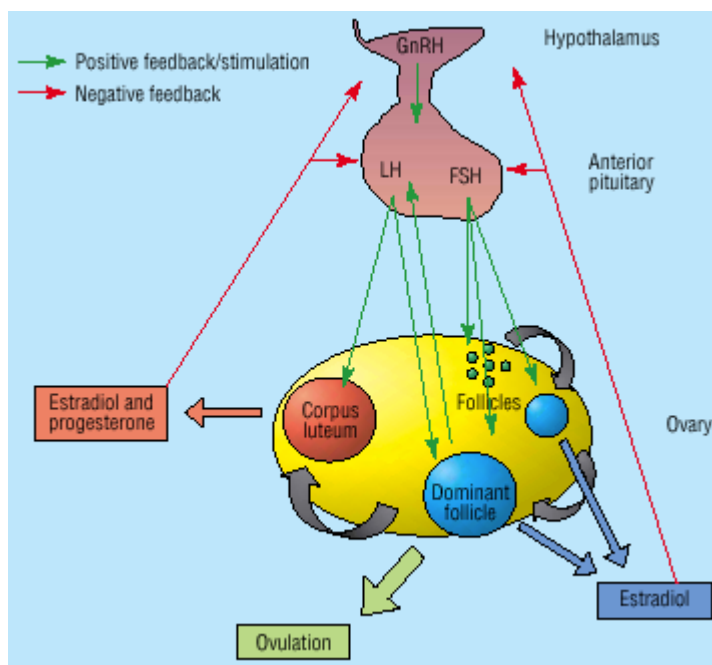
Συμβολή του ενδοκρινολογικού συστήματος στην γονιμότητα¹⁵⁰

3.1.7 Μεταβολές στην υποθαλαμική ρύθμιση

Κατά πάσα πιθανότητα η παρατεινόμενη ανωορρηξία οδηγεί στη διαταραχή των ώσεων της γοναδιοτρόπου ορμόνης (GnRH) στον υποθάλαμο (στον εγκέφαλο)¹⁵³. Η GnRH είναι η υποθαλαμική ορμόνη που φυσιολογικά ρυθμίζει την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της ωχρινοποιού (LH) και της ωοθηλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης¹⁵⁴. Επαγωγικά, οι διαταραγμένες ώσεις της GnRH έχουν σαν αποτέλεσμα να διαταραχθεί η έκκριση των γοναδοτροπινών, συγκεκριμένα να μειωθούν τα επίπεδα της FSH και να αυξηθούν τα επίπεδα της LH (¹⁵⁵, ¹⁴¹, ¹⁴², ¹⁵⁶, ¹⁴⁴). Επειδή είναι χαμηλά τα επίπεδα της FSH, δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν τη δράση της αρωματάσης, η οποία είναι απαραίτητη για να ολοκληρωθεί η ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Παρότι τα επίπεδα της LH είναι υψηλά, απουσιάζει η χαρακτηριστική αιχμή της ορμόνης κατά το μέσο του μηνιαίου κύκλου, με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερτροφία της ωοθήκης η οποία οδηγεί σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες (¹⁵⁵, ¹⁵⁷, ¹⁵⁸, ¹⁵⁹). Συνεπώς, λόγω της υποθαλαμικής διαταραχής παρατηρείται αδυναμία ωρίμανσης των ωοθυλακίων, επιταχυνόμενη ατρησία των ωοθυλακίων και υπερέκκριση ανασταλτίνης¹⁶⁰. Στις ωοθήκες επιτελείται ο σχηματισμός πεπαχυσμένης ινώδους κάψας και ενισχύεται η διατήρηση της μη φυσιολογικής παλίνδρομης ρύθμισης. Γενικά, όταν υφίσταται ανωορρηξία για κάποιο χρονικό διάστημα, εκδηλώνεται η χαρακτηριστική δομή των πολυκυστικών ωοθηκών, συμπέρασμα που βγαίνει από την παρατήρηση ότι περίπου το 75% των γυναικών που δεν έχουν ωορρηξία για οποιονδήποτε λόγο, έχουν πολυκυστικές ωοθήκες¹⁵³. Όσον αφορά την υποθαλαμική διαταραχή των ώσεων της GnRH, καθώς και την αυξημένη έκκριση της LH από την υπόφυση, από πολλές μελέτες υποστηρίζεται ότι οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα της β-ενδορφίνης¹⁶¹, ¹⁶², τα οποία έχουν συσχετιστεί με την υπερινσουλιναμία¹⁶³ και το αυξημένο στρες¹².

Όσον αφορά τα επίπεδα της FSH δεν συμφωνούν όλες οι έρευνες ότι μειώνονται. Μια μελέτη που σχεδιάστηκε από το Waldsteicher et al, κατά την οποία γίνονταν συχνές διαδοχικές αιμοληψίες (κάθε 10 λεπτά) για 12-24 ώρες, έδειξε μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα και το εύρος της απελευθέρωσης της LH με φυσιολογική απελευθέρωση FSH στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών¹⁶⁴. Η αυξημένη συχνότητα παλμού της LH, αρκεί για να επιβεβαιώσει την αυξημένη απελευθέρωση της GnRH και την παρουσία υποθαλαμικής ανωμαλίας¹⁶⁵ πρωτίστως. Οι γυναίκες που έχουν ωορρηξία με μορφολογία πολυκυστικών μπορεί να έχουν αυξημένο λόγο LH/FSH, ο οποίος όμως μπορεί να μην αποκαλυφθεί με μια μόνο δειγματοληψία.. Ωστόσο, λόγω έλλειψης εξειδίκευσης και αντικρουόμενων απόψεων ως προς την

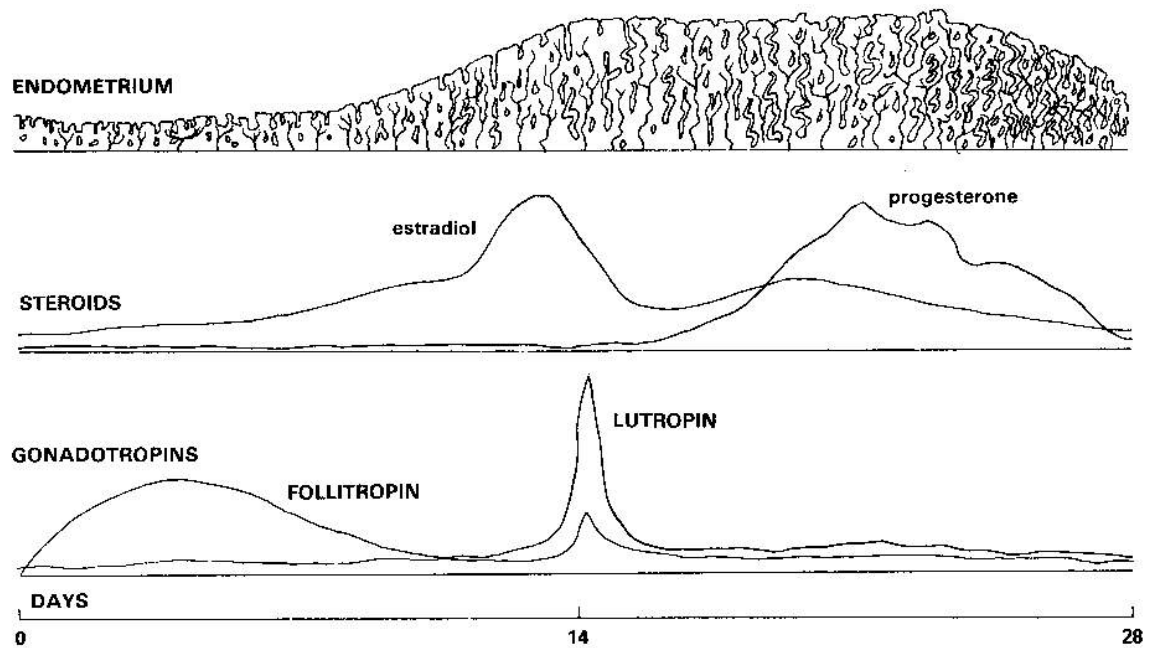
μεταβολή στην έκκριση της FSH, προτείνεται ο λόγος LH/FSH να μη χρησιμοποιείται σαν διαγνωστικό κριτήριο⁷¹, παρότι είναι αυξημένος στο 70% των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών¹⁶⁶. Οι αυξήσεις παρατηρούνται συχνότερα στις αδύνατες γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο. Οι διακυμάνσεις στην βιοενεργητικότητα της LH είναι πολύ σημαντικές για την παθολογία του συνδρόμου, αλλά φαίνεται ότι στερούνται διαγνωστικής αξίας¹⁶⁶. Συγκεκριμένα, η συνεχής ωοθηκική διέγερση από την LH έχει σαν αποτέλεσμα έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας, πολλαπλές κύστες και υπερπλασία των κυττάρων της θήκης με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Η πολυκυστική ωοθήκη έχει μια πεπαχυσμένη, ιριδίζουσα λευκωπή κάψα και μπορεί να μην είναι διογκωμένη.



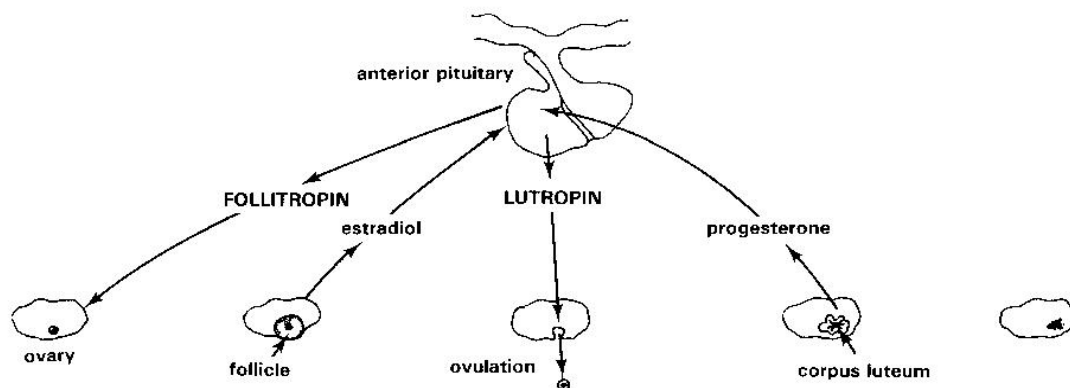
Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης¹⁵⁰

Μέσα από την έρευνα των Brismak et al το 1994¹⁶⁷ προέκυψε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του IGF είναι υψηλότερη στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο και έχουν φυσιολογικό βάρος απ' ότι στις παχύσαρκες ασθενείς. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη διαφοροποίηση στα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) ανάμεσα στις παχύσαρκες και φυσιολογικού βάρους πάσχουσες. Το αυξημένο εύρος παλμού της GH, λόγω πιο έντονου ερεθισμού από την αντίστοιχη υποθαλαμική ορμόνη που ρυθμίζει την έκκρισή της, της σωματοτροπίνης (growth hormone releasing hormone, GHRH) στις γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό βάρος παρατηρήθηκε και το 1996 από τους Morales

et al¹⁶⁸. Αντίστροφα, τόσο το εύρος παλμού της αυξητικής ορμόνης και της μέσης τιμής της στη διάρκεια του 24ώρου παρατηρήθηκαν μειωμένα στις παχύσαρκες ασθενείς με PCOS, γεγονός που αποδόθηκε σε μειωμένη απόκριση της GH στο ερέθισμα της υποθαλαμικής σωματοτροπίνη¹⁶⁸. Η υπερπαραγωγή σωματοτροπίνης στις παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας¹⁶⁹. Επιπλέον, στις παχύσαρκες ασθενείς έχει περιγραφεί αυξημένος μεταβολισμός για την κάθαρση της GH¹⁷⁰. Τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και η υπερινσουλιναμία ενδέχεται να παίζουν τον καθοριστικό ρόλο για τη μείωση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.



Διάγραμμα της φυσιολογικής έκκριση των στεροειδών ορμονών του φύλου και των γοναδοτροπινών στη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου

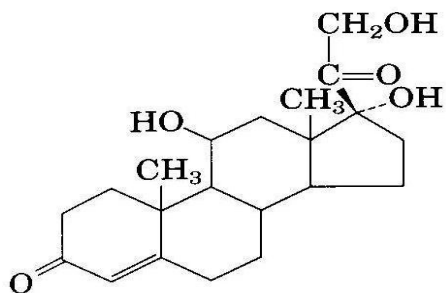


Η ορμονική ρύθμιση του καταμήνιου κύκλου

3.1.8 Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

Επίσης, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχει συσχετιστεί και με υπερλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων¹⁷¹, ο οποίος περιλαμβάνει ότι η υποθαλαμική ορμόνη απελευθέρωσης φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH)¹⁷², διεγείρει την έκκριση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση και στη συνέχεια η ACTH διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, η οποία ασκεί αρνητική παλίνδρομη επίδραση στις ACTH και CRH. Συγκεκριμένα, έχει τεκμηριωθεί ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και εντονότερη απόκριση κορτιζόλης μετά από τη χορήγηση CRH¹⁷³. Το γεγονός αυτό έχει προταθεί ότι οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία στη CRH των κυττάρων της υπόφυσης που εκκρίνουν την ACTH¹⁷⁴, ενώ ενδιαφέρον είναι ότι η παραπάνω ενδοκρινολογική διαταραχή έχει παρατηρηθεί μόνο στις παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, και όχι στις αδύνατες γυναίκες με το σύνδρομο ή σε παχύσαρκες χωρίς που δεν πάσχουν από το σύνδρομο¹⁷⁵. Η ενισχυμένη οξείδωση της κορτιζόλης στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να οδηγήσει σε υπερερεθισμό του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), γεγονός που ανασταλτικά αυξάνει την σύνθεση ανδρογόνων στα επινεφρίδια. Η παχυσαρκία από μόνη της αποτελεί αιτία για την διαταραχή στο μεταβολισμό της κορτιζόλης¹⁷⁶.

Η διαταραχή στην έκκριση της κορτιζόλης αποτελεί πρόβλημα κατά την παρουσία στρες, ψυχολογικού ή σωματικού. Η υπερέκκριση κορτιζόλης έχει σαν αποτέλεσμα το επινεφριδιακό αποθεματικό σε κορτιζόλη να είναι μειωμένο, γεγονός που δεν αποτελεί πρόβλημα για την υγεία απουσία σημαντικού στρες. Ωστόσο όταν παρουσιαστεί έντονο ή χρόνια στρες, υπάρχει αυξημένη ανάγκη για γρήγορη παραγωγή κορτιζόλης, και λόγω του μειωμένου επινεφριδιακού αποθεματικού σε φλοιοεπινεφριδιακές ορμόνες, η ανάγκη αυτή δεν μπορεί να καλυφθεί. Τα συμπτώματα ποικίλουν από απλή κόπωση έως λιποθυμία, καθώς και απώτερες παθολογικές καταστάσεις, όπως ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση και αυτοάνοσες ασθένειες¹⁷⁷. Έχοντας αυτά υπόψη, θα ήταν εύλογο να θεωρήσει κανείς ότι τα άτομα με χρόνια στρες έχουν την προδιάθεση να εκδηλώσουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁷⁸ ή υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, η οποία τελικά να προκαλέσει την εμφάνιση του συνδρόμου¹⁷⁹. Εξάλλου, στις γυναίκες που πάσχουν από PCOS παρατηρείται συχνότερα έντονο ψυχολογικό στρες από ότι στις γυναίκες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο¹⁸⁰.



Κορτιζόλη

3.1.9 Σχέση συνδρόμου με τη λεπτίνη

Η λεπτίνη θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή¹⁸¹, και κατά πάσα πιθανότητα αυτός ο ρόλος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες, αφού έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους ιστού από τον οποίο εκκρίνεται η λεπτίνη¹⁸². Επιπλέον, η ινσουλίνη και τα ανδρογόνα φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκκριση λεπτίνης στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁸³, παρόλο που δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία στις γυναίκες με PCOS και στις γυναίκες αντίστοιχου βάρους που δεν έπασχαν από το σύνδρομο¹⁸⁴, ¹⁸⁵. Ωστόσο στην έρευνα των Stamets et al φάνηκε συσχέτιση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων λεπτίνης και της βελτίωσης στα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης μετά από την εφαρμογή υποθερμιδικής δίαιτας¹⁸⁶. Η λεπτίνη έχει σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό της χοληστερόλης μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως επηρεάζοντας τον ηπατικό μεταβολισμό της χοληστερόλης¹⁸⁷ και την μεταφορά της χοληστερόλης μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας¹⁸⁸.

3.1.10 Επίδραση ηλικίας στην εκδήλωση του συνδρόμου

Από δημογραφικές και κλινικές μελέτες προκύπτει ότι πολλά χαρακτηριστικά του καταμήνιου κύκλου αλλάζουν στις φυσιολογικές ωορρηκτικές γυναίκες¹⁸⁹ της αναπαραγωγικής ηλικίας¹⁹⁰. Ο καταμήνιος κύκλος μικραίνει, λόγω της μείωσης της διάρκειας της ωοθυλακικής φάσης¹⁹¹. Μετά την ηλικία των 35 τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) αυξάνονται¹⁹² παράλληλα με μια περίπλοκη μείωση της ανασταλτίνης B¹⁹³ χωρίς ταυτόχρονες μεταβολές στην οιστραδιόλη (E₂)¹⁹⁴. Ωστόσο μια σταθερή βαθμιαία μείωση παρατηρείται και στη συγκέντρωση των ανδρογόνων στον ορό με την πάροδο της ηλικίας¹⁹⁵. Τέλος, ο αριθμός των ωοθηλακίων κατά τη διάρκεια της ωορρηκτικής φάσης φαίνεται ότι μειώνεται σε προχωρημένες ηλικίες¹⁹⁶.

Παλαιότερες παρατηρήσεις δείχνουν ότι υπάρχει μια βαθμιαία ομαλοποίηση του καταμήνιου κύκλου¹⁹⁷ σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁹⁸. Αντίθετα, άλλες έρευνες δεν επιβεβαιώνουν αυτές τις αλλαγές¹⁹⁹. Ωστόσο, κάποιες έρευνες παρατήρησαν μείωση στα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό με την πάροδο της

ηλικίας, τόσο σε ασθενείς με PCOS²⁰⁰ όσο και σε φυσιολογικές γυναίκες²⁰¹. Από κάποιες έρευνες υποστηρίζεται ότι τα επίπεδα της LH παραμένουν σταθερά και μετά την ηλικία των 45 ετών σε γυναίκες με φυσιολογική εμμηνορρυσία²⁰², ενώ άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι υπάρχει μείωση της LH, παράλληλα με την FSH²⁰³. Έτσι, εάν δε ληφθεί υπόψη η ηλικία της ασθενούς μπορεί ο γιατρός να υπερεκτιμήσει ή να υποτιμήσει το σύνδρομο. Οι Bili et al το 2001 διεξήγαγαν μια έρευνα προκειμένου να μελετήσουν την επίδραση της ηλικίας στις παραμέτρους του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών²⁰⁴. Από την έρευνα αυτή βρέθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της διάρκειας του καταμήνιου κύκλου, της LH, των ανδρογόνων, της SHBG, της ινσουλίνης, της ανασταλίνης B και του μέσου αριθμού των ωοθηλακίων. Επιπλέον, η συγκέντρωση της LH, της αλδοστενεδιόνης και της DHEAS ήταν μειωμένες σε γυναίκες άνω της ηλικίας των 30 σε σχέση με τις γυναίκες μικρότερης ηλικίας, γεγονός που έρχεται σε αντίφαση με παρελθοντικές έρευνες²⁰⁵. Ωστόσο, ο μέσος όρος του αριθμού των ωοθηλακίων ήταν σημαντικά μειωμένος και οι πολυκυστικές ωοθήκες πιο σπάνιες στις μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) ή του λόγου της περιφέρειας μέσης:γλουτών με την ηλικία.

Η μείωση της παραγωγής των ανδρογόνων με την πάροδο της ηλικίας είναι πλέον ισχυρά τεκμηριωμένη²⁰⁶. Η μείωση της διάρκειας του καταμήνιου κύκλου κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στη μείωση των ανδρογόνων^{207, 208}. Όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη²⁰⁹, φαίνεται ότι βελτιώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενδεχομένως πάλι λόγω της μείωσης των ανδρογόνων^{24, 210}. Η μείωση της LH με την πάροδο της ηλικίας δεν μπορεί να εξηγηθεί παθολογικά και σε όποιες έρευνες παρατηρείται, ενδεχομένως να οφείλεται σε διαφορετική ώρα αιμοληψίας, στα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν ή στην παλίνδρομη έκκριση που έχει η ορμόνη φυσιολογικά²¹¹. Ο αριθμός των ωοθηλακίων που εκκρίνονται μικραίνει από μια ηλικία και μετά μέχρι την εμμηνόπαυση όπου μηδενίζεται²¹². Κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών τα ωοθυλάκια εκκρίνονται, αλλά δεν ωριμάζουν με αποτέλεσμα να μένουν στις ωοθήκες τα άτρητα ωοθυλάκια και να δημιουργείται η πολυκυστική μορφή στις ωοθήκες²¹³. Επομένως, αφού μειώνεται ο αριθμός ωοθυλακίων, μειώνεται και ο αριθμός των άτρητων στις ωοθήκες και επαγωγικά μειώνεται ο αριθμός των κυστών στις ωοθήκες²⁰⁴ μετά από χρόνια στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Πάντως, όσων αφορά την αντίσταση στην ίνσουλίνη, οι Pasquali et al έδειξαν μέσα από μια έρευνα με 10ετή επανέλεγχο (follow-up) ότι επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένα τα επίπεδα τα ίνσουλίνης νηστείας και μεταγευματικά, καθώς και το πεπτίδιο-C αυξήθηκαν, ενώ αρκετές γυναίκες πιστοποιήθηκε ότι είχαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη²¹⁴.

3.1.11 Επίδραση θηλασμού στο σύνδρομο

Είναι εμφανές ότι η εφηβεία και η περίοδος μετά τη γέννα έχουν κάποια κοινά νευροενδοκρινολογικά χαρακτηριστικά στην αρχή του καταμήνιου κύκλου. Η αύξηση στην έκκριση της LH κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι ένα από αυτά τα κοινά χαρακτηριστικά²¹⁵, γι' αυτό η περίοδος μετά τη γέννα χαρακτηρίζεται και σαν «μικρή εφηβεία»²¹⁶. Αυτή η «μικρή εφηβεία» μπορεί να χρησιμεύει σαν ενδιάμεση φάση μέχρι να επανέλθει ο γοναδικός άξονας στην κανονική του λειτουργία. Στην περίοδο του θηλασμού η συγκέντρωση των γοναδοτροπινών και ο τρόπος έκκρισης της LH διαφέρουν στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες²¹⁷. Οι παρεκκλίσεις που εμφανίζονται στην ορμονική έκκριση στις γυναίκες με το σύνδρομο, είναι σε σχέση με τα ενδοκρινολογικά χαρακτηριστικά των έφηβων κοριτσιών με PCOS^{218 219}, δηλαδή παρουσιάζουν αυξημένο παλμό έκκρισης στην LH, μια σχετική μείωση στην έκκριση της FSH, υποδηλώνοντας μια διαταραγμένη λειτουργία του άξονα GnRH-γοναδοτροπίνες. Ωστόσο, κατά την αμηνόρροια του θηλασμού, η λεπτίνη στην κυκλοφορία δεν επηρεάζει τον παλμό έκκρισης της LH σε φυσιολογικές γυναίκες και γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών²²⁰. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η βασική έκκριση προλακτίνης κατά την 8^η εβδομάδα μετά την γέννα είναι χαμηλότερη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες²¹⁷.

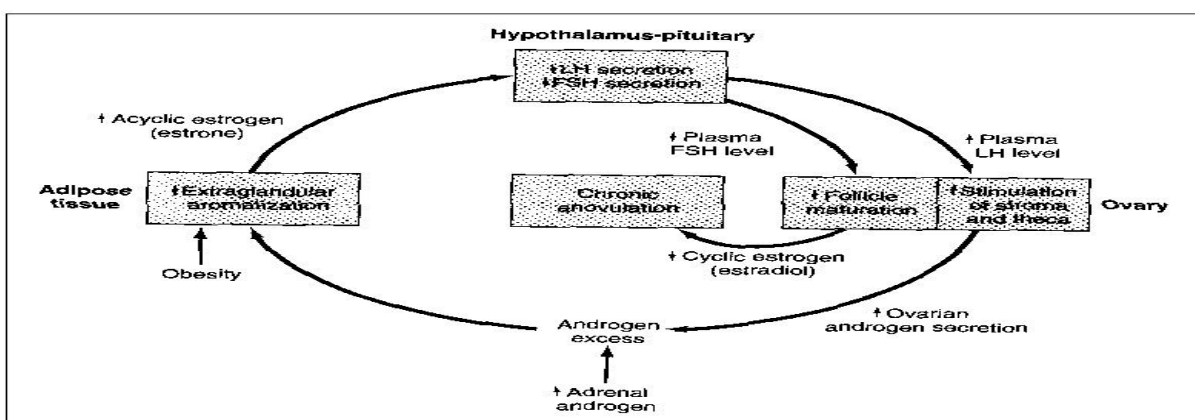
Κατά το θηλασμό, ο μαστικός αδένας αυξάνει τις ανάγκες του σε γλυκόζη προκειμένου να συνθέσει γάλα, με αποτέλεσμα να ευνοείται η μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης στον ορό^{221, 222} και κατ' επέκταση η μείωση της έκκρισης ίνσουλίνης από το πάγκρεας. Επομένως, ταυτόχρονα, παρατηρείται και αύξηση στη συγκέντρωση της SHBG και του IGF-1 στο αίμα, αφού τα επίπεδα του είναι αντίστροφα εξαρτώμενα με την ίνσουλίνη. Ωστόσο, στις φυσιολογικές γυναίκες που θηλάζουν η αύξηση του ρυθμού χρησιμοποίησης της γλυκόζης από το μαστικό αδέν, δε φαίνεται να αλλάζει την ευαισθησία στην ίνσουλίνη^{223, 224}. Το ίδιο αποτέλεσμα υπάρχει και κατά τον θηλασμό σε γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, δηλαδή ο

θηλασμός δεν βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά προκαλεί μια πρόσκαιρη βελτίωση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης και στις βιολογικές ενδείξεις της αντίστασης στην ινσουλίνη²²⁵.

Τέλος, παρατηρήθηκε ότι κατά το θηλασμό γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, μεγαλώνει ο όγκος των ωοθηκών, όπως φαίνεται στον υπέρηχο. Η παρουσία μεγάλων ωοθηκών με στρωματική υπερπλασία μετά τον τοκετό μπορεί να υποδηλώνει ότι οι ωοθήκες διαρκώς δέχονταν ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή ότι η χαμηλή συγκέντρωση γοναδοτροπίνης και ινσουλίνης κατά την αμηνόρροια του θηλασμού, ήταν ικανή να διατηρήσει την λειτουργία των ενδογοναδικών παραγόντων με μιτογόνο δραστηριότητα (¹⁰², ²²⁶, ²²⁷).

3.1.12 Σχέση PCOS με άλλες διαταραχές

Το γεγονός ότι όταν τα ανδρογόνα είναι αυξημένα λόγω κάποιας άλλης διαταραχής, όπως είναι το σύνδρομο Cushing και η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, σε συνδυασμό με την ύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρείται αμηνόρροια, αποτελεί σοβαρή ένδειξη ότι οι δομικές μεταβολές στις ωοθήκες είναι το αποτέλεσμα και η διαταραχή της παλίνδρομης ρύθμισης η αιτία. Μάλιστα, υπάρχει η πεποίθηση ότι κάποια επινεφριδιακή διαταραχή είναι συχνότερη στην παθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών απ' ότι θεωρούνταν παλαιότερα, ενώ οι τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η υπερπαραγωγή ανδρογόνων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της επινεφριδιακής παραγωγής τους²²⁸, και όχι της ωοθηκικής όπως υποστηριζόταν από πειράματα σε ποντίκια²²⁹.



Διαγραμματική απεικόνιση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

3.2 Εκδηλώσεις

Η κλασσική εικόνα της παχύσαρκης γυναίκας, με αμηνόρροια, με τριχοφυΐα και μεγάλες ωοθήκες έχει περιγραφεί από τους Irving Stein και Michael Leventhal το 1935²³⁰. Η σύγχρονη αντίληψη προτείνει ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου που περιγράφηκαν από τους Stein και Leventhal είναι παρόντα μόνο στο 60-70% των ασθενών. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία απαντάται μόνο στο 40-60% των ασθενών, ενώ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό είναι 30-40%. Η αμηνόρροια παρατηρείται στο 50% των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο, ενώ 30-50% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και διαγνωσμένη ανωορρηξία, αναφέρουν ότι έχουν σταθερή εμμηνορρυσία. Το 60-90% των ασθενών έχουν αυξημένη τριχοφυΐα. Τα στοιχεία από υπέρηχο, δείχνουν την ύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών στο 80% των γυναικών με ανωορρηξία. Ωστόσο η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών στην εικόνα του υπέρηχου παρατηρείται και στο 20% των γυναικών με φυσιολογική ωορρηξία καθώς και στο 14% των γυναικών που παίρνουν αντισυλληπτική αγωγή^{21, 231}.

3.2.1 Διαταραχές καταμήνιου κύκλου

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών συνήθως ξεκινάει κατά την εφηβεία και είναι δύσκολο να προβλέψει κανείς αν τα συμπτώματα του συνδρόμου θα διορθωθούν από μόνα τους ή θα επιμείνουν και μετά την ενηλικίωση. Η πιο ανησυχητική ένδειξη ότι μία έφηβη πάσχει από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι η οποιαδήποτε ανωμαλία στον μηνιαίο κύκλο, όπως αμηνόρροια, μη σταθερή διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, πρόωρη εμμηναρχή κτλ. Η αμηνόρροια αντικατοπτρίζει την ανωορρηξία και γι' αυτό η στειρότητα στα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο υπολογίζεται γύρω στο 55-75%²³¹. Η αμηνόρροια οφείλεται στο συνδυασμό των ανασταλτικών δράσεων των ανδρογόνων στην ωοθήκη και σε μεταβολή στην ανάδρομη ρύθμιση του υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης⁹⁰.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ξεκάθαρα ότι οι ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου είναι πιο συχνές στις παχύσαρκες πάσχουσες απ' ότι στις φυσιολογικού βάρους²³². Ωστόσο, υπάρχουν και αρκετά στοιχεία που υποδηλώνουν στις παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μειωμένη συχνότητα εγκυμοσύνης και μη άμεση ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή που προάγει την ωορρηξία²³³. Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκες ασθενείς είχαν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε γοναδοτροπίνες κατά τον

ερεθισμό²³⁴, λιγότερα ωοκύτταρα, υψηλότερη συχνότητα αποβολών και μεγαλύτερο δείκτη θνησιμότητας βρεφών, απ' ότι οι γυναίκες με PCOS που είχαν φυσιολογικό βάρος²³⁵.

3.2.2 Υπερτρίχωση

Η πιο εμφανής εκδήλωση του συνδρόμου είναι η τριχοφυΐα στο πρόσωπο, στο στήθος και την κοιλιά, καθώς και η υπερτρίχωση και η υπερανάπτυξη των τριχών. Ωστόσο, η ανάπτυξη της τριχοφυΐας μπορεί να ξεκινήσει γύρω στην εφηβεία ή κατά την εφηβεία ή μπορεί να είναι απύουσα μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής²³⁶. Ως γνωστόν, η υπερπαραγωγή των ανδρογόνων είναι η κύρια αιτία της τριχοφυΐας²³⁷. Η τεστοστερόνη, η ανδροστενεδιόνη και η θειική δεϋδρο-επιανδροστερόνη (DHEAS) είναι αυξημένες στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Όμως, η τριχοφυΐα, ουσιαστικά εξαρτάται από τα επίπεδα των ελεύθερων ανδρογόνων στο αίμα, δηλαδή όχι των ανδρογόνων που είναι συνδεδεμένα με την SHBG (steroid hormone binding globulin), αφού η σύνδεση αυτή καθιστά την ορμόνη βιολογικά ανενεργή²³⁸. Η παρουσία της τριχοφυΐας, οφείλεται στην υπερβολική δράση του ενζύμου 5-άλφα-αναγωγάση στο δέρμα. Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της τεστοστερόνης στο ισχυρότερο ανδρογόνο, τη διϋδρο-τεστοστερόνη¹²⁸. Κάποιες γυναίκες με PCOS μπορεί να μην εμφανίσουν ποτέ σημάδια περίσσειας ανδρογόνων εξαιτίας γενετικών διαφοροποιήσεων στον αριθμό των υποδοχέων ή στην ευαισθησία των ιστών¹⁷⁸, γεγονός που παρατηρείται στις γυναίκες που κατάγονται από την Ασιατική φυλή, στις οποίες έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα 5-άλφα-αναγωγάσης στο δέρμα²³⁹ και επομένως στις γυναίκες αυτές δεν εκδηλώνονται τα χαρακτηριστικά της περίσσειας ανδρογόνων στο δέρμα²⁴⁰. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι το 20% των γυναικών με υπερτρίχωση έχουν ιδιοπαθή τριχοφυΐα, η οποία δεν οφείλεται στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

3.2.3 Άλλες εκδηλώσεις που οφείλονται στην υπερανδρογοναιμία

Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών που οφείλονται στην υπερπαραγωγή των ανδρογόνων, από τις ωοθήκες ή σε αρκετές περιπτώσεις και από τα επινεφρίδια, εκτός από την υπερτρίχωση περιλαμβάνουν και την ακμή, την αλωπεκία και τη σμηγματόρροια. Η υπερπαραγωγή ανδρογόνων ενοχοποιείται επίσης και για το 50% των περιπτώσεων αύξησης του σωματικού βάρους των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο.

3.2.4 Παχυσαρκία

Οι γυναίκες με PCOS τείνουν να έχουν δείκτη μάζας σώματος (BMI) πάνω από τα φυσιολογικά όρια ($19-25 \text{ kg/m}^2$)²⁴¹, δηλαδή να είναι υπέρβαρες, ενώ περίπου το 50% των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι παχύσαρκες, γεγονός που έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη σοβαρότητα της συνεπαγόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη²⁴². Η απλή παχυσαρκία συνδέεται με μεγαλύτερη συγκέντρωση λίπους στους γλουτούς και τους μηρούς στις γυναίκες, ενώ η κεντρική παχυσαρκία περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση λίπους στον κορμό. Η υπερανδρογοναιμία σχετίζεται με την μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στον κορμό²⁴³, γι' αυτό και οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν μεγάλη συγκέντρωση κοιλιακού λίπους όπως φαίνεται από τον αυξημένο λόγο περιφέρειας μέσης:γλουτών²⁴³,²⁴⁴,²⁴⁵. Υπάρχουν έντονα στοιχεία που δείχνουν ότι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου (ανδροειδής παχυσαρκία) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ η μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στους γλουτούς και τους μηρούς (γυναικοειδής παχυσαρκία) δεν είναι²⁴⁶. Επίσης, το σπλαχνικό λίπος σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο²⁴⁷. Μια προοπτική έρευνα προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών με επταετή επανέλεγχο (follow-up) έδειξε ότι το σπλαχνικό λίπος και η περιφέρεια της μέσης είχαν γραμμική σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή η μείωση του σπλαχνικού λίπους θα οδηγούσε σε βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ η αύξηση του σπλαχνικού λίπους θα επιδείνωνε την αντίσταση στην ινσουλίνη²⁴⁸.

Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου, γιατί εντείνει την αντίσταση στην ινσουλίνη²⁴⁹ και κατ' επέκταση και τις υπόλοιπες εκδηλώσεις του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Η αύξηση του λιπώδους ιστού, και κυρίως των σπλαχνικών λιπαροθηκών, αυξάνει τη διαθεσιμότητα διαφόρων μεταβολιτών, όπως των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και του γαλακτικού οξέος. Οι μεταβολίτες αυτοί επηρεάζουν την έκκριση και το μεταβολισμό της ινσουλίνης καθώς και τη δράση της στους περιφερικούς ιστούς²⁵⁰. Η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την παχυσαρκία μπορεί επίσης να σχετίζεται με τον α -νεκρωτικό παράγοντα όγκου (Tumor Necrosis factor- α , TNF- α) και με την λεπτίνη, δύο ουσίες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό. Ο TNF- α ρυθμίζει τη φωσφορυλίωση της σερίνης, γεγονός που σχετίζεται με τη δραστηριότητα τόσο της ινσουλίνης, όσο και του IGF-1²⁵¹.

Η παχυσαρκία δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών κατά την εφηβεία²⁵². Ωστόσο, τόσο οι έφηβες όσο και οι

γυναίκες της μέσης ηλικιακής ομάδας, τείνουν να έχουν σώμα ανδρικού τύπου και ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια γοφού να είναι μεγαλύτερος από 0,8 ανεξάρτητα από το αν ο δείκτης μάζας σώματος είναι φυσιολογικός²⁴². Η παχυσαρκία, επίσης, έχει συνδεθεί με αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και τριχοφυΐα²⁵³.

Η παχυσαρκία θεωρείται ότι επηρεάζει και τη γονιμότητα²⁵⁴. Συγκεκριμένα, αυξάνει τον κίνδυνο για διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (όπως αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια και εμμηνορραγία), δυσκολεύει τη σύλληψη σε ωορρηκτικές και ανωορρηκτικές γυναίκες, εντείνει την ανωορρηξία και μειώνει την απόκριση των ασθενών στα φάρμακα που προάγουν τη σύλληψη, ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολές θανάτων μειωμένη συχνότητα εγκυμοσύνης και μη άμεση ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή που προάγει την ωορρηξία²³³. Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκες ασθενείς είχαν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε γοναδοτροπίνες κατά τον ερεθισμό²³⁴, λιγότερα ωοκύτταρα, υψηλότερη συχνότητα αποβολών και μεγαλύτερο δείκτη θνησιμότητας βρεφών, απ' ό,τι οι γυναίκες με PCOS που είχαν φυσιολογικό βάρος²³⁵.

Μετά από τη λήψη ιστορικού αρκετά συχνά ο ιατρός οδηγείται στο συμπέρασμα ότι η αύξηση του σωματικού βάρους σηματοδότησε το ξεκίνημα της ολιγομηνόρροιας και της υπερπαραγωγής ανδρογόνων, δηλαδή η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της εξέλιξης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών²⁵⁵. Τέλος, η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή δυσανοχή στη γλυκόζη, καθώς και για σακχαρώδη διαβήτη της κύησης.

3.3 Διάγνωση

Λόγω του μεγάλου εύρους των συμπτωμάτων και των ασθενειών που συσχετίζονται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, προκειμένου να αποφευχθεί περαιτέρω παθογένεια, απαιτείται διεξοδική αξιολόγηση και διάγνωση.

Το PCOS είναι γνωστό ότι σχετίζεται με στειρότητα, μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα (στην περίπτωση που παρατηρείται περιστασιακά ωοθυλακιόρρηξια) και αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου και του στήθους. Γι' αυτό το λόγο, η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείται ότι συνδέεται με μεταβολικούς και καρδιαγγειακούς κινδύνους, με αποτέλεσμα να είναι κρίσιμη η προληπτική θεραπεία.

Το 1990, Το Διεθνές Ινστιτούτο Υγείας, σχεδίασε μια ομάδα για να ερευνήσει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Παρότι, η ομάδα δεν μπόρεσε να συμφωνήσει σχετικά με το όνομα του συνδρόμου, το οποίο παραμένει αμφιλεγόμενο μέχρι και σήμερα, καθορίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια²⁵⁶. Συμφωνήθηκε ότι στις γυναίκες που παρουσίαζαν υπερπαραγωγή ανδρογόνων και χρόνια ανωορρηξία και δεν έχουν κάποια εκ γενετής διαταραχή των επινεφριδίων, σύνδρομο Cushing, υπερπρολακτιναιμία ή όγκους, πρέπει να γίνεται διάγνωση για PCOS²³⁶.

3.3.1 Ιστορικό

Το πρώτο βήμα είναι η λήψη λεπτομερέστατου ιστορικού, με ξεκάθαρες ερωτήσεις σχετικά με την ώρα και την χρονολογία που εκφράστηκαν τα συμπτώματα. Η εμμηναρχή και ο καταμήνιος κύκλος είναι σημαντικά στοιχεία γιατί η πρόωρη εμμηναρχή συχνά σχετίζεται με υπερβολική δράση ανδρογόνων¹⁵³, αλλά και επειδή οι ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου είναι από τα σημαντικότερα συμπτώματα του συνδρόμου²⁵⁷. Συγκεκριμένα, από τις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, το 50% έχει αμηνόρροια (διακοπή εμμηνορρυσίας), το 30% έχει ανώμαλη αιμόρροια, δηλαδή είτε ολιγομηνόρροια (άστατη εμμηνορρυσία) είτε εμμηνορραγία (υπερβολική διάρκεια ή ποσότητα εμμηνορρυσίας), ενώ μόνο το 20% έχουν φυσιολογική έμμηνο ρύση²⁵⁸. Το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικό για να βρεθούν οι συνδέσεις μεταξύ της εμμηναρχής, των ανωμαλιών του καταμήνιου κύκλου, του διαβήτη και του τρόπου που μεγαλώνουν οι τρίχες στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Οι μελέτες δείχνουν ότι το PCOS έχει γενετική καταβολή, πιθανότητα με αυτοσωμικό επικρατές τρόπο διάδοσης²⁵⁹.

3.3.2 Κλινική εξέταση

Η φυσική εξέταση πρέπει να εστιάζει στην παρουσία και το μέγεθος των συμπτωμάτων υπερβολικής τριχοφυΐας, όπως η ακμή, η υπερανάπτυξη των τριχών και η παρουσία χονδρών και μακριών τριχών²³⁷, επειδή η υπερτρίχωση παρατηρείται στο 70% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ως υπερτρίχωση ορίζεται η παρουσία τριχοφυΐας στο πρόσωπο, στο στήθος ή στην άνω κοιλιά. Αρκετά συχνή (στο 20%) είναι και η εμφάνιση ανδρικών χαρακτηριστικών στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Το σύμπτωμα αυτό χαρακτηρίζεται ως αρρενοποίηση και περιλαμβάνει την ταυτόχρονη παρουσία της έντονης τριχοφυΐας με ένα ευρύ φάσμα σημάδιων που υποδεικνύουν περίσσεια ανδρογόνων, όπως είναι η ακμή,

η φαλάκρα στο μέτωπο και τους κροτάφους, η βαριά φωνή, το μειωμένο μέγεθος του στήθους, η υπερτροφία της κλειτορίδας, η αυξημένη μυϊκή μάζα και η αμηνόρροια ή η ολιγομηνόρροια. Η υπερβολική τριχοφυΐα και η αρρενοποίηση οφείλονται στην υπερπαραγωγή των ανδρογόνων²³⁷ και είναι στενά συνδεδεμένες, αν και συχνά η έντονη τριχοφυΐα προηγείται της αρρενοποίησης αν μείνει αθεράπευτη.

Ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια των γοφών και ο δείκτης μάζας σώματος είναι επίσης σημαντικοί παράμετροι για τη διάγνωση του συνδρόμου, αφού το 40% των γυναικών με PCOS είναι παχύσαρκες. Το κοιλιακό λίπος περιλαμβάνει το κοιλιακό υποδόριο λίπος, το ενδοκοιλιακό προπεριτοναϊκό λίπος και το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος. Αυτοί οι τύποι πρέπει να διακρίνονται ξεκάθαρα όταν αξιολογείται η σχέση μεταξύ μεταβολικών διαταραχών του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και της κατανομής του λίπους²⁶⁰.

Κατά τη γυναικολογική εξέταση, η ψηλάφηση των ωοθηκών πρέπει να γίνει με τέτοιο τρόπο ώστε να αξιολογηθεί αν υπάρχουν κύστες. Επιπλέον, η αξιολόγηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι απαραίτητη αν η ασθενής βρίσκεται στην 3^η δεκαετία και μετά ή αν έχει υψηλή αρτηριακή πίεση. Τέλος, σε ασθενείς άνω των 35 ετών με μακροχρόνια έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας, είναι καλό να γίνει έλεγχος για οιστρογονο-διεγερμένο καρκίνο με μαστογραφίες και απόξεση του ενδομητρίου.

3.3.3 Ορμονικό προφίλ

Οι αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις για την αξιολόγηση της τριχοφυΐας πρέπει να περιλαμβάνουν μετρήσεις της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης, της θεικής διϋδρο-επιανδροστερόνης (DHEAS) και της 17-υδροξυ-προγεστερόνης κατά τη θυλακοειδή φάση του κύκλου αν υπάρχει ωορρηξία και σε μια τυχαία χρονική στιγμή αν πρόκειται για ανωορρηκτική ασθενή²⁶¹. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό είναι ο καλύτερος δείκτης για την υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης στην οποία δεσμεύονται οι στεροϊδικές ορμόνες (SHBG)²⁶². Τα επίπεδα της DHEAS αντικατοπτρίζουν την παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Ο βαθμός αύξησης των ανδρογόνων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι ήπιος, συνήθως μικρότερος από το διπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου⁹⁰. Η ολική τεστοστερόνη, δηλαδή το άθροισμα της συνδεδεμένης με την SHBG τεστοστερόνη (και επομένως βιολογικά ανενεργής) και της ελεύθερης τεστοστερόνης (δηλαδή της μη συνδεδεμένης και επομένως βιολογικά διαθέσιμης), είναι αυξημένη στο 70% των

γυναικών με ανωορρηξία και υπερτρίχωση⁹⁰. Το 30% των γυναικών με φυσιολογικά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, θα έχει τιμές κοντά στο ανώτατο φυσιολογικό όριο και επιπλέον, κατά πάσα πιθανότητα τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης θα είναι ανώτερα του φυσιολογικού λόγω της μειωμένης ποσότητας της SHBG, γεγονός που ευθύνεται για την υπερτρίχωση και την αμηνόρροια⁹⁰. Τα επίπεδα της DHEAS, η οποία στην πραγματικότητα παράγεται από τα νεφρά και όχι από την ωοθήκη, είναι αυξημένα στο 33% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁹⁰. Επιπλέον, οι Escobar - Morreale et al πρόσφατα κατασκεύασαν καμπύλες αναφοράς για τη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, από τις οποίες φαίνεται ότι η ελεύθερη τεστοστερόνη, η DHEAS και ο δείκτης των ελεύθερων ανδρογόνων (ολική τεστοστερόνη X100/ SHBG, σε nmol/L) αποτελούν αποτελεσματικές βιοχημικές αναλύσεις για τη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών²⁶³. Τέλος, τα επίπεδα των ανδρογόνων είναι ενδεικτικά για την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης. Οι Fauser et al μελέτησαν 182 στείρες γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών και ολιγομηνόρροια, προκειμένου να αναγνωρίσουν τα πιθανά ενδοκρινολογικά χαρακτηριστικά αυτών που εμφανίζουν αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη, δηλαδή δεν επιτείνεται η ωορρηξία μετά τη χορήγησή της. Η ινσουλίνη βρέθηκε ότι δεν είναι ενδεικτική, σε αντίθεση με τον λόγο των ανδρογόνων. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων είναι πιθανότατα η πιο σημαντική βιοχημική ανάλυση για τη διάγνωση των κλινικών συμπτωμάτων του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών²⁶⁴.

Όμως, το γεγονός ότι τα αυξημένα ανδρογόνα είναι υπεύθυνα για τα περισσότερα συμπτώματα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών δε σημαίνει ότι οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων αποκλείεται να πάσχουν από το σύνδρομο. Συγκεκριμένα, περίπου το 20% των ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί από το Διεθνές Συμβούλιο της Υγείας το 1990, έχουν φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων²⁶⁵. Το φαινόμενο αυτό, αν και φαινομενικά παράδοξο, μπορεί να εξηγηθεί αν λάβει κανείς υπόψη τον τρόπο που γίνεται η μέτρηση και η ρύθμιση των ανδρογόνων. Καταρχήν, η τεστοστερόνη είναι ένα στεροειδές το οποίο διαφέρει από την οιστραδιόλη μόνο σε έναν διπλό δεσμό στον Α δακτύλιο και σε μια μεθυλική ομάδα στη θέση 18. Σε μία έρευνα αξιολογήθηκε η χρήση 9 διαφορετικών αναλύσεων για την μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης από την οποία προέκυψε ότι συχνά δεν υπάρχει εξειδίκευση ως προς τα δύο αυτά μόρια²⁶⁶. Δεύτερον, τα φυσιολογικά επίπεδα των ορμονών θεσπίζονται από

τους κατασκευαστές των αντιδραστηρίων μετά από μέτρηση των επιπέδων των ορμονών σε περίπου 50 γυναίκες, οι οποίες επιλέγονται τυχαία και δεν εξετάζεται αν πάσχουν από κάποια ενδοκρινολογική διαταραχή. Δηλαδή, μπορεί το ανώτατο φυσιολογικό επίπεδο που έχει θεσπιστεί να είναι αρκετά υψηλό και να οδηγηθεί ο αναλυτής σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Ο τρίτος λόγος που μπορεί τα επίπεδα των ανδρογόνων να είναι φυσιολογικά σε γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι ότι η ενδοκρινολογική ρύθμιση των επιπέδων των ανδρογόνων δεν είναι αυστηρή. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων μπορεί να αυξηθούν κατά 100% ή και παραπάνω (όπως στους άντρες²⁶⁷, στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες²⁶⁸ και στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών²⁶⁹) χωρίς να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της LH και της FSH, δηλαδή δεν υπόκεινται σε ανάδρομη ρύθμιση πάντα.

3.3.4 Αξιολόγηση αντίστασης στην ινσουλίνη

Επιπρόσθετα, οι γυναίκες που έχουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν ανοχή στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία όταν φορτίζονται με γλυκόζη και έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, γι' αυτό η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αποτελεί σίγουρα μία από τις απαραίτητες εργαστηριακές αναλύσεις όταν υπάρχει υποψία (ή βεβαιότητα) για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αφού η απόκριση της ινσουλίνης μετά από φόρτιση γλυκόζης είναι δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη²⁷⁰. Συγκεκριμένα, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να διαγνωστεί σε περίπτωση που από την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης το peak της ινσουλίνης είναι πάνω από 100 mU/ L²⁷¹ ή όταν ο λόγος των συγκεντρώσεων γλυκόζης/ ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας είναι μικρότερος του 4,5²⁷² ή, τέλος, σε περίπτωση που τα επίπεδα της ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας είναι μεταξύ 10-14 mU/ L, οπότε υφίσταται ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη ή μεγαλύτερα από 14 mU/ L οπότε η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι σοβαρή²⁷¹. Όμως, η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η **euglycemic insulin clamp technique**, αλλά λόγω της πολυπλοκότητας και του αυξημένου κόστους της τεχνικής, δεν χρησιμοποιείται στην πράξη²⁷³. Η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης είναι μια απλή μέθοδος που μετράει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και περιλαμβάνει την χορήγηση ενδοφλεβίως μιας δόσης ινσουλίνης και στη συνέχεια την μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης σε καθορισμένα διαστήματα. Αυτή η δοκιμασία έχει περιγραφεί σε ανθρώπους²⁷⁴ και έχει αξιολογηθεί ως ένα αξιόπιστο τεστ για τη μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (²⁷⁵, ²⁷⁶, ²⁷⁷). Ωστόσο, συνήθως επικρατεί η άποψη ότι όλες οι γυναίκες

που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αργά ή γρήγορα θα εμφανίσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, και για αυτό το λόγο η διάγνωση του συνδρόμου τις περισσότερες φορές αποτελεί το διαγνωστικό κριτήριο για την αντίσταση στην ινσουλίνη²⁷⁸.

3.3.5 Επιπρόσθετες ορμονικές αναλύσεις

Και η τεστοστερόνη και η ινσουλίνη, οι οποίες αυξάνονται κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, εμποδίζουν την ηπατική σύνθεση της SHBG, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητα της αδέσμευτης τεστοστερόνης από 1% που είναι στις γυναίκες χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να διπλασιάζεται στο 2%⁹⁰. Εάν η ασθενής δηλώσει ότι έχει οποιαδήποτε διαταραχή στον καταμήνιο κύκλο, είναι χρήσιμες επίσης οι μετρήσεις της ωχρινοποιού ορμόνης (LH), της ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της προλακτίνης (PRL) και της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH).

3.3.6 Υπέρηχος

Η διάγνωση για τις πολυκυστικές ωοθήκες επιβεβαιώνεται από τον ενδοκολπικό υπέρηχο²⁷⁹, όταν φανούν σ' αυτόν αμφίπλευρα μεγάλες ωοθήκες (περίπου τριπλάσιες από τις ωοθήκες γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών). Συγκεκριμένα, στην εικόνα του υπέρηχου από γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η κάψα της ωοθήκης είναι μαργαριταρώδης, λευκή, μαλακή και πεπαχυσμένη. Επιπλέον, η ωοθήκη περιέχει πυκνό στρωματικό ιστό, καθώς και αυξημένο αριθμό μικρών ωοθυλακίων. Η κάθε ωοθήκη εμφανίζεται συνήθως μεγαλύτερη από 9 ml και έχει περιφερικά οριοθετημένες κυστικές δομές μεγαλύτερες από 8 ml και με αυξημένη μάζα στρώματος (>25% του μεγέθους των ωοθηκών)²⁵⁸. Αυτές είναι οι τυπικές εικόνες του υπέρηχου ακριβώς κάτω από την κάψα της ωοθήκης και η διάταξη αυτή περιγράφεται σαν «σειρά από πέρλες». Η σημερινή αντίληψη είναι ότι η μορφολογία της πολυκυστικής ωοθήκης είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης στα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων, και όχι η αιτία της υπερπαραγωγής των ανδρογόνων. Οι ασθενείς συχνά ανησυχούν για τις «κύστες» που έχουν στις ωοθήκες τους, γι' αυτό είναι σημαντικό να κατανοήσει κανείς ότι ο όρος «πολυκυστικές» είναι περιγραφικής φύσεως και όχι παθολογικής. Για να χαρακτηριστεί μια ωοθήκη πολυκυστική πρέπει να παρατηρηθούν σ' αυτήν τουλάχιστον 8 ωοθυλάκια και κάθε ωοθυλάκιο να έχει διάμετρο μικρότερη από 10 mm²⁸⁰. Επίσης, αξίζει να

αναφέρουμε ότι για την ανίχνευση πολυκυστικών ωοθηκών ο ενδοκολπικός υπέρηχος έχει καλύτερη ανάλυση από τον κοιλιακό²⁷⁹.

Ωστόσο, φαίνεται ότι πολυκυστικές ωοθήκες παρατηρούνται και στο 25% των γυναικών που δεν έχουν τις κλινικές και βιοχημικές ανωμαλίες του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών²⁸¹. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μια έρευνα για την υγεία της γυναίκας²⁸² που διεξήχθη το 1995 από τους Michelmores, Balen, Dunger, και Vessey σε γυναίκες μετά την εμμηναρχή (18-25 ετών) που επιλέχθηκαν από το γενικό πληθυσμό και στην οποία βρέθηκε η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών στο 33% του πληθυσμού, υποδεικνύοντας ότι οι πολυκυστική υφή των ωοθηκών μπορεί να είναι μια φυσιολογική μετάλλαξη στη μορφολογία της ωοθήκης. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί και το αντίθετο, δηλαδή να απουσιάζουν από την εικόνα του υπέρηχου οι πολυκυστικές ωοθήκες από γυναίκες με όλα τα άλλα κλασσικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Όμως, το τελευταίο αυτό γεγονός μπορεί να οφείλεται σε μη καλή λήψη των εικόνων από τον ακτινολόγο ή σε επιλογή τεχνικής με μικρή ανάλυση²⁷⁹ (δηλαδή να γίνει κοιλιακός υπέρηχος αντί για ενδοκολπικό). Εν τοιαύτη περιπτώσει, λόγω του μεγάλου φάσματος των αποτελεσμάτων από τον υπέρηχο, θεωρείται ότι ο υπέρηχος και μόνο δεν αρκεί για να γίνει θετική ή αρνητική διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.

Επίσης, επειδή έχει βρεθεί ότι οι μεταβολικές επιπλοκές του συνδρόμου εξαρτώνται από την συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, έχει προταθεί να γίνεται και υπέρηχος για τη μέτρηση του πάχους του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, κυρίως στις αδύνατες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁵⁵.



*Εικόνα πολυκυστικής ωοθήκης σε υπέρηχο
10 ή περισσότερα ωοθηλάκια διαμέτρου <10 mm
(σειρά από πέρλες). Αυξημένη στρωματική πυκνότητα
και μεγάλος όγκος ωοθηκών¹⁵⁰*

3.3.7 Διαφορική διάγνωση

Είναι πολύ σημαντικό να διακριθεί το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών από άλλες αιτίες που μπορεί να έχουν προκαλέσει τα ίδια συμπτώματα με το σύνδρομο. Δηλαδή, κατά τη διαφορική διάγνωση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας στην αναπαραγωγική ηλικία μπορεί επίσης να οφείλεται σε:

- 1) πρόωμη εμμηνόπαυση, η οποία διαφαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα τόσο της FSH όσο και της LH
- 2) απότομη απώλεια βάρους ή ακραία φυσική άσκηση, όμως σε αυτή την περίπτωση τα επίπεδα FSH και LH είναι φυσιολογικά για την ηλικία
- 3) διακοπή της από του στόματος λήψης αντισυλληπτικών κατά την οποία συμβαίνει συχνά η έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας για 6 ή περισσότερους μήνες
- 4) αδένωμα στην υπόφυση το οποίο προκαλεί αυξημένη παραγωγή προλακτίνης, ενώ η γαλακτόρροια μπορεί να υπάρχει ή να απουσιάζει
- 5) υπέρ ή υπο-θυροειδισμό

Για να αποκλειστούν οι παραπάνω αιτίες, πρέπει πάντα να ελέγχονται τα επίπεδα της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH), ωχρινοποιού ορμόνης (LH), της προλακτίνης (PRL), της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της τεστοστερόνης και της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS) όταν η αμηνόρροια επιμένει για 6 ή περισσότερους μήνες χωρίς διάγνωση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι μπορεί τα αυξημένα ανδρογόνα να μην οφείλονται σε ενδογενή παραγωγή τους από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες, άλλα η πηγή τους να είναι εξωγενής, δηλαδή να οφείλονται σε χρήση αναβολικών ουσιών¹²⁸. Τέλος, μια 10ήμερη αγωγή με προγεστερόνη προκαλεί αμηνόρροια εκ διακοπής αν τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι υψηλά. Αυτό θα βοηθήσει τη διάγνωση και θα εμποδίσει την υπερπλασία του ενδομητρίου.

3.3.8 Έλεγχος επινεφριδιακής λειτουργίας

Ένα μικρό ποσοστό (<5%) των γυναικών με διαγνωσμένο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αποδεικνύεται ότι έχουν υπερπλασία των επινεφριδίων (ανεπάρκεια του επινεφριδιακού ενζύμου P450c21) η οποία και αποτελεί την αιτία για την υπερπαραγωγή των ανδρογόνων. Οι τιμές της τεστοστερόνης, της DHEAS και της 17-υδρόξυ-προγεστερόνης (του στεροειδικού υποστρώματος στα επινεφρίδια για το p450c21 που καταλύει τη σύνθεση των γλυκοκορτικοειδών, και γι' αυτό αυξάνεται στην υπερπλασία των επινεφριδίων) είναι σίγουρα αυξημένες στις γυναίκες με έντονη

τριχοφυΐα. Τα επίπεδα των ανδρογόνων όταν είναι πάνω από το διπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού επιπέδου επιβάλουν επιπλέον διερεύνηση για να αποκλειστεί η ύπαρξη όγκων στις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια που προκαλούν την υπερέκκριση ανδρογόνων. Όταν η τιμή της 17-υδροξύ-προγεστερόνης είναι μεγαλύτερη από 200 ng/ ml χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση για την ύπαρξη επίκτητης υπερπλασίας των επινεφριδίων. Ακόμα και όταν υπάρχουν θετικά ευρήματα εργαστηριακών τιμών, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι οι όγκοι που προκαλούν υπερέκκριση ανδρογόνων είναι εξαιρετικά σπάνιοι και η υπερπλασία των επινεφριδίων είναι ασυνήθιστη⁹⁰.

3.4 Συνέπειες

Αφού η δράση της ινσουλίνης για την πρόσληψη γλυκόζης δεν ελαττώνεται, η υπερβάλλουσα ινσουλίνη οδηγεί σε υπερβολική απόκριση των λειτουργιών που ρυθμίζονται από την ινσουλίνη. Αυτή η υπερβολική απόκριση οδηγεί στα παθολογικά μεταβολικά επακόλουθα της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα αυξημένα ανδρογόνα, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζονται με διαταραγμένο προφίλ χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα.

3.4.1 Δυσανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη

Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, την παχυσαρκία, την μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ρύθμιση της γλυκόζης²⁸³. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι στην ηλικία των 30 ετών, το 25-30% των παχύσαρκων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν είτε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, είτε διαβήτη τύπου 2^{284, 285}. Συγκεκριμένα, η έρευνα των Arslanian et al έδειξε ότι οι παχύσαρκες έφηβες κοπέλες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη²⁸⁶. Επίσης μια άλλη έρευνα από τους Conn et al αποκάλυψε ότι το 82% των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχαν πολυκυστικές ωοθήκες σε υπερηχογράφημα. Από αυτές τις γυναίκες το 52% είχαν κλινικές ενδείξεις για υπερπαραγωγή ανδρογόνων και/ ή ανωμαλίες της εμμηνορρυσίας²⁸⁷. Οι Dahlgren et al²⁸⁸ παρατήρησαν ότι η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι 15%, ενώ στην ομάδα ελέγχου μόλις 2%. Ο Dunaif²⁸⁹ υποστήριξε ότι πάνω από το 20% των παχύσαρκων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη μέχρι την τρίτη δεκαετία, καθιστώντας το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM). Οι Norman et al²⁹⁰ το 2001 μελέτησαν την αλλαγή στην γλυκαιμία μέσα σε 6 χρόνια σε 67 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και βρήκαν ότι κάθε χρόνο το 8,7% των γυναικών με PCOS και δυσανοχή στη γλυκόζη, εμφανίζει μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το 15% των γυναικών με δυσανοχή στη γλυκόζη μετά από 6 χρόνια ανέκτησε φυσιολογική γλυκαιμία, γεγονός που αποδόθηκε στις διατροφικές συνήθειες και στην συστηματική άσκηση που έκαναν αυτές οι γυναίκες. Επίσης, από την παραπάνω έρευνα βρέθηκε ότι τα παχύσαρκα άτομα με PCOS διατρέχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ τα υπέρβαρα 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ότι οι γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό βάρος. Ο Gjonnaess²⁹¹ παρατήρησε ότι εμφανίζεται διαβήτης της κύησης στο 8% των 36 παχύσαρκων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που μελέτησε, ενώ διαβήτης κύησης εμφανίζεται μόλις στο 0,25% των εγκύων γυναικών στη Norway. Μάλιστα, ο διαβήτης της κύησης φαίνεται να είναι αρκετά συνηθισμένος στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και δεν εξαρτάται από το βάρος της μητέρας^{292, 293, 294}.

Οι Buffington et al²⁹⁵ παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σακχαρώδη διαβήτη διαφέρουν από αυτές που πάσχουν από το σύνδρομο αλλά δεν έχουν διαβήτη, παρότι η υπερανδρογοναιμία, η υπερινσουλιναίμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν παρούσες και στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με PCOS και διαβήτη, είχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, DHEA και DHEAS. Δηλαδή, φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία δεν σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα της τεστοστερόνης ή το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά έχει σημαντική και θετική συσχέτιση με την υπερέκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια¹⁰⁹.

Ο διαβήτης τύπου 2 με τη σειρά του, οδηγεί σε τύφλωση, νεφρικές παθήσεις, περιφερική αγγειοπάθεια κτλ., τα οποία μπορούν να θεωρηθούν έμμεσες συνέπειες του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.

Η ινσουλίνη είναι μια αθηρογενετική ορμόνη και η αντίσταση στην ινσουλίνη, εκτός από προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αποτελεί και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα²⁹⁶. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, με δυσανοχή στην γλυκόζη, με **acanthosis nigricans** με υπερπαραγωγή ανδρογόνων, τριχοφυΐα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία και/ ή χαμηλή HDL-χοληστερόλη, μικροαλβουιναιμία, υπερουριχαιμία και αυξημένα επίπεδα του

αναστολέα-1 του σχηματισμού του πλασμινογόνου²⁹⁷. Αυτά είναι τα σημεία²⁹⁸ των παραγόντων που συμμετέχουν στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων²⁹⁹.

3.4.2 Δυσλιπιδαιμία

Σε δύο μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες για την καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες (οι έρευνες Framingham και Lipid Research Clinic Follow-up) έδειξαν ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αναλογία των λιπιδίων, δηλαδή με τα αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό και τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Ο Blass et al³⁰⁰, ανέλυσαν περαιτέρω αυτά τα δεδομένα, και έδειξαν ότι στις γυναίκες τα σχετικά αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, αύξαναν σημαντικά το κίνδυνο για θνησιμότητα. Επιπλέον, τόνισαν ότι η HDL χοληστερόλη παίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και αποτελεί τον πιο σημαντική παράμετρο των λιπιδίων που προδιαθέτει για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων³⁰¹ στις γυναίκες, αφού η HDL αποτελεί το μόριο με το οποίο απομακρύνεται η περίσσεια των λιπιδίων από την κυκλοφορία. Η κεντρική κατανομή του λίπους, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), έχει σχετιστεί με την αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνη και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και τη μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης²⁴⁵, δηλαδή αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ανωμαλίες στο μεταβολισμό των λιπιδίων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αναφέρονται από τους Wild et al³⁰² που έδειξαν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είχαν διπλάσια συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό και ότι ο μέσος όρος της συγκέντρωσης της HDL ήταν κατά 26% χαμηλότερος απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Οι Conway et al³⁰³ και οι Talbott et al²⁴⁵ έδειξαν ότι οι αδύνατες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είχαν χαμηλότερη αναλογία HDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αντίστοιχου βάρους. Οι λιπιδαιμικές ανωμαλίες στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή τα μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL χοληστερόλης, πιστοποιούνται από πολλές έρευνες (³⁰⁴, ³⁰⁵, ³⁰⁶, ³⁰⁷, ³⁰⁸, ³⁰⁹). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία, σε αντίθεση με την υπερπαραγωγή ανδρογόνων ενοχοποιούνται για τη δυσλιπιδαιμία κατά το σύνδρομο (³⁰⁶, ³⁰⁷, ³⁰⁸, ³⁰⁹, ⁵⁵, ³¹⁰, ³¹¹, ³¹²). Ωστόσο, πολλοί ερευνητές δεν κατόρθωσαν να αποδείξουν διαφορά μεταξύ γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και γυναίκες που δεν έπασχαν από το σύνδρομο και είχαν αντίστοιχο βάρος³¹³

και υποστηρίζουν ότι οι ανωμαλίες στα τριγλυκερίδια και την HDL στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι απόρροια της παχυσαρκίας³¹⁴.

Επίσης, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν μεγαλύτερο βαθμό αθηροσκλήρωσης, όπως πιστοποιείται από εικόνες υπέρηχου που δείχνουν το πάχος του εσωτερικού χιτώνα της καρωτίδας³¹⁵. Με βάση την παρουσία των παραγόντων κινδύνου, προβλέπεται ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα έχουν αύξηση στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 7 φορές³³.

3.4.3 Στεφανιαία νόσος

Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και η συχνότητά της είναι αυξημένη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, τα οποία σχετίζονται και με την εκδήλωση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά όχι με την υπερπαραγωγή των ανδρογόνων³¹⁶. Επίσης, κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρούνται και αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1, η οποία υποδηλώνει μη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, όμως η θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1³¹⁷.

Τα καλύτερα επιδημιολογικά δεδομένα που βλέπουν το θέμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών προέρχονται από την προοπτική αναδρομική έρευνα στη Μεγάλη Βρετανία, κατά την οποία έγινε η διάγνωση των πολυκυστικών ωοθηκών πριν το 1979 και συνεχίστηκε μέχρι το 1999. Η έρευνα έδειξε ότι στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για διαβήτη που προκαλεί θνησιμότητα, με μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια και ανωμαλίες στα λιπίδια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μετά από τη διόρθωση του δείκτη μάζας σώματος, ο κίνδυνος για υπέρταση εξαφανίστηκε. Παραδόξως, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, και η θνητότητα από όλες τις αιτίες δεν ήταν αυξημένα στην ομάδα των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών³⁴. Λαμβάνοντας γνώση τους περιορισμούς από τα δεδομένα που είναι σήμερα διαθέσιμα, φαίνεται ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μην είναι τόσο μεγάλος όσο είχε προβλεφτεί. Συγκεκριμένα οι γυναίκες που διανύουν την πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής τους, είτε πάσχουν είτε όχι από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, εμφανίζουν παρόμοια καρδιαγγειακά προφίλ, αλλά αυτές που πάσχουν από το σύνδρομο έχουν περισσότερο συχνά διαβήτη

και στεφανιαία νόσο³¹⁸, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ξεκινάν να αναπτύσσουν τους ανεπιθύμητους παράγοντες κινδύνου σε μικρότερη ηλικία, οδηγώντας σε μεγαλύτερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο. Ωστόσο, δεδομένων των γνωστών και θεωρητικών κινδύνων, είναι δόκιμο να θεωρούνται οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ότι βρίσκονται σε κίνδυνο για διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα³¹⁹.

3.4.4 Υπέρταση

Επίσης, όσον αφορά την υπέρταση η έρευνα των Arslanian et al έδειξε ότι οι έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στερούνται της φυσιολογικής νυκτερινής πτώσης στην αρτηριακή πίεση²⁸⁶. Καθώς οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διανύουν την τέταρτη και την πέμπτη δεκαετία της ζωής του ο κίνδυνος για υπέρταση αυξάνεται κατά τρεις φορές³²⁰ και ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 7 φορές³²¹.

Στην έρευνα του Gothenberg²⁸⁸ η συχνότητα της υπέρτασης ήταν τρεις φορές υψηλότερη στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μεταξύ 40 και 59 ετών απ' ότι στην ομάδα ελέγχου. Ο Gjonnaess²⁹¹ παρατήρησε ότι η συχνότητα της προεκλαμψίας στις παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ήταν 12,9% ενώ προεκλαμψία εμφανίζεται μόλις στο 3,8% των εγκύων του γενικού πληθυσμού.

3.4.5 Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Μια προοπτική έρευνα που έγινε σε 1462 γυναίκες ηλικίας 38-60 ετών σχεδιάστηκε στο Gothenberg προκειμένου να μελετήσει τους κινδύνους για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες³⁶. Μετά από 12ετές follow-up αναφέρθηκαν 4 ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου στις γυναίκες. Αυτοί περιλαμβάνουν τον αυξημένο λόγο περιφέρειας μέσης:γλουτών, αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό, διαβήτη και υπέρταση. Οι Bengtsson et al³²² ακολούθησαν την ίδια μεθοδολογία με follow-up σε 20 χρόνια και βρήκαν ότι οι δύο πιο σημαντικοί παράγοντες που οδηγούν σε θάνατο από καρδιαγγειακά είναι η κεντρική παχυσαρκία και τα αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό, και συγκεκριμένα η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αποτελεί έναν πολύ ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου από την παχυσαρκία από μόνη της.

Όπως προαναφέρθηκε ένας άλλος προδιαθεσικός παράγοντας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ο αναστολέας-I του σχηματισμού πλασμινογόνου (plasminogen

activator inhibitor-I, PAI-I). Τα επίπεδα του PAI-I στο πλάσμα συνδέονται άμεσα με τη συγκέντρωση ινσουλίνης στον ορό και έχει φανεί ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του PAI-I, γεγονός που εξηγεί την αναστολή της ινωδόλυσης στις παχύσαρκες³²³ και μη παχύσαρκες³²⁴ γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

3.4.6 Οξειδωτικό στρες

Οξειδωτικό στρες ορίζεται η αδυναμία εξισορρόπησης μεταξύ της παραγωγής ελεύθερων ριζών που περιέχουν αδέσμευτα ηλεκτρόνια, τα οποία αυξάνουν την χημική ενεργητικότητα, και των αντιοξειδωτικών ουσιών που προστατεύουν από την οξειδωτική καταστροφή³²⁵. Προκαλεί αλλαγές στα βιολογικά μόρια και αυτές οι αλλαγές επιδρούν στις βιολογικές δομές με την πάροδο του χρόνου (³²⁶, ³²⁷, ³²⁸) πράγμα που προκαλεί μοριακή καταστροφή στα κύτταρα και τους ιστούς³¹², ³²⁵. Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών νοσημάτων, περιλαμβανομένης της γήρανσης και των σχετιζόμενων με τη γήρανση χρόνιων ασθενειών, όπως η αθηρωσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ισχαιμία³²⁹. Παρότι δεν είναι πάντα δυνατόν να μετρήσει κανείς άμεσα τα βιολογικά συστήματα, αρκετοί βιολογικοί δείκτες έχουν αναγνωρισθεί ότι παρέχουν ένδειξη της οξειδωτικής καταστροφής στα βιολογικά μόρια³²⁹. Η χημική μετατροπή των αμινοξέων στις πρωτεΐνες οδηγεί στην εισαγωγή των καρβονυλικών ομάδων, οι οποίες είναι συνέπεια της μετουσίωσης των πρωτεϊνών και αναμιγνύονται στις αιτίες και την εξέλιξη των φυσιολογικών και παθολογικών διαταραχών.

Το οξειδωτικό στρες θεωρείται ότι είναι η κυριότερη αιτία μοριακής καταστροφής στα κύτταρα και στους ιστούς. Οι ασθενείς με διαβήτη έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένο οξειδωτικό στρες³³⁰. Ο αριθμός των ελεύθερων καρβονυλικών ομάδων είναι ένδειξη οξειδωτικού στρες στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η μείωση στην αντιοξειδωτική δράση συμβάλει στην ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες στο διαβήτη³¹² και τα μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών παραγόντων ευνοούν την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (³³¹, ³³², ³³³).

Η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση ορίζεται ως η ικανότητα εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών. Στην έρευνα των Fenkci et al⁵⁶ η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έπασχαν από το σύνδρομο. Επίσης, η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση βρέθηκε ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τα επίπεδα πρωτεϊνικών καρβονυλίων,

ενώ τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας είναι ανάλογα με τα επίπεδα πρωτεϊνικών καρβονυλίων και αντιστρόφως ανάλογα με την HDL.

Οι ενώσεις που έχουν αντιοξειδωτική δράση στον ορό είναι το ουρικό οξύ, η αλβουμίνη, η χολερυθρίνη, οι ομάδες θειόλης³²⁹ καθώς και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, δηλαδή η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, η α-τοκοφερόλη και το β-καροτένιο³³⁴.

Πρόσφατα προτάθηκε ότι τα επίπεδα της μηλονυλο-διαλδεϋδης (MDA) είναι δείκτης της υπεροξειδωσης των λιπών, ενώ βρέθηκε ότι κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών τα επίπεδα της υπεροξυ-δισμουτάσης ήταν αυξημένα και τα επίπεδα της γλουταθειόνης και ο αριθμός των ερυθροκυττάρων ήταν μειωμένα³³⁵. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν αυξημένο οξειδωτικό στρες και μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών κατά το PCOS.

3.4.7 Άπνοια ύπνου

Οι Vgontzas et al μελετώντας τη φυσιολογία και τους παράγοντες που οδηγούν στην αποφρακτική άπνοια ύπνου, βρήκαν ότι οι γυναίκες που έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν άπνοια ύπνου³³⁶. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από έρευνες του παρελθόντος (³³⁷, ³³⁸, ³³⁹). Η άπνοια ύπνου σχετίζεται με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και/ ή καρδιαγγειακά προβλήματα³⁴⁰. Επίσης, παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αποφρακτικής άπνοιας ύπνου αποτελούν η σπλαχνική παχυσαρκία (³⁴¹, ³⁴², ³⁴³, ³⁴⁴, ³⁴⁵) και η αντίσταση στην ινσουλίνη (³⁴⁶, ³⁴⁷, ³⁴⁸, ³⁴⁹, ³⁵⁰), χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών³⁵¹ ³⁵². Με τον τρόπο αυτό εξηγείται η παθογένεια της εμφάνισης της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών³⁵³, η οποία πιστεύεται ότι πρέπει να συμπεριληφθεί στις εκδηλώσεις και τα συμπτώματα του συνδρόμου³⁵⁴.

Το γεγονός ότι η άπνοια ύπνου είναι πιο συχνή στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες και ότι η τεστοστερόνη έχει σχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα απνικής λιποθυμίας στους ασθενείς με άπνοια ύπνου³⁵⁵ ή μπορεί να αυξήσει την άπνοια στις γυναίκες³⁵⁶, οδήγησε στη θεωρία ότι οι ανωμαλίες της τεστοστερόνης μπορεί να είναι ένας πρωταρχικός παράγοντας για την παθογένεια της άπνοιας ύπνου. Ωστόσο, η άποψη αυτή δεν είναι κοινά αποδεκτή, γιατί στη χειρότερη περίπτωση οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να έχουν επίπεδα τεστοστερόνης που είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια για τους άντρες³³⁹. Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία αποκατάστασης με οιστρογόνα στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με σημαντική στις

διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα οιστρογόνα μπορεί να είναι προστατευτικά³⁵⁷. Επίσης, η χορήγηση αντισυλληπτικών φαίνεται ότι προστατεύει τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών από το να αναπτύξουν διαταραχές στην αναπνοή κατά τον ύπνο³³⁹. Τα οιστρογόνα καταπιέζουν την έκκριση της κυτοκίνης IL-6, η οποία είναι αυξημένη κατά την άπνοια ύπνου³⁵², ³⁵⁸, εντείνουν την μεταγραφή του GRH γονιδίου και ερεθίζουν το νοραδρενεργικό σύστημα στον εγκέφαλο αναστέλλοντας την κάθαρση της νορεπινεφρίνης³⁵⁹ ³⁶⁰. Αυτό μπορεί να εξηγεί την αποτελεσματικότητα κατά της άπνοιας ύπνου στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων.

3.4.8 Καρκίνος

Επίσης, οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπερπλασία του ενδομητρίου ή καρκίνο του ενδομητρίου και του στήθους εξαιτίας της μακροχρόνιας έκθεσής τους στο ερέθισμα των οιστρογόνων χωρίς απόκριση³⁶¹. Συγκεκριμένα, η παραγωγή της προγεστερόνης από την ωοθήκη φυσιολογικά περιορίζεται μετά την φάση της ωοθηλακιορρηξίας του καταμήνιου κύκλου, και γι' αυτό το λόγο η ορμόνη αυτή παρατηρείται μειωμένη κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Αφού η παραγωγή οιστρογόνων δεν είναι αρκετή κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, δεν υπάρχει αρκετή προ-εμμηνορροϊκή ρύθμιση της παραγωγής τους από το ενδομήτριο, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη έκθεση του ενδομητρίου στα οιστρογόνα, η οποία τριπλασιάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου στο PCOS³⁶². Γι' αυτό η γυναικολογική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται συχνά στις γυναίκες αυτές κατά τα χρόνια της κλιμακτηρίου.

3.4.9 Θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα

Από την άλλη πλευρά, η χρόνια έκθεση τους σε υψηλά επίπεδα ανδρογόνων, φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα. Έχει παρατηρηθεί από αρκετές έρευνες ότι η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών σε υπερηχογράφημα σχετίζεται με υψηλότερη οστική πυκνότητα, σε σύγκριση με την παρουσία φυσιολογικών ωοθηκών, ανεξάρτητα από το αν το ενδοκρινικό σύστημα ήταν φανερά επηρεασμένο. Υπάρχει η πεποίθηση ότι τα εξωγενή ανδρογόνα μπορούν να επηρεάσουν θετικά την οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένες γυναίκες, ανεξάρτητα από τα οιστρογόνα³⁶³. Τα ανδρογόνα

σήμερα χρησιμοποιούνται σαν συμπληρωματική αγωγή στην θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

3.4.10 Ψυχικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί σε έρευνες ότι οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών ότι δυσκολεύονται να κοιμηθούν³³⁹. Είναι πιθανόν, λόγω των νευροορμονικών διαταραχών που υπάρχουν κατά το σύνδρομο να αυξάνεται ή να μειώνεται η λειτουργία των νευρώνων του στρες, το οποίο οδηγεί σε δυσκολίες του ύπνου³⁶⁴. Έχει προταθεί ότι οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ψυχοπάθεια, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά με διαταραχές στον ύπνο³⁶⁵.

3.4.11 Άλλες συνέπειες

Λόγω της παρατεταμένης έκθεσης του ενδομητρίου στα οιστρογόνα αυξάνεται και ο κίνδυνος για αιμορραγία από τη μήτρα κατά την εμμηνορρυσία³⁶⁶.

3.5 Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει άγνωστη, αλλά θεωρείται ότι προκαλείται από την αλληλεπίδραση της γονιδιακής προδιάθεσης και του περιβάλλοντος³⁶⁷.

3.5.1 Γονιδιακή έκφραση

Οι Wickenheisser et al³⁶⁸ έδειξαν ότι υπάρχει μειωμένη γονιδιακή μεταγραφή που εξαρτάται από τη βασική και την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη στα κύτταρα της ωοθήκης στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Αρκετές γενετικές μελέτες για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έδειξαν επίσης συσχέτιση με την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Αναφέρεται μια συχνή αλληλόμορφη μετάλλαξη στη θέση VNTR του προαγωγού του γονιδίου της ινσουλίνης (INS)³⁶⁹. Αυτή η θέση έχει επίσης συσχετιστεί με την παχυσαρκία³⁷⁰, την συγκέντρωση ινσουλίνης στη νηστεία³⁷⁰ και μετά από ερέθισμα έκκρισης³⁷¹, καθώς και τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και το διαβήτη τύπου 2³⁷². Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερινσουλιναιμία και ανωορρηκτικούς κύκλους είναι περισσότερο πιθανόν να έχουν κληρονομήσει το 3τοταγές αλληλόμορφο γονίδιο³⁶⁹, συνήθως από τον πατέρα τους. Μια σύγχρονη μελέτη σε 37 υποψήφια γονίδια για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

ανακάλυψε σχέση του συνδρόμου με το γονίδιο της θυλακιοστατίνης, μιας πρωτεΐνης που εξουδετερώνει την σύνδεση της ενεργίνης³⁷³, αλλά τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η σχέση αυτή μπορεί να μην είναι τόσο ισχυρή όσο θεωρούνταν παλιότερα³⁷⁴.

Η ανθρώπινη ωοθήκη έχει εκφραστές του mRNA και για τις τρεις υπομονάδες της ενεργίνης και της ανασταλίνης (α , β_A , β_B) και για τη θυλακιοστατίνη (³⁷⁵, ³⁷⁶, ³⁷⁷, ³⁷⁸) καθώς και για τις πρωτεΐνες για την ενεργίνη, την ανασταλίνη και την θυλακιοστατίνη. Αυτές οι πρωτεΐνες ανιχνεύονται στην κυκλοφορία με κυκλικές, συγκεκριμένες διακυμάνσεις για την ανασταλίνη και την ενεργίνη A και μπορούν να μετρηθούν και τα τρία μόρια στο υγρών μικρών ή μεγάλων ωοθυλακίων (³⁷⁹, ³⁸⁰, ³⁸¹, ³⁸², ³⁸³). Σε καλλιέργεια η ενεργίνη A παράγεται από τα ωοθυλάκια και έχει προταθεί ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων³⁸⁴, δυναμώνει την έκφραση του υποδοχέα της FSH, μειώνει την παραγωγή ανδρογόνων που προκαλείται από την LH, αυξάνει την έκκριση FSH από την υπόφυση και γενικά προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων (³⁸⁵, ³⁸⁶, ³⁸⁴). Οι δράσεις της ενεργίνης περιλαμβάνουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, την αυξημένη παραγωγή θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και την έκκριση ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος. Η θυλακιοστατίνη είναι μια δεσμευτική πρωτεΐνη για την ενεργίνη και αναστέλλει τις περισσότερες από τις δράσεις της ενεργίνης (³⁸⁷, ³⁸⁸, ³⁸⁹). Και οι δύο πρωτεΐνες έχουν επίδραση στην ωρίμανση και την ανάπτυξη του ωοκυττάρου, με την ενεργίνη να προάγει την ανάπτυξη μετά τη γονιμοποίηση και τη θυλακιοστατίνη να εμποδίζει αυτή τη διαδικασία. Στα ποντίκια στα οποία οι υποδοχείς της ενεργίνης έχουν αδρανοποιηθεί μετά από ανασυσδυασμό, η συγκέντρωση της FSH είναι χαμηλή και τα ζώα είναι στείρα. Όταν απουσιάζει η θυλακιοστατίνη τα ζώα πεθαίνουν νωρίς³⁹⁰, ενώ όταν υπερεκκρίνεται τα ζώα είναι στείρα, έχουν μικρές ωοθήκες και εμφανίζουν αναστολή την θυλακιογένεσης μεταξύ πρωταρχικών και δευτερογενών ωοθυλακίων³⁹¹. Η θυλακιοστατίνη είναι ένας γνωστός ρυθμιστής που λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό της ωοθήκης, η οποία δεσμεύει την ενεργίνη, μια πρωτεΐνη που επίσης βρίσκεται στην ωοθήκη και είναι μέχρι ένα σημείο υπεύθυνη για την ανάπτυξη του ωοθυλακίου (³⁹², ³⁷⁹, ³⁸⁹). Η θυλακιοστατίνη, επίσης, δεσμεύει και άλλα μέλη της μετασχηματιστικής ανάπτυξης της οικογένειας του παράγοντα β (TGFB), περιλαμβανομένων και μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών³⁹³. Τα ποντίκια με υπερέκκριση του γονιδιακού στόχου του γονιδίου της θυλακιοστατίνης έχουν μειωμένη ανάπτυξη ωοθυλακίων³⁹¹. Η υπερέκκριση θυλακιοστατίνης έχει σχετιστεί με τη διακοπή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, την αύξηση στην παραγωγή ανδρογόνων από την ωοθήκη και τη μείωση της συγκέντρωσης της FSH στον ορό, δηλαδή των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών

του συνδρόμου των πολυκυστικών. Η συγκέντρωση της θυλακιοστατίνης φυσιολογικά στην αρχή της ωοθυλακιωρρηκτικής φάσης αυξάνεται και στη συνέχεια πέφτει και μετά έχει πάλι μια απότομη άνοδο στο μέσο του κύκλου. Στις ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει βρεθεί ότι απουσιάζει αυτή η απότομη άνοδος στην έκκριση της θυλακιοστατίνης στα μέσα του κύκλου³⁹⁴. Η υπερέκκριση της θυλακιοστατίνης θα μπορούσε να αποτελεί έναν μηχανισμό που να εξηγούσε την παρεμπόδιση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών³⁹⁵.

Οι Norman et al³⁹⁶ το 2001 δημοσίευσαν μια έρευνα στην οποία φαίνεται ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες εκτός από μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), μεγαλύτερη συγκέντρωση γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και LH, είχαν και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συγκέντρωση θυλακιοστατίνης και αρκετά χαμηλότερη συγκέντρωση ενεργίνης A, γι' αυτό και εμφάνισαν χαμηλό λόγο ενεργίνης A προς θυλακιοστατίνη. Η συγκέντρωση της ανασταλίνης B δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις υγιείς και τις γυναίκες με PCOS. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με αρκετές έρευνες που εξέτασαν την δράση της ενεργίνης και της ανασταλίνης στο υγρό ωοθυλακίων γυναικών με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Οι Erickson et al το 1995 δεν παρατήρησαν διαφορά στην συγκέντρωση της θυλακιοστατίνης στο υγρό των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS και υγιών, αλλά ούτε και μεταξύ υγιών και ατροφικών ωοθυλακίων³⁹⁷. Η εξέταση του υγρού των ωοθυλακίων που πάρθηκαν από μικρές ωοθήκες δεν έδειξε διαφορά στη συγκέντρωση θυλακιοστατίνης και ενεργίνης A μεταξύ υγιών και ατόμων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά η συγκέντρωση της ανασταλίνης B ήταν υψηλότερη στα κυρίαρχα ωοθυλάκια των υγιών ωοθηκών³⁸². Αντίθετα, δύο έρευνες έδειξαν υψηλότερη συγκέντρωση ανασταλίνης B στην κυκλοφορία των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών³⁹⁸, ³⁹⁴, ενώ τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε έρευνα που μέτρησε τη συγκέντρωση της ανασταλίνης στο υγρό των ωοθυλακίων³⁸⁰. Το πώς φτάνουν στην κυκλοφορία η θυλακιοστατίνη και η ενεργίνη είναι ακόμα ασαφές, ειδικά αφού η θυλακιοστατίνη φαίνεται να διατηρείται σταθερή κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου και να μην αλλάζει μετά από χορήγηση ανταγωνιστών της GnRH, οι οποίοι μειώνουν την συγκέντρωση της FSH και της LH³⁹⁹.

Η ενεργίνη A δε φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία της γυναίκας⁴⁰⁰, παρόλο που έχει παρατηρηθεί παροδική άνοδος στην ηλικία της εμμηνόπαυσης⁴⁰¹. Ωστόσο,

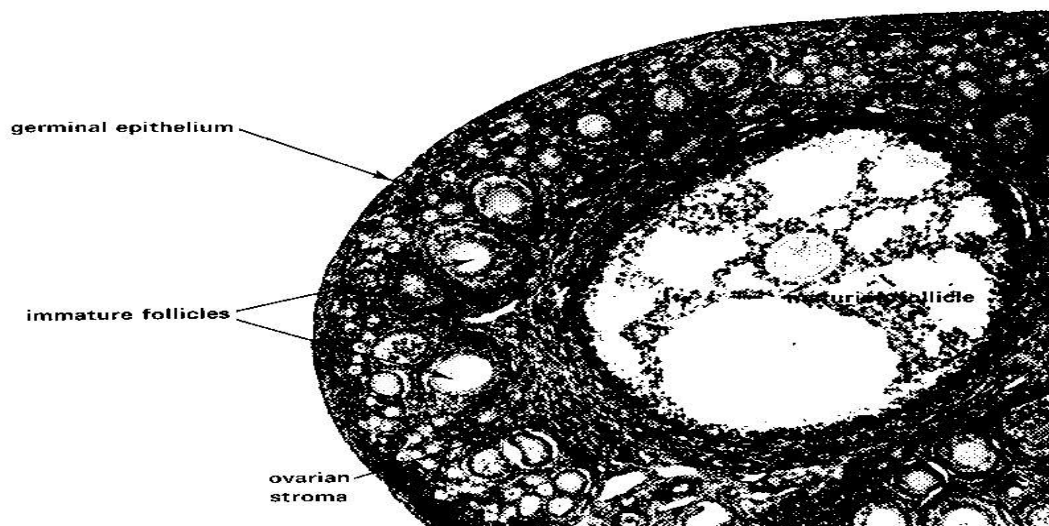
υπάρχει και η άποψη ότι η συγκέντρωση στο αίμα της ενεργίνης A και της FSH αυξάνεται καθώς αυξάνει η ηλικία της γυναίκας⁴⁰². Ούτε μεταξύ ηλικίας και ανασταλίνης B πιστεύεται ότι υπάρχει συσχέτιση⁴⁰³. Με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) δεν φαίνεται να σχετίζεται η θυλακιοστατίνη, αλλά η ενεργίνη A δείχνει αρνητική συσχέτιση με τον BMI στις υγιείς γυναίκες και θετική συσχέτιση στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁴⁰⁴.

Η σχέση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και αντίστασης στην ινσουλίνη, ταυτόχρονα και η σύνδεση με τον διαβήτη τύπου 2 και του διαβήτη της κύησης, οδήγησε στην υπόθεση ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να σχετίζεται με μια «φειδωλή ωοθήκη», δηλαδή περιορίζεται η γονιμότητα σε περιόδους φτωχής διαίτας και οδηγεί σε στειρότητα και τα προβλήματα αυτά εξαλείφονται μόνο με βελτίωση της διατροφής. Παρομοίως, η αντίσταση στην ινσουλίνη από μόνη της μπορεί να είναι ένας μηχανισμός επιβίωσης όταν κατά την ανάπτυξη η διατροφή είναι φτωχή και ο κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2 ή διαβήτη της κύησης είναι εμφανής όταν υπάρχει έντονη αύξηση βάρους. Η θέση VNTR του γονιδίου της ινσουλίνης με τον γονότυπο III/III καθώς και η υπάρχουσα σύνδεση μεταξύ του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και του διαβήτη τύπου 2 και του διαβήτη της κύησης, μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύουν έναν θεωρούμενο «οικονομικό φαινότυπο» ο οποίος αποδίδεται στα μεγαλύτερα βάρη γεννήσεως και επομένως πιθανότητα αυξημένης περιγεννητικής επιβίωσης στη μητρική/εμβρυϊκή φάση σε διατροφικό περιορισμό³⁷⁰.

Το μεγαλύτερο μέγεθος γεννήσεως έχει επίσης συσχετιστεί με κίνδυνο να εμφανιστούν πολυκυστικές ωοθήκες κατά την ενήλικη ζωή από ιστορικές⁴⁰⁵ και πιο σύγχρονες μελέτες⁴⁰⁶. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να προέρχεται από την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και μπορεί να επηρεάζεται τόσο από το μητρικό περιβάλλον όσο και από τον εμβρυϊκό γονότυπο. Το μεγάλο μέγεθος γέννησης σχετίζεται με το γονότυπο INS VNTR III/III και μπορεί να αντανakλά ενδογενή αντίσταση στην ινσουλίνη στο έμβρυο³⁷⁰. Σ' άλλα βρέφη, το μεγάλο μέγεθος κατά τη γέννηση μπορεί να αντανakλά εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία εξαιτίας αυξημένης μεταφοράς γλυκόζης από τον πλακούντα, όπως φαίνεται από τα παιδιά που γεννιούνται από διαβητικές μητέρες. Η έκθεση σε υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, με όποιον από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, μπορεί να προδιαθέσει την ανάπτυξη των πολυκυστικών ωοθηκών.

Παραδόξως, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερπαραγωγή ανδρογόνων από την ωοθήκη και δυσλειτουργία των ωοθηκών έχει επίσης σχετιστεί και με το μικρό

βάρος γέννησης. Αυτή η θεωρία συνδέει το χαμηλό βάρος γέννησης και την μεταγεννητική ραγδαία ανάπτυξη που παρατηρείται όχι μόνο στα κορίτσια που παρουσιάζουν πρόωμη εμμηναρχή (PP)⁴⁰⁷, αλλά και σε μη-επιλεκτικά βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης⁴⁰⁷ και αντιστοιχούν σε συσχέτιση του καλού αναδιπλασιασμού με τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2⁴⁰⁸. Τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ο φαινότυπος PP στα κορίτσια είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένος με το χαμηλό βάρος γέννησης και το γονότυπο INS VNTR του αλληλόμορφου της τάξης I, το οποίο παρότι έχει σχετιστεί με το χαμηλό βάρος γέννησης, υποδηλώνει αυξημένη μεταγεννητική έκκριση ινσουλίνης και εντονότερη αύξηση του βάρους³⁷⁰. Ωστόσο, η αλληλουχία χαμηλό βάρος γέννησης, μεταγεννητική ραγδαία ανάπτυξη, υπερινσουλιναίμία και υπερπαραγωγή ανδρογόνων από την ωθήκη δεν σχετίζεται με μεταλλαγή σε μορφή πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά περισσότερο με μικρές ωοθήκες⁴⁰⁷ και μειωμένο ποσοστιαίο όγκο των αρχέγονων ωοθηλακίων⁴⁰⁹.



Εικόνα κυττάρων ωοθήκης από μικροσκόπιο

3.5.2 Χρόνιο στρες

Τα άτομα με χρόνιο στρες έχουν την προδιάθεση να εκδηλώσουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁷⁸ ή υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, η οποία τελικά να προκαλέσει την εμφάνιση του συνδρόμου⁴¹⁰. Εξάλλου, στις γυναίκες που πάσχουν από PCOS παρατηρείται συχνότερα έντονο ψυχολογικό στρες από ότι στις γυναίκες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο⁴¹¹.

3.5.3 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρονής που παρατηρούνται προέρχονται από την παχυσαρκία, επειδή η μετατροπή των ωοθηκικών και επινεφριδιακών ανδρογόνων σε οιστρόνη γίνεται στο λιπώδη ιστό. Βέβαια, η αύξηση της οιστρονής μπορεί να οφείλεται και στα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων που βρίσκονται σε μερικές γυναίκες, όπως επιβεβαιώνεται από περιπτώσεις γυναικών κανονικού βάρους.

Επιπλέον, όλες οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες συνήθως έχουν χαμηλή συγκέντρωση SHBG, και επομένως αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερης τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος, δηλαδή υπερανδρογοναιμία⁴¹². Τα τελευταία ευρήματα, επίσης, δείχνουν μια αμοιβαία συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης λεπτίνης και ανδρογόνων στα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών⁴¹³. Η έκκριση λεπτίνης είναι ανάλογη με την αύξηση του λιπώδους ιστού. Δηλαδή, η παχυσαρκία οδηγεί σε υπερανδρογοναιμία, η οποία αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου και η οποία μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωση και των άλλων χαρακτηριστικών του συνδρόμου.

3.5.4 Διαταραχές των επινεφριδίων

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να αποτελεί δευτερογενές αποτέλεσμα λόγω της ύπαρξης κάποιων προβλημάτων στα επινεφρίδια. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι οι γυναίκες με σύνδρομο Cushing, συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων και ανδρογόνου-εκκριτικού επινεφριδιακού όγκους τείνουν να έχουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων, έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας και μορφή πολυκυστικών ωοθηκών.

3.5.5 Πολυκυστικές ωοθήκες

Ωστόσο, η παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας στις ωοθήκες, χωρίς να υπάρχουν άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, η οποία παρατηρείται στο 16-25% του γενικού πληθυσμού, αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση του συνδρόμου⁴¹⁴. Το συμπέρασμα αυτό βγήκε από την παρατήρηση ότι στις γυναίκες που είχαν ωοθήκες με πολυκυστική μορφή προκαλείται υπερέκκριση ανδρογόνων όταν

προκληθεί ερέθισμα από τη γοναδοτροπίνη⁴¹⁵ και ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παρούσα και στις γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες χωρίς υπερανδρογοναιμία⁴¹⁶.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

4.1 Ενέργεια

Σε υπέρβαρες ασθενείς με πολυκυστικές ωοθήκες η ελάττωση του βάρους είναι συχνά αποτελεσματική. Μια ελάττωση του λίπους του σώματος θα ελαττώσει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρόνη και έτσι θα βοηθήσει την αποκατάσταση της ωοθυλακιορρηξίας.

Εξαιτίας των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται συχνά στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, η μείωση του βάρους των παχύσαρκων ασθενών θα πρέπει να είναι ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας, δηλαδή η χορήγηση υποθερμιδικής δίαιτα (οποιασδήποτε σύστασης) και η αλλαγή του τρόπου ζωής⁴¹⁷ έχει προταθεί ως η πρώτη θεραπεία που θα πρέπει να εφαρμόζεται στις υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁴¹⁸. Τα αντιανδρογονικά φάρμακα και τα φάρμακα που ρυθμίζουν την ινσουλίνη, θα πρέπει να χορηγούνται μόνο για να εντείνουν τα θετικά αποτελέσματα της απώλειας βάρους. Τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η τυπική δίαιτα δυτικού τύπου, η οποία είναι πλούσια σε λίπος και ραφιναρισμένους υδατάνθρακες και χαμηλή σε φυτικές ίνες, προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγεί σε παχυσαρκία⁴¹⁹. Έρευνες με παχύσαρκες γυναίκες οι οποίες παρουσίαζαν ανωμαλίες στον κύκλο έδειξαν ότι ο κύκλος μπορεί ενδεχομένως να γίνει ομαλός και η γονιμότητα να επιτευχθεί και πάλι μετά από απώλεια βάρους (⁴²⁰, ⁴²¹, ⁴²²). Παραδοσιακά, τα στεροειδή του φύλου και οι θυροειδικές ορμόνες θεωρούνται ότι είναι οι κύριοι ρυθμιστές της συγκέντρωσης της SHGB, αλλά και οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να χρειάζεται να ληφθούν περισσότερο υπόψη.

Σε μια προοπτική έρευνα με 4ετή επανέλεγχο (follow-up), σε υπέρβαρα άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη, μετά από διαιτολογική παρέμβαση και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, ο κίνδυνος για διαβήτη μειώθηκε κατά 58%⁴²³, ενώ η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η μετφορμίνη, μείωσαν τον κίνδυνο κατά 31%⁴²⁴. Σε μια άλλη έρευνα με 16ετή επανέλεγχο η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν κατά 90% μικρότερη, όταν το άτομο ανέκτησε φυσιολογικό βάρος, ακολούθησε δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και χαμηλή σε κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα και σε υπερφόρτωση

υδατανθράκων, ασκούνταν τακτικά, απείχε από το κάπνισμα και κατανάλωνε αλκοόλ με μέτρο⁴²⁵.

Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την σημασία της βραχυπρόθεσμης απώλειας βάρους στην εκδήλωση του συνδρόμου ανεξάρτητα από την σύσταση της υποθερμιδικής δίαιτας που χορηγήθηκε προκειμένου να επιτευχθεί η απώλεια βάρους⁴²⁶. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης, μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της DHEAS, σημαντική μείωση στην ινσουλίνη νηστείας και στον λόγο γλυκόζης/ ινσουλίνης νηστείας και αξιοσημείωτη μείωση στα επίπεδα της λεπτίνης κατά τη νηστεία. Έχειδειχθεί ότι μια βραχυχρόνια θεραπεία των παχύσαρκων ασθενών με PCOS με μια δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων (350-450 kcal ημερησίως) οδηγεί σε διπλάσια αύξηση των επιπέδων της SHBG στον ορό και ταυτόχρονα μείωση της ινσουλίνης στον ορό⁴²⁷. Αυτό έδωσε έναυσμα για μια δεύτερη έρευνα από την ίδια ομάδα προκειμένου να εξεταστεί αν ο μακροχρόνιος ενεργειακός περιορισμός και η μείωση του βάρους μπορεί, όχι μόνο να βελτιώσει τα επίπεδα των ορμονών, αλλά επιπλέον να καθιερώσει την ομαλό καταμήνιο ωορρηκτικό κύκλο και τη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με μικρότερη από 5% απώλεια βάρους υπήρξε όχι μόνο σημαντική βιοχημική βελτίωση, αλλά και κλινική επίσης⁴²⁸. Η αντιστροφή της δυσλειτουργίας των ωοθηκών ήταν αξιοσημείωτη, αφού το 82% των γυναικών της ομάδας είχαν εμφανή βελτίωση στην γονιμότητα⁴²⁹, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις επιτεύχθηκαν και εγκυμοσύνες σε γυναίκες που είχαν στειρότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα⁴³⁰.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η απώλεια βάρους οδηγεί σε αύξηση της γονιμότητας είναι ακόμα αδιευκρίνιστος. Μία θεωρία υποστηρίζει ότι ο ενεργειακός περιορισμός και/ ή η επακόλουθη μείωση της ινσουλίνης στο πλάσμα και/ ή της συγκέντρωσης της λεπτίνης είναι οι αιτίες. Το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας μετριάξει την έκκριση της LH σε διάφορα είδη θηλαστικών, περιλαμβανομένων και του ανθρώπου⁴³¹. Αρκετές ενδοκρινολογικές και μεταβολικές παράμετροι επηρεάζονται από την ενεργειακή πρόσληψη (γλυκόζη, λεπτίνη, ινσουλίνη, στεροειδείς ορμόνες) και οι οποίες είναι γνωστό ότι μετριάζουν την έκκριση της LH (⁴³², ⁴³³, ⁴³⁴, ⁴³⁵). Η μείωση στην οξείδωση της γλυκόζης στο κεντρικό νευρικό σύστημα φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην ρύθμιση της LH μετά από θερμιδικό περιορισμό στα ποντίκια και τα πρόβατα. Επιπλέον, η ενεργειακή στέρηση σχετίζεται με σημαντική μείωση στην παραγωγή λεπτίνης, η οποία στα τρωκτικά παίζει καθοριστικό ρόλο στην αναπαραγωγική διαδικασία. Η λεπτίνη αναμεταδίδει την παρούσα διατροφική κατάσταση στο σύνολο των νευρώνων

της υποθαλαμικής GnRH, η οποία ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροπινών⁴³⁶. Τα ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια λεπτίνης είναι στείρα και υπογοναδοτροπικά⁴³⁷. Έτσι η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης προστατεύει από τον υπογοναδοτροπισμό που προκαλείται από τη λιμοκτονία σε θηλυκούς αρουραίους και αρσενικά ποντίκια (⁴³², ⁴³⁸, ⁴³⁹, ⁴⁴⁰), επειδή προκαλεί το ερέθισμα για τη παλμική έκκριση της GnRH⁴⁴¹, ⁴⁴². Ακόμα, ο θερμιδικός περιορισμός αυξάνει την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της οιστραδιόλης στην παλμό έκκρισης της GnRH και LH⁴⁴³, ⁴³⁴, πιθανόν αλλάζοντας την αποκριτική ικανότητα του υποθαλάμου στα οιστρογόνα⁴⁴⁴. Ακολούθως, η υπερινσουλιναμία στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να αποσυντονίζει την έκκριση της LH⁴³³. Γι' αυτό η μείωση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης που προκαλείται από την απώλεια βάρους αποτελεί έναν επιπλέον πιθανό μηχανισμό για τη αλλαγή στην έκκριση της LH στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών όταν χάνουν βάρος (⁴⁴⁵, ⁴⁴⁶).

Ωστόσο, στην έρευνα των Van Dam et al⁴⁴⁷, ο 7ήμερος θερμιδικός περιορισμός προκάλεσε αύξηση στην ημερήσια βασική και ολική έκκριση της LH σε παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Το γεγονός αυτό μπορεί να δείχνει ότι υπάρχει διαφοροποίηση ως προς την απόκριση της γοναδοτροπίνης στο αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Για παράδειγμα ο 5ήμερος θερμιδικός περιορισμός προκάλεσε σημαντική εξασθένηση στην συχνότητα των παλμών και του εύρους της έκκρισης της LH σε φυσιολογικές γυναίκες που μελετήθηκαν στην αρχή και στο τέλος της ωοθυλακιωρρηκτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου⁴⁴⁸, ⁴⁴⁹ καθώς και σε άλλα είδη θηλαστικών⁴³¹. Επίσης, αύξηση στην LH δεν παρατηρήθηκε σε παχύσαρκες γυναίκες που δεν έπασχαν από το σύνδρομο (⁴⁵⁰, ⁴⁵¹, ⁴⁵²). Η αύξηση στην έκκριση της LH που παρατηρήθηκε στην έρευνα των Van Dam et al⁴⁴⁷, μπορεί να μην οφείλεται στην παχυσαρκία, αλλά να είναι κάποιο χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Στην ίδια έρευνα⁴⁴⁷ παρατηρήθηκε μείωση στη συγκέντρωση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και στα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη συγκέντρωση της οιστρονής, της οιστραδιόλης, της SHBG και της ανδροστενεδιόνης.

Αλλά ακόμα και στην περίπτωση που η απώλεια βάρους από μόνη της δεν αυξήσει τη συχνότητα της ωοθυλακιωρρηξίας, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα η ασθενής να ανταποκριθεί στη φαρμακευτική αγωγή. Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) έχειδειχθεί ότι σχετίζεται με περιορισμένη ωορρηξία μετά από χορήγηση φαρμάκων που προάγουν την ωορρηξία όπως είναι η κιτρική κλομιφένη⁴⁵³ και οι γοναδοτροπίνες⁴⁵⁴, καθώς και μειωμένη δράση των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης,

όπως είναι η μετορμίνη⁴¹⁸ και η τρογλιταζόνη⁴⁵⁵. Επιπλέον, η μείωση της λεπτίνης μετά από απώλεια βάρους ευνοεί την προαγωγή της ωορρηξίας με κιτρική κλομιφένη⁴⁵⁶.

Γενικά, τα πλεονεκτήματα της απώλειας βάρους κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι πολλά και σημαντικά. Όμως, αν δεν διατηρηθεί η απώλεια βάρους, οι εκδηλώσεις του συνδρόμου και οι σχετικοί με το PCOS κίνδυνοι για νοσηρότητα και θνησιμότητα από άλλες ασθένειες, θα επανέλθουν. Συνεπώς, μια απώλεια βάρους η οποία δεν θα διατηρηθεί, δεν έχει κανένα νόημα. Για να επιτευχθεί η διατήρηση των κιλών που χάθηκαν, οι ασθενείς δε θα πρέπει να ακολουθούν μια δίαιτα για κάποιο χρονικό διάστημα, αλλά να έρθουν σε επαφή με ειδικούς επαγγελματίες, οι οποίοι να τις βοηθήσουν να αλλάξουν διατροφικές συνήθειες και τρόπο ζωής⁴⁵⁷.

Βέβαια, ούτε το χαμηλό σωματικό βάρος είναι επιθυμητό. Ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο με την παχυσαρκία. Επομένως, οι ελλειποβαρείς ασθενείς με PCOS, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αυξήσουν το σωματικό βάρος τους μέχρι το κατώτατο φυσιολογικό όριο, όπως ορίζεται από τον δείκτη μάζας σώματος¹⁵⁰.

Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη σύσταση της δίαιτας για την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα (⁴⁵⁸, ¹⁸⁶, ⁴⁵⁹, ⁴⁶⁰), ωστόσο πολύ λίγες από αυτές κατόρθωσαν να αποδείξουν διαφορετικά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μεταβάλλοντας τη σύσταση της υποθερμικής δίαιτας⁴⁶¹.

4.2 Πρωτεΐνες

Πρόσφατα, ο Longcope et al ανέλυσαν δεδομένα από μια μεγάλη διατμηματική έρευνα από του Χρονική Έρευνα των Αντρών της Μασαχουσέτης. Αφού ελέγχθηκαν για πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης παρουσιάζει μια καθαρά αρνητική σχέση με την SHBG⁴⁶². Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η πρόσληψη της πρωτεΐνης εμποδίζει την έκκριση της ινσουλίνης, και η ινσουλίνη σε αντάλλαγμα φαίνεται ότι εμποδίζει την ηπατική παραγωγή της SHBG. Ωστόσο, η διατροφική πρόσληψη υδατανθράκων, που αποτελεί το ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης, δεν έδειξε σημαντική σχέση με την SHBG. Επίσης, υπάρχει περίπτωση η σχέση της πρωτεΐνης με τα επίπεδα της SHBG να περιλαμβάνει περισσότερους από έναν μηχανισμούς επίδρασης στην ινσουλίνη.

Παλιότερα υποστηριζόταν από τα ερευνητικά αποτελέσματα ότι οι δίαιτες που περιλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνών και λίπους οδηγούν σε μικρότερη έκκριση

ινσουλίνης από αυτήν που παρατηρείται όταν ακολουθείται μια συνηθισμένη διαίτα⁴⁶³, καθώς και ότι σε ήπιο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χωρίς αγγειοπάθεια, η υπερλευκωματούχος διαίτα (50%) βελτιώνει σημαντικά την ανοχή στη γλυκόζη και την ινσουλίνη όπως φαίνεται από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης⁴⁶⁴. Όμως, μια διατροφή τόσο υψηλή σε πρωτεΐνη ενέχει κινδύνους για προβλήματα στη νεφρική λειτουργία⁴⁶⁵ και για δυσλιπιδαιμία, αφού τα τρόφιμα που παρέχουν μεγάλα ποσά πρωτεΐνης περιέχουν και πολύ κορεσμένο λίπος⁴⁶⁶. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και σε παχύσαρκα, υπερινσουλιναιμικά άτομα⁴⁵⁸, ενώ μια πρόσφατη καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη έρευνα έδειξε ότι ενώ οι υποθερμιδικές δίαιτες με υψηλό ποσοστό πρωτεΐνης οδηγούν σε μεγαλύτερη αρχική απώλεια βάρους (το πρώτο 6μηνο), δεν παρατηρείται το ίδιο πλεονέκτημα αν εφαρμοστούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (12 μήνες)⁴⁶⁷.

Ωστόσο, στην έρευνα των Stamets et al το 2004, δεν παρατηρήθηκε κανένα πλεονέκτημα της χορήγησης διαίτας υψηλής σε πρωτεΐνη¹⁸⁶, εκτός από το μέγεθος του κύκλου που ήταν μικρότερο στις γυναίκες που ακολούθησαν διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη (30% πρωτεΐνη, 40% υδατάνθρακες, 30% λίπος) σε σχέση με τις γυναίκες που ακολούθησαν διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακες (15% πρωτεΐνη, 55% υδατάνθρακες, 30% λίπος). Συγκεκριμένα, η απώλεια βάρους δεν παρουσίασε διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που ακολούθησαν διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη και σε αυτές που ακολούθησαν διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακες, αλλά ούτε παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στις βιοχημικές και ορμονικές παραμέτρους του συνδρόμου, ούτε στα λιπίδια, στις λιποπρωτεΐνες, στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στις τιμές γλυκόζης, ινσουλίνης και λεπτίνης και στον ενεργειακό μεταβολισμό. Όμως, αξίζει να αναφέρουμε ότι παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης στην περιφέρεια μέσης στην ομάδα που κατανάλωσε υψηλή σε πρωτεΐνη διαίτα και μία τάση μείωσης της τριχοφυΐας στην ομάδα που κατανάλωνε διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακες, αν και καμία από τις τάσεις αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, και οι Moran et al το 2003 έκαναν μια τυχαιοποιημένη έρευνα μεγαλύτερης διάρκειας (12 εβδομάδες) σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, δηλαδή δεν παρατήρησαν διαφορά στην απώλεια βάρους μετά από χορήγηση διαφορετικής σύστασης υποθερμιδικών διαιτών (χαμηλή σε πρωτεΐνη διαίτα: 11% πρωτεΐνη, 14% λίπος και 76% υδατάνθρακες vs. υψηλή σε πρωτεΐνη διαίτα: 31% πρωτεΐνη, 14% λίπος και 55% υδατάνθρακες).⁴⁶¹

4.3 Υδατάνθρακες

Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες και σύνθετους υδατάνθρακες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για χρόνιες παθήσεις^{468, 469}.

Από τη στιγμή που η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η σημαντικότερη μεταβολική παράμετρος του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, θεωρείται ότι η πρωταρχική διαιτολογική προσέγγιση των ασθενών με το σύνδρομο θα πρέπει να γίνει με σκοπό τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη⁴⁷⁰, δηλαδή να εφαρμοστούν οι διαιτητικές συστάσεις που ισχύουν για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁴⁵⁵. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, η οποία περιλαμβάνει τη δίαιτα και τη σωματική άσκηση, βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη στα άτομα που βρίσκονται στην ομάδα κινδύνου, και μάλιστα η προσέγγιση αυτή πλεονεκτεί έναντι της χορήγησης μετφορμίνης μόνο⁴⁷¹. Οι δίαιτες που περιλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό υδατανθράκων οδηγούν σε μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης⁴⁶³. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη επίσης φάνηκε ότι επηρεάζεται από τροποποίησης στη δίαιτα, κυρίως από μια δίαιτα χαμηλή σε σάκχαρα. Επειδή τα ελεύθερα λιπαρά οξέα της κυκλοφορίας επηρεάζουν την ευαισθησία της ινσουλίνης στους μύες και τον λιπώδη ιστό, η ευαισθησία του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη φαίνεται ότι καθορίζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁴⁷². Δηλαδή, συμβαίνουν μεταβολικές αλλαγές με την αύξηση της σπλαχνικής παχυσαρκίας, όπως υπερινσουλιναιμία και μείωση της HDL χοληστερόλη στο πλάσμα κατά τη νηστεία. Αυτές οι μεταβολικές αθηρογενετικές αλλαγές που σχετίζονται με την κοιλιακή παχυσαρκία θεωρείται ότι προέρχονται από τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα που φτάνουν στο συκώτι λόγω της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη των σπλαχνικών λιποκυττάρων⁴⁷³. Αυτή η αλληλουχία των αποτελεσμάτων υποθέτει ότι ο οργανισμός χρειάζεται να μειώσει την οξειδωση της γλυκόζης και την ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης ενώ να αυξάνεται η ηπατική παραγωγή της γλυκόζης.

Η διατροφική πρόσληψη υδατανθράκων, το ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης, δεν έδειξε σημαντική σχέση με την SHBG.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, εξαιτίας της ανεπάρκειας της D-κυρο-ινοσιτόλης. Η D-κυρο-ινοσιτόλη είναι συστατικό των φωσφογλυκανών και έχει αποδειχθεί ότι διαμεσολαβεί για τη δράση της ινσουλίνης. Η ποσότητα της D-κυρο-ινοσιτόλης στο μυ είναι λιγότερη στα άτομα που έχουν διαβήτη τύπου 2 απ' ό,τι σε φυσιολογικά άτομα⁴⁷⁴.

Μια έρευνα στην “The New England Journal of Medicine” από τους Nestler et al έδειξε ότι 1200 mg D-κυρο-ινοσιτόλης καθημερινά έχουν πολλαπλά ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών⁴⁷⁵. Η ινοσιτόλη, όχι μόνο αυξάνει τη δράση της ινσουλίνης, αλλά το 86% των ασθενών είχαν ωοθηλακιορρηξία κατά τη θεραπεία με D-κυρο-ινοσιτόλη, σε σύγκριση με μόλις 27% της ομάδας ελέγχου. Τα επίπεδα των ανδρογόνων του ορρού επίσης μειώθηκαν στην ομάδα που ακολουθούσε τη θεραπεία, γεγονός που οφείλεται στη μείωση της παραγωγής ανδρογόνων από τις ωοθήκες, όπως φάνηκε από την μειωμένη απάντηση της 17-άλφα-υδροξύ-προγεστερόνης στο **leuprolide**. Επιπλέον, οι γυναίκες της ομάδας που ακολουθούσε τη θεραπεία παρουσίασε μειώσεις και στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση και στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.

4.4 Λίπος

Έρευνες έχουν σχεδιαστεί για να μελετήσουν το θερμιδικό περιεχόμενο και το ρόλο του λίπους στη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης και της απώλειας βάρους. Αρκετές προτείνουν ότι μια διατροφή πλούσια σε λίπος αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε μικρότερη κατανάλωση τροφής και να επιτυγχάνεται ευκολότερα η απώλεια βάρους⁴⁷⁶. Μια έρευνα επιτελέστηκε για να αξιολογήσει την θερμιδική κατανάλωση σε γυναίκες που η κάθε μία κατανάλωνε μια διαδοχική σειρά τριών διαιτών των 2 εβδομάδων, μιας χαμηλού, μιας μέτριου και μιας υψηλού περιεχομένου σε λίπος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αλλάζοντας τον τύπο του φαγητού που καταναλώνεται, και κυρίως του λίπους, ακόμη και με περιορισμό στις ποσότητες, μπορεί να επιτευχθεί γρήγορη απώλεια βάρους τόσο σε παχύσαρκες όσο και σε μη παχύσαρκες γυναίκες όταν ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε λίπος⁴⁷⁷.

Από κάποιες έρευνες έχει φανεί ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη λίπους, είτε αυτή είναι βραχυχρόνια είτε μακροχρόνια, προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης της σφαιρίνης στην οποία δεσμεύονται οι στεροειδικές ορμόνες του φύλου, της SHBG²⁵⁵. Ο μηχανισμός με τον οποίο η υψηλή πρόσληψη λίπους προκαλεί τη μείωση στην κυκλοφορούσα SHBG είναι ακόμα αδιευκρίνιστος, αν και έχει προταθεί ότι η έκκριση της ινσουλίνης, η οποία σταδιακά αυξάνει μετά από τέτοιες διατροφικές συνήθειες, ευθύνεται για αυτή την κλινική εκδήλωση⁴⁷⁸. Η μειωμένη βασική συγκέντρωση της SHBG αποτελεί γεγονός στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, με πιο έντονη αυτή τη μείωση να παρατηρείται στις παχύσαρκες πάσχουσες από το σύνδρομο²⁵⁵.

Η ποιότητα της διατροφής και ειδικά του διατροφικού λίπους φαίνεται να είναι σημαντικό συστατικό για τη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Τα παραγόμενα λιπαρά οξέα από το διατροφικό λίπος, όχι μόνο επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του ορμονικού σήματος τροποποιώντας την σύσταση της μεμβράνης σε λιπίδια, αλλά τα λιπαρά οξέα μπορεί να επηρεάσουν και άμεσα την αποτελεσματικότητα των μορίων που κατευθύνουν την έκφραση των γονιδίων. Φαίνεται ότι αυτή η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων από το διατροφικό λίπος έχει την μεγαλύτερη επίδραση στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. 107 έλαια ψαριών, τα οποία περιέχουν τα απαραίτητα λιπαρά οξέα εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA, C20:5n-3) και δοκοσαχεξανοϊκό οξύ (DHA, C22:6n-3), ανήκουν σε μια μεγαλύτερη κατηγορία λιπιδίων που ονομάζονται πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs). Συγκρινόμενα με τους άλλους τύπους λιπιδίων, τα πολυακόρεστα χρησιμοποιούνται πιο εύκολα για παραγωγή ενέργειας και εντείνουν το ρυθμό απόθεσης γλυκογόνου, το οποίο επιτρέπει στον σκελετικό μυ να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης, ακόμα και σε καταστάσεις κατά τις οποίες επιτελείται οξείδωση του λίπους. Οι ίδιες έρευνες βρήκαν, επίσης, ότι η κατανάλωση ελαίων από ψάρια μειώνει το μέγεθος και τον αριθμό των σταγονιδίων λίπους, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁴⁷⁹. Πιο συγκεκριμένα, τα έλαια των ψαριών αυξάνουν τη θερμογένεση, μειώνουν την εναπόθεση σωματικού λίπους και βελτιώνουν την κάθαρση της γλυκόζης⁴⁸⁰. Κλινικές έρευνες έδειξαν ότι μια δόση της τάξεως των 4 γρ./ ημέρα είναι επαρκής να ρυθμίσει την μεταπορροφητική λιπιδαιμία⁴⁸¹.

4.5 Φυτικές Ίνες

Πρόσφατα, ο Longcope et al ανέλυσαν δεδομένα από μια μεγάλη διατμηματική έρευνα από του Χρονική Έρευνα των Αντρών της Μασαχουσέτης. Αφού ελέγχθηκαν για πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η πρόσληψη φυτικών ινών είναι θετικά συσχετισμένη με την συγκέντρωση της SHBG στον ορό⁴⁸².

Τα πλεονεκτήματα των φυτικών ινών για την υγεία μειώνοντας τον κίνδυνο για χρόνιες ασθένειες είναι καλά καθιερωμένα⁴⁸³. Αρκετά χαρακτηριστικά των φυτικών ινών έχουν καθιερωθεί, όπως ότι αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων, περιορίζουν την ενεργειακή πρόσληψη, επιβραδύνουν την κένωση του στομάχου και αραιώνουν τα συστατικά των ούρων⁴⁸⁴. Οι φυτικές ίνες, επίσης, έχουν την ικανότητα να δεσμεύσουν και να μειώσουν τα οργανικά παράγωγα, έτσι ώστε να μειώσουν την αλληλεπίδραση των πιθανών καρκινογόνων παραγόντων μέσα στον εντερικό βλεννογόνο. Πολλά στοιχεία

επιβεβαιώνουν ότι οι διαιτητικές ίνες μπορεί να παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της ινσουλίνης στην κυκλοφορία. Οι φυτικές ίνες μειώνουν την έκκριση της ινσουλίνης μειώνοντας τον ρυθμό απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών μετά το γεύμα⁴⁸⁵. Οι έρευνες δείχνουν ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται⁴⁸⁶ και το σωματικό βάρος μειώνεται στα άτομα που ακολουθούν διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες⁴⁸⁷. Μια πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε στο “Journal of the American medical Association (JAMA)” επιβεβαίωσε ότι η κατανάλωση φυτικών ινών προμηνύει φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, αύξηση βάρους και άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, πιο επικίνδυνα απ’ ότι η κατανάλωση κορεσμένου λίπους⁴⁸⁸.

4.6 Χρώμιο

Το χρώμιο είναι ένα από τα πιο ευρέως μελετημένα θρεπτικά συστατικά όσον αφορά τις επιδράσεις του στη θεραπεία των ανωμαλιών που σχετίζονται με τη γλυκόζη και την ινσουλίνη. Ενώ η έρευνα δείχνει μια ξεκάθαρη σύνδεση μεταξύ του χρωμίου και του μεταβολισμού της γλυκόζης, είναι λίγο ασαφή τα στοιχεία για τις επιδράσεις του σε καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη. Το πικολινικό χρώμιο είναι η μορφή του χρωμίου που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μια έρευνα από του Aderson et al σε μη διαβητικά άτομα με μέτρια υπεργλυκαιμία μετά από τη φόρτωση γλυκόζης, η δόση των 200 mcg πικολινικού χρωμίου προκάλεσε βελτίωση στην ανοχή γλυκόζης και στα κυκλοφορούντα επίπεδα της ινσουλίνης. Αυτές οι αλλαγές αποδόθηκαν σε αυξημένη ιστική ευαισθησία στην ινσουλίνη⁴⁸⁹. Επιπλέον έρευνες από τους Anderson et al διερεύνησαν τη χρησιμότητα του πικολινικού χρωμίου ως τη μοναδική θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς δέχτηκαν οδηγίες για να ακολουθούν την κανονική τους διαίτα και τις συνήθειες τους κατά την περίοδο της θεραπείας. Τα άτομα κατατάχθηκαν σε μία από τις τρεις θεραπευτικές ομάδες: ομάδα ελέγχου, 100 mcg πικολινικού χρωμίου 2 φορές τη μέρα, 500 mcg πικολινικού χρωμίου 2 φορές τη μέρα. Τα επίπεδα της γλυκόζης, μειώθηκαν σημαντικά και στην κατάσταση νηστείας και 2 ώρες μετα-απορροφητικά και στις δύο ομάδες που ακολουθούσαν θεραπεία με χρώμιο, υποδεικνύοντας μια βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη με συμπληρώματα χρωμίου⁴⁹⁰.

4.7 Αλκοόλ

Οι Crodstein et al ανέφεραν μειωμένη γονιμότητα και αυξημένο κίνδυνο αποβολών στις γυναίκες που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ⁴⁹¹. Ωστόσο, η

επίδραση της μικρής κατανάλωσης αλκοόλ είναι αμφιλεγόμενη. Παρόλο που παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα όταν γινόταν χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ, της τάξης των 5 ποτών την εβδομάδα⁴⁹², οι Olsen et al ισχυρίζονται ότι σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της μειωμένης γονιμότητας υπάρχει μόνο σε υψηλά επίπεδα κατανάλωσης⁴⁹³.

Η σχέση του αλκοόλ με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, ερευνήθηκε πρόσφατα και σε συνάρτηση με την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Οι Flanagan et al βρήκαν ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετίζεται θετικά με την πρόσληψη αλκοόλ⁴⁹⁴. Η θετική επίδραση της χαμηλής έως μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ παρατηρήθηκε επίσης και από τους Kiechl et al⁴⁹⁵ οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ για 5 χρόνια οδήγησε σε αλλαγές στους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως στη HDL-χοληστερόλη, στην αρτηριακή πίεση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη πρέπει να είναι ο διαμεσολαβητικός παράγοντας για τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και των παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σε γενικές γραμμές η πρόσληψη αλκοόλ θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή όταν η γυναίκα επιθυμεί να συλλάβει ή είναι έγκυος⁴⁹⁶. Ωστόσο οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ενδεχομένως να αποτελούν την πληθυσμιακή ομάδα στην οποία η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ είναι ευεργετική.

4.8 Καφεΐνη

Η επίδραση της καφεΐνης στη γονιμότητα είναι ακόμα αδιευκρίνιστη. Κάποιες έρευνες υποστηρίζουν την άποψη ότι η καφεΐνη δεν παίζει κανένα ρόλο στην εγκυμοσύνη και στην γονιμότητα (⁴⁹⁷, ⁴⁹⁸), ενώ από άλλες φαίνεται ότι η κατανάλωση πάνω από 300 mg⁴⁹⁹ ή 500 mg⁵⁰⁰ την ημέρα καφεΐνης σχετίζεται με καθυστέρηση στη σύλληψη και την γονιμότητα. Ωστόσο, είναι συγκεκριμένη και η σχέση της καφεΐνης με το κάπνισμα⁴⁹⁹, το οποίο συνήθως αποτελεί συνήθεια των ατόμων που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης, επομένως μπορεί η αρνητική επίδραση της καφεΐνης που πιστοποιήθηκε από κάποιες έρευνες να οφείλεται στο ότι τα άτομα αυτά κάπνιζαν.

4.9 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι η σημαντικότερη αιτία για τις διαταραχές της αναπαραγωγής στις γυναίκες, όπως ο χρόνος της εγκυμοσύνης, η πρόωρη γέννα και το χαμηλό βάρος γέννησης του εμβρύου⁵⁰¹. Φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό, (περίπου το 50%) των

γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών καπνίζουν⁴⁹⁶. Το κάπνισμα καλύπτει αρκετές ψυχολογικές ανάγκες των γυναικών με PCOS, οι οποίες σχετίζονται με την ανάγκη για απώλεια βάρους, την αυτοεκτίμηση, την ανακούφιση και τον έλεγχο. Ωστόσο, οι μακροχρόνιες συνέπειες του καπνίσματος τελικά είναι πιο σημαντικές από τα κίνητρα που οδήγησαν στην υιοθέτηση αυτής της συνήθειας. Η διακοπή του καπνίσματος είναι, λοιπόν, σημαντική για την υγεία όλων των γυναικών, παρότι είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί εξαιτίας των πολύπλοκων και ισχυρών αιτιών του καπνίσματος.

4.10 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα μπορεί να είναι ένας σημαντικός βοηθητικός παράγοντας στην πρόληψη και τη θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη, άμεσα επιδρώντας στο μυϊκό μεταβολισμό και έμμεσα συμβάλλοντας στην απώλεια βάρους⁵⁰². Στο πλαίσιο της συνολικής ομοιοστάσης της γλυκόζης, ακόμα και η μικρής διάρκειας άσκηση μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις τιμές της ολικής διαθεσιμότητας της γλυκόζης στο σώμα⁵⁰³ και να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη του σκελετικού μυ για την πρόσληψη της γλυκόζης⁵⁰⁴. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να διαρκέσουν για αρκετές ώρες μετά την ολοκλήρωση της άσκησης. Κατά τις καταστάσεις που ερεθίζεται η έκκριση της ινσουλίνης, η οξείδωση των λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες καταπιέζεται φυσιολογικά, ενώ η μερική καταπίεση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία⁵⁰⁵. Μια προοπτική κλινική έρευνα αποκάλυψε ότι η μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων είναι ένας μεταβολικός παράγοντας κινδύνου για την αύξηση του βάρους και ότι η ενζυμική δραστηριότητα που αναφέρεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων μέσα στους σκελετικούς μύες, μπορεί να συμβάλει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων⁵⁰⁶, ⁵⁰⁷. Ωστόσο, μετά την απώλεια βάρους, οι σκελετικοί μύες σε άτομα που ήταν παχύσαρκα μπορεί να συνεχίσουν να είναι ανεπαρκείς στην οξείδωση του λίπους. Η μειωμένη δραστηριότητα των οξειδωτικών ενζύμων στο σκελετικό μυ βρέθηκε στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη⁵⁰⁸. Η βελτίωση στην απόκριση της ινσουλίνης μπορεί να κρατήσουν μέχρι και 2 εβδομάδες στα άτομα που γυμνάζονταν τακτικά. Αυτό δείχνει ξεκάθαρα ότι απαιτείται συστηματική φυσική δραστηριότητα προκειμένου να έχουμε ένα διαρκές αποτέλεσμα στην απόκριση της ινσουλίνης.

Σε μια παρατηρητική μελέτη σε έφηβες γυναίκες με PCOS, οι van Hoof et al βρήκαν μια σημαντική μείωση στη συχνότητα της αυτό-παρατηρημένης ακμής,

δυσμηνόρροιας και ανωμαλιών του καταμήνιου κύκλου σε αυτές που έκαναν περισσότερες από 8 ώρες αθλητική δραστηριότητα την εβδομάδα²⁶¹. Παρόλο που λίγες μελέτες έχουν αναφέρει τη σχέση μεταξύ PCOS και άσκησης, η συσχέτιση είναι ξεκάθαρη όσον αφορά τα αποτελέσματα της άσκησης στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Είναι πολύ σημαντικό να τονίσει κανείς ότι τα θετικά αποτελέσματα της άσκησης μπορεί να μην αντικατοπτρίζονται από αλλαγές στο σωματικό βάρος ή στην εμφάνιση του σώματος, αλλά ακόμα και η ήπια σωματική άσκηση είναι ευεργετική. Αυτό είναι πολύ σημαντικό να υπογραμμίζεται στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών όταν αρχίζουν να γυμνάζονται, γιατί αρκετά άτομα θεωρούν ότι η επιτυχία της άσκησης καθορίζεται από την αλλαγή στην εικόνα του σώματος και μπορεί να αποθαρρυνθούν όταν οι αλλαγές δεν είναι εμφανείς⁴⁹⁶. Είναι, λοιπόν, απαραίτητο να γίνεται εμφανές ότι σημαντικά πλεονεκτήματα μπορούν να αποκομθούν ακόμα και από μικρή αύξηση στην ενεργειακή δαπάνη ή μείωση του σωματικού βάρους⁵⁰⁹. Πάντως, σίγουρα η σωματική δραστηριότητα πρέπει να αποτελέσει ρουτίνα και αναπόσπαστη ενασχόληση των γυναικών με PCOS για την επίτευξη μακροχρόνιας καλής υγείας.

4.11 Διαταραχές πρόσληψης τροφής

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής και διαταραγμένη εικόνα σώματος συνήθως ξεκινούν κατά την εφηβεία και συνεχίζουν κατά την ενηλικίωση. Αυτές περιλαμβάνουν συνήθως τη νευρογενή ανορεξία, την νευρογενή βουλιμία και τα συχνά επεισόδια υπερφαγίας. Η νευρογενής βουλιμία διαγιγνώσκεται όταν το άτομο περιγράφει ότι έχει συχνά επεισόδια κατά τα οποία καταναλώνει μεγάλη ποσότητα τροφής τα οποία ακολουθούνται από συμπεριφορές κάθαρσης με σκοπό να αποτραπεί η αύξηση του βάρους όπως αυτοπροκαλούμενη έμεση, κατάχρηση καθαρτικών και διουρητικών, νηστεία, υπερβολικά έντονη άσκηση⁵¹⁰. Τα επεισόδια υπερφαγίας διαφέρουν από τη νευρογενή βουλιμία μόνο στην απουσία των εξιλεωτικών συμπεριφορών⁵¹¹. Επειδή οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συχνά ακούν από το γιατρό τους ότι είναι ανάγκη να χάσουν βάρος, είναι σημαντικό να ενθαρρύνονται ασφαλείς διατροφικές πρακτικές. Το PCOS έχει συσχετιστεί με μεγάλη συχνότητα διαταραχών πρόσληψης τροφής, περιλαμβανομένων των επεισοδίων υπερφαγίας και της ψυχαναγκαστικής νηστείας (⁵¹², ⁵¹³, ⁵¹⁴, ⁵¹⁵, ⁵¹⁶). Στην έρευνα που διεξήχθη από τους Michelmores et al⁵¹⁷ προέκυψε ότι οι κοπέλες που είχαν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ανέφεραν πιο συχνά επεισόδια υπερφαγίας, ακολουθούσαν συχνότερα δίαιτες αδυνατίσματος και είχαν

συχνότερα συμπτωματολογία για διαταραχές πρόσληψης τροφής απ' ό,τι οι συνομήλικές τους που δεν έπασχαν από το σύνδρομο, αλλά οι διαφορές δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Ενώ είναι αρκετές οι έρευνες που υποστηρίζουν την άποψη ότι η συχνότητα των διαταραχών πρόσληψης τροφής ανάμεσα στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν διαφέρει από τη συχνότητα τους στο γενικό πληθυσμό (⁵¹⁸, ⁵¹⁹, ⁵²⁰). Πάντως, σε περίπτωση που συντρέχει κάποια διαταραχή πρόσληψης τροφής, οι μεγάλες διακυμάνσεις στην ενεργειακή πρόσληψη μπορεί να συμβάλουν σε έντονη αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, και επίσης έχουν συσχετιστεί με καταστάσεις θυρεοειδούς, κυρίως με υποθυρεοειδισμό. Όλες οι γυναίκες με PCOS πρέπει να αξιολογούνται για διαταραχές πρόσληψης τροφής, κυρίως στον πληθυσμό των εφήβων.

4.12 Φυτοοιστρογόνα

Ο λιναρόσπορος είναι μία από τις πιο σημαντικές πηγές φυτικών λιγνινών και μίας από τις κυριότερες τάξεις συνθετικών οιστρογόνων, που ονομάζονται φυτοοιστρογόνα⁵²¹. Τα φυτοοιστρογόνα αντιπροσωπεύουν αντιπροσωπεύουν μια ομάδα των φυτικών συστατικών που έχουν τόσο οιστρογονικές όσο και αντι-οιστρογινικές ιδιότητες. Ο λιναρόσπορος και οι συνδετές του που απομονώνονται απ' αυτόν φαίνεται ότι έχουν πολυάριθμα αποτελέσματα για τη χημειοπροστασία τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Πολλές απ' αυτές τις χημειοπροστατευτικές ιδιότητες μπορεί να διαμεσολαβούν με την επιρροή τους στην ενδογενή παραγωγή, το μεταβολισμό και τη βιολογική δράση των ορμονών του φύλου. Η κατανάλωση λιναρόσπορου και των μεμεμονωμένων συνδετών του, φαίνεται ότι ερεθίζει την σύνθεση SHBG⁵²², και επιπλέον μειώνει την ανάπτυξη⁵²³ και το σχηματισμό⁵²⁴ μαστικού όγκου. Οι αλλαγές στην συγκέντρωση όλων των ορμονών καταλήγουν σε σχετικά μικρές αλλαγές στο μέγεθος του κλάσματος των ελεύθερων ορμονών, ενώ οι αλλαγές στη συγκέντρωση της SHBG οδηγούν σε σχετικά μεγάλες αλλαγές στα ποσά των ελεύθερων και δεσμευμένων ορμονών. Τόσο οι συνδετές του όσο και οι ισοφλαβόνες που περιέχει, έχει φανεί ότι ερεθίζουν τη σύνθεση της SHBG από τα ηπατικά καρκινικά κύτταρα σε καλλιέργεια⁵²⁵. Αυτό είναι συμβατό με μια παρατηρητική έρευνα σε 34 γυναίκες, των οποίων η συγκέντρωση των συνδετών του στη μήτρα ήταν σημαντικά και άμεσα σχετιζόμενη με τη συγκέντρωση της SHBG και αντίστροφα σχετιζόμενη με την αναλογία και τη συγκέντρωση της ελεύθερης οιστραδιόλης⁵²⁶. Παρόλο που η σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτοοιστρογόνων, κυρίως από το λιναρόσπορο, και των αυξήσεων στη συγκέντρωση της SHBG είναι ακόμα κάπως

αμφισβητούμενη, δείχνει ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα φυτοοιστρογόνα να αποτελούν έναν τρόπο για να μειώνεται η συγκέντρωση των ελεύθερων οιστρογόνων⁵²⁵.

4.13 Διαιτολιγκές συστάσεις

Οι πρόσφατες διαιτολογικές συστάσεις για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών προτείνουν μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος (περίπου το 30% της προσλαμβανόμενης ενέργειας), με περιορισμένη την πρόσληψη του κορεσμένου λίπους (περίπου το 10% της προσλαμβανόμενης ενέργειας) και υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων (περίπου 55% της συνολικής ενέργειας) και την αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών (δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά) για τη μείωση της σχετιζόμενης με το σύνδρομο νοσηρότητας και θνητότητας καθώς και για τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη⁵²⁷.

Εναλλακτικές θεωρίες προτείνουν αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης εις βάρος των υδατανθράκων οι οποίες ολοένα και κερδίζουν έδαφος για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Έχει προταθεί ότι οι δίαιτες με αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών οδηγούν σε αυξημένη απώλεια βάρους λόγω της ικανότητας των πρωτεϊνών να προκαλούν μεγαλύτερο αίσθημα κορεσμού σε σχέση με τους υδατάνθρακες και το λίπος⁵²⁸ και να βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη επειδή διατηρείται η άπαχη μάζα σώματος⁵²⁹. Ωστόσο, αυτά τα διαιτολόγια δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς πως λειτουργούν στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση προτού χορηγηθούν.

4.14 Σχεδιασμός διαιτολογίου

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν και τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, συντάσσονται οι παρακάτω διατροφικές συστάσεις που θα πρέπει να εφαρμόζονται για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Καταρχήν, πρωταρχικός στόχος είναι η ανάκτηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, δηλαδή η απώλεια αν η ασθενής είναι υπέρβαρη ή παχύσαρκη και η αύξηση αν η ασθενής είναι ελλειποβαρής. Προκειμένου να υπολογιστεί ο βασικός μεταβολισμός, συστήνεται η χρήση της εξίσωσης Harris-Benedict και στη συνέχεια ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα της ασθενούς ο βασικός μεταβολικός ρυθμός πολλαπλασιάζεται με το δείκτη φυσικής δραστηριότητας. Σε περίπτωση που η ασθενής είναι υπέρβαρη ή παχύσαρκη από τις υπολογισμένες ανάγκες αφαιρούνται 500-1000 kcal προκειμένου να

επιτευχθεί απώλεια βάρους 0,5-1 kg/ εβδομάδα, χωρίς να προσλαμβάνει λιγότερη ενέργεια από αυτή που χρειάζεται για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού της, δηλαδή η ενεργειακή πρόσληψη θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από το βασικό μεταβολισμό της ασθενούς. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό η ασθενής να γνωρίζει ότι η απώλεια βάρους, αν και είναι μείζονος σημασία για τη βελτίωση των εκδηλώσεων του συνδρόμου, δε θα είναι μια εύκολη και ανώδυνη διαδικασία. Οι μεταβολικές και οι ενδοκρινολογικές διαταραχές είναι πολύ πιθανόν να δυσκολέψουν τη απώλεια βάρους μόνο με την εφαρμογή διαιτολογικού περιορισμού, γι' αυτό και η ασθενής θα πρέπει να ενθαρρυνθεί να αυξήσει τη σωματική της δραστηριότητα, προκειμένου να επιτύχει τη μέγιστη και γρηγορότερη απώλεια βάρους.

Όσον αφορά τη σύσταση της δίαιτας, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ενδείξεις ότι θα πρέπει να διαφέρει από τη συνηθισμένη δίαιτα. Όμως, λόγω της υποψίας ότι η αυξημένη πρόσληψη λίπους δυσχεραίνει το σχηματισμό της πρωτεΐνης στην οποία δεσμεύονται οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου (SHBG), η πρόσληψη λίπους δε θα πρέπει να υπερβαίνει το 30-35% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην αυξημένη πρόσληψη ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και μονοακόρεστων, ενώ η πρόσληψη κορεσμένου λίπους δε θα πρέπει να υπερβαίνει το 10% της συνολικής ενεργειακής κατανάλωσης. Οι υδατάνθρακες, συστήνεται να προσδίδουν το 45-55% της συνολικής ενέργειας, δηλαδή να μην περιοριστούν ιδιαίτερα παρότι υφίσταται η πιθανότητα η ασθενής να έχει μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πάντως, σε περίπτωση που διαγνωστεί αντίσταση στην ινσουλίνη, θα πρέπει να εφαρμοστεί ο κανόνας των έκτων για την κατανομή των υδατανθράκων σε 4 γεύματα, όπως εφαρμόζεται και στους διαβητικούς τύπου 2 όταν δε λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία. Δηλαδή, τα 2/6 των συνολικών γραμμαρίων των υδατανθράκων να καταναλώνονται στο πρωινό και το πρόγευμα, τα 2/6 στο μεσημεριανό γεύμα και τα 2/6 στο βραδινό γεύμα. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγονται τα απλά σάκχαρα, των οποίων η πρόσληψη συστήνεται να είναι μικρότερη από το 5-10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Τέλος, η πρωτεϊνική πρόσληψη θα πρέπει να είναι μεταξύ 15-25%, ανάλογα με το βάρος της ασθενούς, έτσι ώστε ο ρυθμός πρόσληψης πρωτεΐνης να μην είναι κάτω από 0,7 γραμμάρια/ κιλό σωματικού βάρους.

Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών θεωρείται αρκετά σημαντική για τις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, γιατί φαίνεται ότι αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προκαλούν κορεσμό, διευκολύνοντας την

απώλεια βάρους. Επίσης, τα φρούτα και τα λαχανικά θα πρέπει να καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες, γιατί εκτός από φυτικές ίνες περιέχουν και πολλές βιταμίνες.

Η αποφυγή της καφεΐνης και του αλκοόλ δεν είναι απαραίτητη, αν και ουσίες αυτές καλό είναι να καταναλώνονται με μέτρο. Όμως, μια γυναίκα η οποία πάσχει από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών θα πρέπει να απέχει από το κάπνισμα.

4.15 Διατροφική επιμόρφωση ασθενούς

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, αποτελεί μια χρόνια και αρκετά συνηθισμένη ενδοκρινολογική διαταραχή στο γυναικείο πληθυσμό με αρκετές μεταβολικές προεκτάσεις. Η διατροφή αποτελεί μια σημαντική παράμετρο της θεραπείας του συνδρόμου, γι' αυτό και η κάθε πάσχουσα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεδειγμένο τρόπο διατροφής και για την υιοθέτηση νέων συνηθειών ζωής.

Κατά πάσα πιθανότητα, μια ασθενής η οποία θα αποταθεί σε διαιτολόγο, θα είναι ήδη ενημερωμένη από τον θεράποντα ιατρό της για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου από το οποίο πάσχει. Ωστόσο, πριν προβεί κάποιος διαιτολόγος στη διατροφική επιμόρφωση, θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι η ασθενής γνωρίζει ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια ενδοκρινολογική νόσος, η οποία προκάλεσε υπερπαραγωγή και υπερέκκριση ανδρογόνων στεροειδών ορμονών και εκδηλώνεται με τη μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, με την έντονη τριχοφυΐα και με διαταραχές του καταμήνιου κύκλου.

Η σημαντικότερη και η συχνότερη επιπλοκή του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Γι' αυτό, η ασθενής αρχικά θα πρέπει να ενημερωθεί για το ρόλο της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και για τις δυσμενείς συνέπειες που έχει η υπερβάλλουσα έκκριση ινσουλίνης στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Στη συνέχεια, θα πρέπει να πληροφορηθεί για τα νέα επιστημονικά δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι η απώλεια βάρους στις παχύσαρκες ασθενείς είναι πολύ πιθανό να τις απαλλάξει από τις αρνητικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (τριχοφυΐα, ακμή, αμηνόρροια, ανωορρηξία), επειδή συμβάλλει στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Κατόπιν, θα πρέπει να δοθούν τεκμηριωμένες πρακτικές συμβουλές σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες. Τα μικρά και συχνά γεύματα είναι πολύ σημαντικό να τηρούνται μέσα στη διάρκεια της ημέρας. Επίσης, η αποφυγή υπερφόρτωσης ενός γεύματος με υδατάνθρακες, αλλά η κατανομή τους σε όλα τα γεύματα, είναι το σημείο κλειδί για τη ρύθμιση της ινσουλίνης και της γλυκόζης αίματος. Επομένως, το δεύτερο

σημείο στο οποίο θα πρέπει να επικεντρωθεί ο διαιτολόγος κατά την επιμόρφωση της ασθενούς είναι οι ομάδες τροφίμων και σε ποιες από αυτές περιέχονται υδατάνθρακες. Η αποφυγή των απλών σακχάρων (ζάχαρη, μέλι, μαρμελάδα) θα συμβάλει στην καλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και σε μικρή μείωση της θερμιδικής πρόσληψης αποφεύγοντας τις «κενές θερμίδες» (αν αντικατασταθούν 3 κουταλάκια του γλυκού ζάχαρης από ασπαρτάμη ή άλλο υποκατάστατο, τότε η ασθενής θα προσλαμβάνει περίπου 60 kcal λιγότερα).

Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη διαιτητική πρόσληψη υδατανθράκων, η επιμόρφωση θα πρέπει να αναφερθεί και στην πρόσληψη λίπους. Η ασθενής θα πρέπει να μάθει τις κατηγορίες του λίπους (μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, κορεσμένα λιπαρά οξέα), τις πηγές τους στα τρόφιμα και τη σημασία στους στο μεταβολισμό. Έτσι, θα ενθαρρυνθεί να προτιμάει να καταναλώνει κρέατα και γαλακτομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά, να αποφεύγει τις μαγειρικές τεχνικές που προάγουν την παραγωγή κορεσμένων λιπαρών οξέων (όπως τηγάνισμα, τσιγάρισμα κτλ), την υιοθέτηση πιο «ελαφριών» μαγειρικών συνταγών (όπως την αποφυγή του ζωικού βουτύρου και τη χρήση μικρών ποσοτήτων ελαιολάδου προς το τέλος του μαγειρέματος ή την αποφυγή και αυτού εάν υπάρχει ευχέρεια). Επίσης, η ασθενής θα πρέπει να παροτρυνθεί να καταναλώνει ψάρια τα οποία είναι πλούσια σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα και να χρησιμοποιεί μόνο ελαιόλαδο στο μαγείρεμα και τη σαλάτα επειδή αυτό περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και επιπλέον οξειδώνεται λιγότερο κατά το μαγείρεμα.

Οι φυτικές ίνες αποτελούν επίσης ένα συστατικό της διατροφής, το οποίο οι ασθενείς του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να γνωρίζουν ότι πρέπει να το περιλαμβάνουν στη διατροφή τους. Η κατανάλωση δημητριακών και ψωμιού ολικής αλέσεως ή σικάλεως, η κατανάλωση αρκετών λαχανικών και η κατανάλωση των φρούτων με τη φλούδα (όταν αυτό είναι δυνατόν) αποτελούν μερικές από τις πρακτικές συμβουλές για την αύξηση της πρόσληψης των φυτικών ινών, οι οποίες βοηθούν στην απώλεια βάρους και τη βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης.

Η φυσική δραστηριότητα αποτελεί ένα σημαντικό σημείο στο οποίο η ασθενής θα πρέπει να εστιάσει την προσοχή της. Η απώλεια βάρους, όπως προαναφέρθηκε, είναι δύσκολο να είναι επιτυχής εάν η υποθερμιδική δίαιτα δε συνδυάζεται και με αύξηση της σωματικής ενεργειακής δαπάνης, λόγω των ενδοκρινολογικών διαταραχών. Επίσης, υπάρχουν ισχυρά επιστημονικά δεδομένα που δείχνουν ότι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας βοηθάει στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η

άσκηση αποτελεί λύση για τη μείωση του στρες και μπορεί να αποτελέσει το μέσο για να διακόψει το κάπνισμα η ασθενής, αν καπνίζει.

Τέλος, μέρος της διατροφικής επιμόρφωσης θα πρέπει να αποτελεί και η αναφορά στις συνέπειες και τους κινδύνους που ελλοχεύουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος, καθώς και ο τρόπος που με την υιοθέτηση σωστής διαιτητικής συμπεριφοράς, μπορούν να αποφευχθούν ή να παραταθεί ο χρόνος εμφάνισης τους. Ωστόσο, η αναφορά στο συγκεκριμένο θέμα θα πρέπει να γίνει με μεγάλη διακριτικότητα και προσοχή, ώστε να μην ταραχθεί και να μην τρομοκρατηθεί η ασθενής.

Οι κλινικές συστάσεις του ΝΙΔ για μακροχρόνια θεραπεία της παχυσαρκίας⁴⁵⁷

- ✓ Συνετή δίαιτα και αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες
- ✓ Αποτελεσματική φυσική δραστηριότητα το οποίο να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα
- ✓ Τροποποίηση της συμπεριφοράς, μείωση του στρες, ευεξία
- ✓ Συνδυασμός διαιτολογικής και συμποριφοριστικής θεραπείας και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας
- ✓ Κοινωνική συμπαράσταση από το διαιτολόγο, το γιατρό, του συναδέλφους, τους φίλους και την οικογένεια
- ✓ Διακοπή του καπνίσματος και μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ
- ✓ Αποφυγή χημικών διαιτών και απώλεια βάρους σε μικρό χρονικό διάστημα
- ✓ Χορήγηση φαρμάκων που βοηθούν στην απώλεια βάρους μόνο όταν έχουν δοκιμαστεί οι άλλοι τρόποι
- ✓ Αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων που στοχεύουν στην απώλεια βάρους
- ✓ Χορήγηση εξατομικευμένων προγραμμάτων διατροφής και άσκησης με βάση τις συνήθειες και τις προτιμήσεις του ασθενούς.
- ✓ Μακροχρόνια παρακολούθηση και ενθάρρυνση των ασθενών μετά από την επιτυχή ολοκλήρωση του προγράμματος απώλειας βάρους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, μαζί και ξεχωριστά, πράγματι παίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες. Η άσκηση και η απώλεια βάρους ήταν για μεγάλο χρονικό διάστημα οι πιο απλές και φυσιολογικές μέθοδοι για την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και των μεταβολικών ανωμαλιών που σχετίζονται με το σύνδρομο. Στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει φανεί ότι ακόμα και μικρή απώλεια βάρους βελτιώνει το ορμονικό προφίλ⁵³⁰ καθώς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για τη στειρότητα⁵³¹. Ωστόσο, η διατροφή δεν αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική διέξοδο για τις γυναίκες με PCOS, γι' αυτό αρκετές φαρμακευτικές ουσίες χορηγούνται προκειμένου να βελτιώσουν τις εκδηλώσεις του συνδρόμου. Πάντως, όπως ισχύει και με τη διατροφική παρέμβαση, τα αποτελέσματα δεν είναι μόνιμα και συνήθως παύουν να υφίστανται με το πέρας της φαρμακευτικής αγωγής. Όπως σε αρκετές παθήσεις, έτσι και στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν προταθεί ότι κάποια βότανα μπορεί να υποκαταστήσουν την φαρμακευτική αγωγή, ενώ κάποιες χειρουργικές τεχνικές που ανακαλύφθηκαν τα τελευταία χρόνια, δίνουν υποσχέσεις για την τελεσίδικη θεραπεία του συνδρόμου.

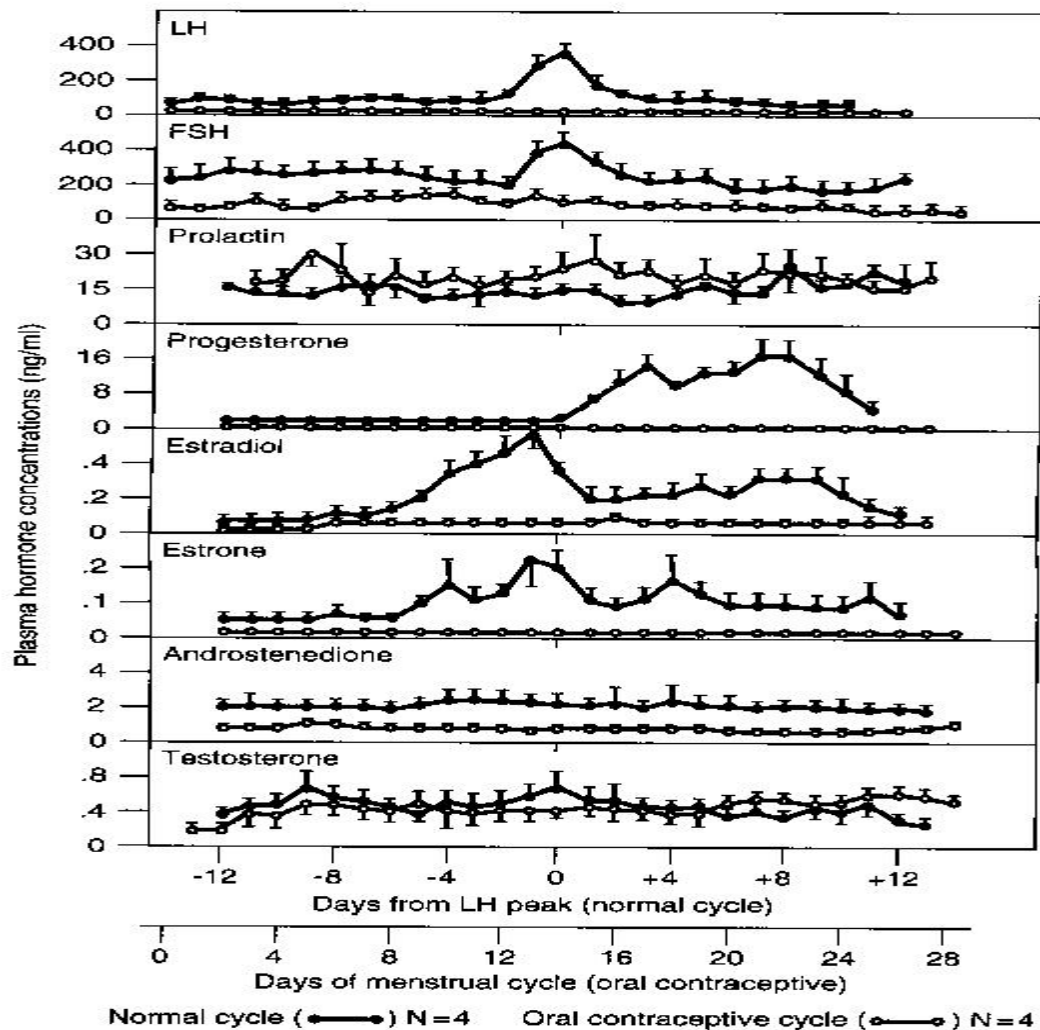
5.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Πολλές από τις θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβάνουν την φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται για καταστάσεις, όπως είναι η υπερινσουλιναιμία, η τριχοφυΐα και η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (benign prostatic hyperplasia, BPH). Η τυπική φαρμακευτική αγωγή για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβάνει τα αντι-ανδρογόνα, μόνα τους ή σε συνδυασμό με τα από του στόματος αντισυλληπτικά⁵³². Ωστόσο, πολλές έρευνες έχουν διερευνήσει τη χορήγηση φαρμάκων που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη (μετφορμίνη⁵³³ και τρογλιταζόνη⁵³⁴) στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με σκοπό τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.

5.1.1 Αντισυλληπτικά:

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι η πρωταρχική θεραπεία για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και έχει επιβεβαιωθεί ότι μειώνουν τις ανωμαλίες στον καταμήνιο κύκλο και την τριχοφυΐα. Τα σύνθετα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια αποτελούνται από συνθετικά οιστρογόνα (αιθυλική οιστραδιόλη ή μεστρανόλη) μαζί με μία ή κάποιες συνθετικές προγεστίνες. Η αντισυλληπτική δράση οφείλεται στην παρεμπόδιση της ωορρηξίας, κυρίως λόγω της αναστολής στην έκκριση της ωχρινοποιού ορμόνης (LH) από τα οιστρογόνα και την προγεστίνη, η οποία εμποδίζει την αύξηση της LH πριν την ωορρηξία από τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την έκκριση της FSH, και επομένως τον σχηματισμό των ωοθυλακίων. Λόγω της μειωμένης έκκρισης των γοναδοτροπινών, μειώνεται η σύνθεση ανδρογόνων από τις ωοθήκες, ενώ ταυτόχρονα καθιερώνεται η ομαλότητα του μηνιαίου κύκλου⁵³⁵. Τα αντισυλληπτικά, και ειδικά η περιεχόμενη σ' αυτά προγεστίνη είναι η καλύτερη επιλογή για την προστασία του ενδομητρίου, αν και έχει προταθεί ότι κάποιες προγεστίνες (όπως η νοργεστρόλη ή η νορεθινδρονή) αυξάνουν την παραγωγή ανδρογόνων και πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους γιατί μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της υπερανδρογοναιμίας και τις ανωμαλίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των υδατανθράκων⁵³⁶. Η χορήγηση αντισυλληπτικών στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών βελτιώνει τόσο τις ορμονικές όσο και τις μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου. Κατά τη θεραπεία οι κύστες στις ωοθήκες μικραίνουν και μετά από μακροχρόνια χορήγηση το μέγεθος των ωοθηκών μειώνεται σταδιακά. Όταν σταματήσει η θεραπεία οι ωοθήκες ανακτούν την πολυκυστική μορφή τους. Επιπλέον, τα περιεχόμενα σ' αυτά οιστρογόνα προκαλούν αύξηση στην ηπατική παραγωγή της SHBG, στην οποία δεσμεύονται τα περισσότερα από τα πλεονάζοντα ελεύθερα κυκλοφορούντα ανδρογόνα. Επίσης, μειώνουν την υπερέκκριση ανδρογόνων από την ωοθήκη, λόγω της μείωσης του μεγέθους της και επειδή καταπιέζουν την οξυμένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης. Λόγω της μείωσης των ανδρογόνων, η χορήγηση αντισυλληπτικών έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της ακμής, της τριχοφυΐας και των ανωμαλιών του καταμήνιου κύκλου. Επίσης, βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη λόγω της μείωσης των ανδρογόνων, ενώ δεν επηρεάζουν την δυσλιπιδαιμία επειδή αυτή δεν εξαρτάται από την υπερανδρογοναιμία³¹². Ωστόσο τα αντισυλληπτικά μπορεί να έχουν και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες στο μεταβολισμό και το καρδιαγγειακό σύστημα⁵³⁷, ⁵³⁸, ⁵³⁹. Αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δυσλιπιδαιμία, δυσανοχή στη

γλυκόζη, υπερινσουλιναμία⁵⁴⁰, αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση βάρους και θρομβοεμβολικά επεισόδια^{541 542 543 544}. Ο κίνδυνος για τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι μεγαλύτερος στα παχύσαρκα άτομα⁵⁴⁵. Ανασταλτικοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα του αντισυλληπτικού χαπιού αποτελούν η συμμόρφωση της ασθενούς και το κάπνισμα λόγω της αντι-οιστρογονικής του δράσης⁵⁴⁶.

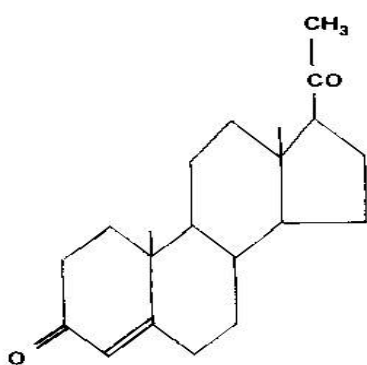


Διάγραμμα με επίπεδα ορμονών κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου
όταν χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά

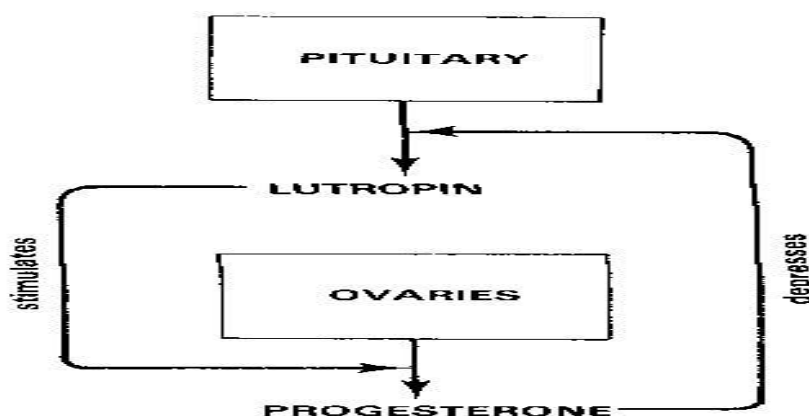
♦ Οξική μεδροξυπρογεστερόνη: Αν η ασθενής δεν επιθυμεί κύηση, είναι ενδεδειγμένη η χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης, σε δόση 10 mg/ ημέρα για τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα. Αυτό θα εξασφαλίσει την απόπτωση του ενδομητρίου έτσι ώστε να μη συμβεί υπερπλασία. Αν η ασθενής επιθυμεί αντισύλληψη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα χαμηλής δοσολογίας συνδυασμός από του στόματος

αντισυλληπτικό. Αυτό βοηθά επίσης τον έλεγχο της υπερτρίχωσης, η θεραπεία της οποίας πρέπει να συνεχίζεται για 6-12 μήνες πριν φανούν αποτελέσματα. Η υπερτρίχωση μπορεί να αντιμετωπιστεί με αποτρίχωση και ηλεκτρόλυση. Η οξική μεδροξυπρογεστίνη, ουσιαστικά, είναι μια ουσία που μιμείται τη δράση της φυσικά εκκρινόμενης από το ωχρό σωματίο προγεστερόνης. Η προγεστρόνη εκκρίνεται φυσιολογικά κατά τη δεύτερη φάση του κύκλου και τροποποιεί τη δράση των οιστρογόνων. Τα παράγωγα της προγεστερόνης έχουν ακριβώς την ίδια δράση με τη φυσική ορμόνη, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό, μεταβολή της libido, αιμορραγία εκ διαφυγής, αμηνόρροια, οίδημα, αύξηση του βάρους και σπανίως ελάττωση, εκτόπιση του τραχήλου της μήτρας, χολοστατικός ίκτερος, αλλεργικά εξανθήματα με ή χωρίς κνησμό, ακμή γαλακτόρροια και πολύ συχνά θρομβολικά επεισόδια.

♦ Κολπική προγεστερόνη: Η κολπική προγεστρόνη χορηγείται κυρίως, σε περίπτωση ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης. Εφαρμόζεται ενδοκολπικά κάθε 2 μέρες τις 12 τελευταίες μέρες του κύκλου. Και η ουσία αυτή μιμείται τη φυσιολογικά εκκρινόμενη προγεστερόνη και έχει τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με τα υπόλοιπα προγεσταγόνα. Τέλος, συστήνεται η χορήγηση της κολπικής προγεστερόνης μετά από υποβοηθούμενη τεχνητή γονιμοποίηση, καθημερινά, επί 30 ημέρες μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης.



Προγεστερόνη



Ρύθμιση έκκρισης προγεστερόνης

5.1.2 Αντι-ανδρογόνα:

Ουσιαστικά, πρόκειται για αντισυλληπτικά με τη μόνη διαφορά ότι έχουν εντονότερη αντι-ανδρογονική δράση. Οι θεραπείες με αντι-ανδρογόνα μειώνουν την τριχοφυΐα και τα επίπεδα στο αίμα των ανδρογόνων, των τριγλυκεριδίων και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), αλλά αποτυγχάνουν να καθιερώσουν την μηνιαία κυκλικότητα, να μειώσουν την υπερινσουλιναίμια⁵⁴⁷ ή να αυξήσουν την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL)⁵⁴⁸. Η θεραπεία με αντι-ανδρογόνα περιλαμβάνει τις φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες είτε εμποδίζουν τη σύνθεση των ανδρογόνων (κετοκοναζόλη), είτε αναστέλλουν την 5-άλφα-αναγωγή (φιναστερίδη), είτε αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς των ανδρογόνων εμποδίζοντας τις βιολογικές δράσεις των ανδρογόνων στους ιστούς στόχους (οξική κυπροτερόνη, σπιρονολακτόνη, φλουταμίδα).

♦ Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη είναι ένα παράγωγο της ιμιδαζόλης και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων. Μπλοκάρει την σύνθεση στεροειδών από τα επινεφρίδια και τους γονάδες, αναστέλλοντας τα ένζυμα p450scs, p450c17, 3-βήτα-υδροξυστεροϊδική δεϋδρογενάση και p450c11. Η θεραπεία μπορεί να έχει θετική επίδραση στην τριχοφυΐα, αλλά η μακροχρόνια θεραπεία καταπιέζει τη σύνθεση της κορτιζόλης και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα του ήπατος⁵⁴⁹.

♦ Φιναστερίδη: Η φιναστερίδη είναι αναστολέας της 5-άλφα-αναγωγής και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Εμποδίζει τη δράση των ανδρογόνων μειώνοντας την παραγωγή της 5-άλφα-αναγωγής, που είναι το πιο ισχυρό συνδετικό μόριο για τον υποδοχέα των ανδρογόνων⁵⁵⁰. Η φιναστερίδη φαίνεται ότι δεν έχει αποτελέσματα στα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης και των γοναδοτροπινών στην κυκλοφορία του αίματος. Παρότι δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες που έγινε θεραπεία με φιναστερίδη, σε έρευνες με ποντίκια φάνηκε ότι προκαλεί **ambiguous** γενετικών οργάνων στους αρσενικούς απόγονους των θηλυκών ποντικών⁵⁵¹. Γι' αυτό, έχει προταθεί να αποφεύγεται η πρόσληψη του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

♦ Οξική κυπροτερόνη (CPA): Η CPA είναι ένα γνωστό στεροϊδικό αντι-ανδρογόνο που παράγεται από τη 17-υδροξυ-προγεστερόνη. Είναι μια ισχυρή προγεστίνη, η οποία έχει αντι-ανδρογονική και γλυκοκορτικοειδική δράση. Είναι ένα από τα πιο καθιερωμένα φάρμακα για τη θεραπεία της τριχοφυΐας και επίσης έχει δείξει

ότι μπορεί να θεραπεύσει την ακμή⁵⁵². Η CPA μπλοκάρει τα ανδρογόνα επειδή τα ανταγωνίζεται για τη σύνδεση με τον υποδοχέα των ανδρογόνων. Στην περίπτωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με οιστρογόνα, τα οποία δίνονται κυρίως με τη μορφή των αντισυλληπτικών, έτσι ώστε να αποφευχθούν πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της CPA περιλαμβάνουν αύξηση του βάρους, κατακράτηση υγρών, μεταπτώσεις στη διάθεση, πονοκεφάλους, αύξηση της ευαισθησία στο στήθος και μείωση της libido. Πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να οφείλονται στη γλυκοκορτικοειδική δράση του φαρμάκου⁵⁵³.

♦ Σπειρονολακτόνη (SP): Η SP είναι αντιϋπερτασικό και διουρητικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Η SP δρα σαν ανταγωνιστής του υποδοχέα των ανδρογόνων στο θύλακα των τριχών και επίσης μειώνει τη σύνθεση των ανδρογόνων εμποδίζοντας το σύστημα του μικροσωμικού χρωμοσώματος p450⁵⁵⁴. Η SP επίσης φαίνεται ότι έχει άμεση ανασταλτική επίδραση στην 5-άλφα-αναγωγή, και συγκεκριμένα στο δέρμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνουν μέτρια διούρηση, αδυναμία, κόπωση, αύξηση βάρους, μεγέθυνση του στήθους και αύξηση της ευαισθησία του και ζαλάδα⁵⁵⁵. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με SP είναι η ακανόνιστη μητρική αιμορραγία, γι' αυτό η SP χορηγείται σε συνδυασμό με από του στόματος αντισυλληπτικά⁵⁵⁶.

♦ Φλουταμίδα: Η φλουταμίδα χορηγείται πολύ συχνά στον καρκίνο του προστάτη. Είναι ένα μη στεροϊδικό αντι-ανδρογόνο, το οποίο έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικό κυρίως στη θεραπεία των εκδηλώσεων του υπερανδρογονισμού στο δέρμα, δηλαδή της ακμής και της τριχοφυΐας⁵⁵⁷. Η φλουταμίδα από μόνη της είναι ένα ασθενές αντι-ανδρογόνο, αλλά κατά την πέψη της μετατρέπεται σε ένα πιο ισχυρό αντι-ανδρογόνο, τη 2-υδρόξυ-φλουταμίδα. Μαζί η φλουταμίδα και η 2-υδρόξυ-φλουταμίδα εμποδίζουν την σύνδεση της 5-άλφα-διϋδρο-τεστοστερόνης στον υποδοχέα των ανδρογόνων, εμποδίζοντας τη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης⁵⁵⁸. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της φλουταμίδης είναι το ξηρό δέρμα, αν και έχουν αναφερθεί και συμπτώματα όπως αύξηση της όρεξης και αύξηση του βάρους. Το πιο σημαντικό, όμως, είναι ότι η φλουταμίδα έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια προκαλούμενη από φάρμακα, σε λιγότερο από το 0,5% των ασθενών που έπαιρναν αυτό το φάρμακο⁵⁵⁹.

5.1.3 Ωοθυλακιορρηκτικά:

Αν η ασθενή επιμένει να μείνει έγκυος, χορηγούνται φάρμακα που προωθούν την ωοθυλακιορρηξία.

♦ Κλομιφένη: Η κλομιφένη δρα μπλοκάροντας τους υποδοχείς των οιστρογόνων στην υπόφυση, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), η οποία στη συνέχεια προάγει το σχηματισμό ενός ή περισσότερων ώριμο ωαρίων. Η κλομιφένη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο όταν ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης λειτουργεί φυσιολογικά, όπως συμβαίνει σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών¹⁵⁰. Η προαγωγή της ωοθηλακιορρηξίας με κλομιφένη πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον είναι δυνατή η παρακολούθηση με υπέρηχο, επειδή υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για ωρίμανση πολλών ωοθηλακίων και εξαιτίας του μικρού αλλά υπαρκτού κινδύνου για ανάπτυξη συνδρόμου υπερεθισμού των ωοθηκών¹⁵⁰. Πάντως, το 70% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα ανταποκριθεί στην κλομιφένη και θα έχει ωορρηξία, ενώ η συχνότητα εγκυμοσύνης υπολογίζεται περίπου σε 40-60% σε 6 μήνες. Η πιθανότητα για δίδυμα είναι 10% και για τρίδυμα 1%¹⁵⁰. Η προσθήκη δεξαμεθαζόνης, 0,5 mg κατά την κατάκλιση, στην αγωγή με κλομιφένη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ωορρηξίας με καταστολή της ACTH και των κυκλοφορούντων επινεφριδιακών ανδρογόνων. Η αποτελεσματικότητα της κλομιφένης αυξάνεται με την παράλληλη χορήγηση μετορμίνης¹⁰⁷ στις ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στην κλομιφένη⁵⁶⁰.

♦ Κιτρική Κλομιφένη (CC): Ιστορικά, η πρώτη γραμμή για τη θεραπεία της ανωορρηξίας που σχετίζεται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι η κιτρική κλομιφένη (CC). Η επιτυχία της κιτρικής κλομιφένης είναι περιορισμένη επειδή περίπου το 40% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που έχουν αμηνόρροια, δεν έχουν ωορρηξία μετά τη χορήγηση κλομιφένης⁵⁶¹. Παλαιότερα, όταν αποτύγγανε η θεραπεία με την κιτρική κλομιφένη, η επόμενη επιλογή ήταν η χορήγηση εξωγενούς γοναδοτροπίνης. Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη εξασφαλίζει την ωορρηξία, αλλά προδιαθέτει για το σύνδρομο του υπερερεθισμού των ωοθηκών (OHSS) και για πολλαπλή κυφορία. Οι πολλαπλές κυφορίες έχουν μεγάλη συχνότητα, η οποία είναι 40% και έχει αναφερθεί ότι απ' αυτές το 5% είναι από τρίδυμα και πάνω⁹⁰. Τα φάρμακα που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη βελτιώνουν τυχαία την συχνότητα των ωορρηκτικών κύκλων στις γυναίκες που έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και ανωορρηξία, και

βελτιώνουν την απόκριση στην εισαγωγή ωορρηκτικού ωοθυλακίου στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και χρήση κιτρικής κλομιφένης²⁷⁸. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης είναι ότι βελτιώνει την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη διαθεσιμότητα της γλυκόζης. Τα επίπεδα της ινσουλίνης μειώνονται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μειωθούν τα επίπεδα των ανδρογόνων και να ευνοηθεί το εσωτερικό περιβάλλον των ωοθηκών για να έχει ωορρηξία. Έτσι, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που δεν είχαν αποτελέσματα με την κλομιφένη, τους χορηγείται δοκιμαστικά παράλληλα συνδυασμός κλομιφένης και φαρμάκων που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη πρώτου υποβληθούν στην πιο επικίνδυνη θεραπεία με γοναδοτροπίνη. Η ιδανική χορήγηση των ευαισθητοποιητών ινσουλίνης δεν έχει καθοριστεί πλήρως στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η συνηθέστερη τεχνική είναι να χορηγηθούν σταδιακά αυξανόμενες δοσολογίες κλομιφένης μέχρι τα 150 mg. Εάν δεν παρατηρηθούν αποτελέσματα με την δόση των 150 mg, τότε ξεκινάει η θεραπεία με ένα φάρμακο που ευαισθητοποιεί την ινσουλίνη και η κιτρική κλομιφένη περιορίζεται αρχικά στη δόση των 50 mg. Εάν δεν επιτευχθεί ωορρηξία από τη συνδυαστική χορήγηση κιτρικής κλομιφένης και ευαισθητοποιητών ινσουλίνης στη δόση των 200-250 mg, τότε γίνεται χρήση γοναδοτροπινών. Μια εναλλακτική στρατηγική είναι να ξεκινήσει η θεραπεία με κάποιον ευαισθητοποιητή της ινσουλίνης, να παρατηρηθεί η συχνότητα της ωοθηλακιωρρηξία και να συγχωρηγηθεί κιτρική κλομιφένη μόνο στην περίπτωση που δεν παρατηρηθεί τυχαία ωοθηλακιωρρηξία για αρκετές εβδομάδες. Η χρήση των ευαισθητοποιητών ινσουλίνης στη ρύθμιση των μεταβολικών και ενδοκρινολογικών επακόλουθων του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει ουσιαστικά ακαθόριστη.

♦ Ανάλογο της GnRH: Η θεραπεία με υποκατάσταση στην έκκριση της γοναδοτριόπου ορμόνης βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁵⁶². Η γοναδοτροπίνη είναι η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση μόνο για τις γυναίκες που έχουν πρόβλημα στην υποθαλαμική έκκριση της GnRH και εξαιτίας αυτού να παρουσιάζουν αμηνόρροια. Η χορήγηση γοναδοτροπίνης γίνεται μέσω αντλίας η οποία προσαρμόζεται συνήθως στο χέρι για να εξασφαλίζεται η παλμική απελευθέρωση της ορμόνης. Είναι πολύ πιθανό, ωστόσο, να παρατηρηθούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Η χορήγηση του αναλόγου της GnRH μέσω αντλίας εξασφάλισε περίπου 20-30% συχνότητα σύλληψης, δηλαδή περίπου όσο είναι αυτή και στις φυσιολογικές γυναίκες, ενώ η συχνότητα σύλληψης αυξήθηκε στο 80-90% μετά από τη 12μηνη χορήγησή του¹⁵⁰.

♦ Χορήγηση FSH: Η θεραπεία με χορήγηση ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης σε εναίσιμη μορφή συστήνεται για τις γυναίκες που δεν έχουν ωορρηξία εξαιτίας κάποιας διαταραχής στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και για τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που είναι τελείως ανωορρηκτικές. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται από τη χορήγηση εναίσιμης FSH είναι το σύνδρομο υπερερεθισμού της ωοθήκης και η αυξημένη συχνότητα πολλαπλής εγκυμοσύνης, γι' αυτό και είναι απαραίτητο αυτή η θεραπεία να παρακολουθείται μόνο από ιατρούς εξειδικευμένους στην αναπαραγωγή και όταν υπάρχει δυνατότητα πρόσβασης σε μηχανήματα υπέρηχου¹⁵⁰.

5.1.4 Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης:

Επειδή η υπερινσουλιναιμία συχνά παίζει ρόλο στην παθογένεση, η αγωγή με ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης έχει θεωρηθεί ως η μοναδική θεραπεία και για τις μεταβολικές και για τις αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες ή κάποια φάρμακα (διαζοξίδη⁵⁶³, σωματοστατίνη⁵⁶⁴, D-κυρο-ινοσιτόλη⁵⁶⁵, μετφορμίνη⁵⁶⁶, τρογλιταζόνη⁵⁶⁷) μειώνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης ή την αντίσταση στην ινσουλίνη και επιφέρουν επίσης αποτελέσματα στη θεραπεία της υπερτρίχωσης. Τα φάρμακα που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη έχουν ενσωματωθεί στην ιδανική θεραπεία για τις στειρές γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

♦ Μετφορμίνη: Η μετφορμίνη είναι ένας ευαισθητοποιητής της ινσουλίνης και συχνά η ουσία αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η μετφορμίνη εμποδίζει την ηπατική γλυκονεογένεση, προκαλώντας μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης. Ένας δεύτερος μηχανισμός δράσης είναι μια μέτρια βελτίωση στην διαθεσιμότητα της γλυκόζης (δηλαδή βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη). Φαίνεται ότι μειώνει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος p450c17 στη ωοθήκη, βελτιώνει την υπερπαραγωγή ανδρογόνων με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα των ανδρογόνων⁵⁶⁸, και καθιερώνει ωοθυλακιωρήξια στις γυναίκες με PCOS⁵⁶⁹. Έχει αναφερθεί σε έρευνα ότι η θεραπεία με μετφορμίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε εγκυμοσύνη⁵⁷⁰. Η μετφορμίνη συχνά έχει σαν αποτέλεσμα μια μικρή απώλεια βάρους⁴¹⁸ και υπάρχει διαφωνία στην επιστημονική κοινότητα εάν η βελτίωση στην ευαισθησία της ινσουλίνης οφείλεται στην θεραπεία με μετφορμίνη ή είναι αποτέλεσμα της απώλειας βάρους. Σε μια μελέτη από τους Ibanez et al το 2000, τα έφηβα κορίτσια με κλινικά και βιοχημικά καθορισμένο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξαν σημαντική βελτίωση

στα συμπτώματα που σχετίζονται με την τριχοφυΐα, το δείκτη των ελεύθερων ανδρογόνων, την ολική κυκλοφορούσα τεστοστερόνη, την ανδροστενεδιόνη και την DHEAS. Κανονικοί κύκλοι αναφέρθηκαν από όλα τα κορίτσια 4 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας⁵⁷¹. Οι πρωταρχικοί μηχανισμοί δράσης της μετφορμίνης είναι να αυξήσουν την πρόσληψη της γλυκόζης από το λίπος και τους μύες και να αυξηθεί η παροχή γλυκόζης μετά από το ερέθισμα της ινσουλίνης⁵⁷². Έρευνες των Velazquez et al το 1997 έδειξαν ότι η μετφορμίνη σε γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μείωσε τα ανδρογόνα, ενώ παρατηρήθηκε φυσιολογική τιμή στο λόγο LH/FSH⁵⁷³ και αυξημένη κυκλικότητα στον καταμήνιο κύκλο³⁰⁹. Συγκεκριμένα στις παραπάνω έρευνες, μετά από χορήγηση μετφορμίνης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη μάζας σώματος (BMI), αν και δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο λόγο περιφέρειας μέσης:γλουτών. Επίσης, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας μειώθηκαν κατά 49,5% και η απόκριση της ινσουλίνης σε φόρτιση γλυκόζης μειώθηκε κατά 40,6% μετά από 6 μήνες θεραπείας. Αυτό σχετίστηκε με τη μείωση της συγκέντρωσης LH και τεστοστερόνης στον ορό. Επίσης, μειώθηκε ο PAI-I (αναστολέας-I του σχηματισμού πλασμινογόνου) και η λιποπρωτεΐνη-α³⁰⁹, και έτσι μπορεί να θεωρήσει κανείς ότι η θεραπεία με μετφορμίνη μειώνει τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση, ενώ βελτιώνει και τη λειτουργία του ενδοθηλίου⁵⁷⁴. Επίσης στην έρευνα των Morin-Papunen et al⁵⁷⁵ που δημοσιεύτηκε το 1998, επιβεβαιώθηκε ότι η θεραπεία με μετφορμίνη για 6 μήνες βελτιώνει την καταμήνια κυκλικότητα και το 70% των ατόμων του δείγματος είχαν πιο φυσιολογική εμμηνορρυσία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της απόκρισης της ινσουλίνης στο τεστ ανοχής γλυκόζης, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία ορμονική αλλαγή στις άλλες ορμονικές παραμέτρους. Ωστόσο, όταν παράλληλα με τη χορήγηση μετφορμίνης δόθηκε και δίαιτα διατήρησης βάρους, σε 16 παχύσαρκες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βελτιώθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώθηκε η ελεύθερη τεστοστερόνη χωρίς να μειωθεί το βάρος⁵⁷⁶. Οι Nestler & Jacubowicz⁵⁷⁷ υπέθεσαν από την έρευνά τους το 1996 ότι μετά από 8 εβδομάδες θεραπεία με μετφορμίνη σε 24 παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παρατηρήθηκε μια μείωση στην απόκριση της ινσουλίνης μετά από φόρτιση με γλυκόζη, ταυτόχρονα με μία μείωση της συγκέντρωσης της 17-υδροξυ-προγεστερόνης (17 OH-P) στον ορό. Από την άλλη μεριά, η έρευνα των Enrmann et al⁵⁷⁸ το 1997 δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα της χορήγησης μετφορμίνης για 12 εβδομάδες παράλληλα με αυστηρή διαιτολογική παρακολούθηση του δείγματος για τη διατήρηση του βάρους τους στην υπερινσουλιναιμία και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων σε

παχύσαρκες, μη διαβητικές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η έρευνα των Achay και Gundogd⁵⁷⁹ κατά την οποία φάνηκε ότι η μετφορμίνη δεν είχε καμία επίδραση στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και του λιπιδαιμικού προφίλ. Αντίθετα, η θεραπεία με μετφορμίνη στην έρευνα του DeFronzo, επέφερε αύξηση της HDL χοληστερόλης, μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων⁵⁸⁰. Ακόμη, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η μετφορμίνη και οι ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης γενικότερα, μπορεί να είναι αποτελεσματική σε αρκετές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όμως είναι ανεπαρκής για να επιφέρει μείωση του βάρους και βελτίωση της τριχοφυΐας⁵⁸¹, ενώ οι Moghetti et al αναφέρουν ότι οι ασθενείς που αποκρίθηκαν καλύτερα στη μετφορμίνη έχουν μεγαλύτερο βάρος, εντονότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και χειρότερα λιπιδαιμικά προφίλ από αυτούς που δεν αποκρίθηκαν⁵⁸². Επειδή προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα από τις έρευνες, τα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης μετφορμίνης χρειάζεται να διερευνηθούν περαιτέρω, δηλαδή κατά πόσον η βελτίωση που παρατηρήθηκε σε κάποιες έρευνες στις ορμονικές και κλινικές παραμέτρους του συνδρόμου οφείλονταν αποκλειστικά στη χρήση της μετφορμίνης ή ήταν απόρροια της απώλειας βάρους, αλλά και κατά πόσο η χορήγηση μετφορμίνης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τους κινδύνους για τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του συνδρόμου. Η απώλεια βάρους παραμένει η πρώτη θεραπευτική επιλογή για τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αυξημένο σωματικό βάρος⁵⁸³, αλλά ταυτόχρονα και η συνετή χρήση φαρμάκων που βοηθούν στην απώλεια βάρους ή στην ευαισθητοποίηση της ινσουλίνης ενδέχεται να προσφέρουν επιπλέον θετικά αποτελέσματα. Σε αρκετές έρευνες υποστηρίζεται ότι η χορήγησης μετφορμίνης κατά την εγκυμοσύνη μειώνει την συχνότητα εμφάνισης διαβήτη της κύησης⁵⁸⁴ και αποβολών κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης⁵⁸⁵, επιπλοκές που είναι συνηθισμένες κατά το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών⁵⁸⁶. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση, ενώ πιστεύεται ότι επιπλέον κλινικές έρευνες με παρόμοια αποτελέσματα θα εδραιώσουν τη χορήγηση της μετφορμίνης κατά την εγκυμοσύνη στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μετφορμίνης περιλαμβάνουν γαλακτική οξέωση, δυσανοχή από το γαστρεντερικό σύστημα και δυσασπορρόφηση, περιλαμβάνοντας τη μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂⁵⁵¹. Προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα, η χορήγηση μετφορμίνης ξεκινάει με τη δόση των 500 mg po με το δείπνο για τέσσερις ημέρες, μετά με 500 mg bid με το πρωινό και το δείπνο για τέσσερις μέρες, μετά με 500

mg qAM και 1000 mg qhs για τέσσερις ημέρες, μετά 1000 mg po bid με τα γεύματα. Η ναυτία και διάρροια συνήθως είναι προσωρινές.

- ♦ Τρογλιταζόνη: Η τρογλιταζόνη είναι η μόνη θειαζολιδενεδιόνη που έχει μελετηθεί στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Οι τριαζολιδενεδιόνες βελτιώνουν τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ, το σκελετικό μυ και τον λιπώδη ιστό. Η κυριότερη επίδραση τους είναι η προώθηση της διαθεσιμότητας γλυκόζης στους μύες. Η τρογλιταζόνη αυξάνει την συχνότητα των ωορρηκτικών κύκλων, βελτιώνει την τριχοφυΐα, καλυτερεύει την υπερανδρογοναιμία και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁵⁶⁹, ενώ συχνά οδηγεί σε αύξηση του βάρους⁴⁵⁵. Ωστόσο η τρογλιταζόνη έχει αποσυρθεί από την αγορά λόγω σπάνιων αναφορών ηπατοτοξικότητας και ηπατικής ανεπάρκειας. Τα διαθέσιμα φάρμακα με θειαζολινεδιόνες, η πιαγλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη, δεν έχουν αξιολογηθεί για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

5.1.5 Άλλα:

- ♦ Δεξαμεθαζόνη: Είναι συνθετικό κορτικοστεροειδές και αναστέλλει τη δράση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η δεξαμεθαζόνη 0,5 mg κάθε βράδυ, βοηθά τις γυναίκες με αυξημένη έκκριση επινεφριδιακών ανδρογόνων. Αν η υπερτρίχωση είναι σοβαρή, μερικές ασθενείς μπορεί να επιλέξουν να κάνουν υστερεκτομή και αμφίπλευρη ωοθηκεκτομή, ακολουθούμενη από θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα.

- ♦ Σιμπουταμίνη: Είναι ένα καινούργιο φάρμακο για τη θεραπεία της παχυσαρκίας. Εξαιτίας του σημαντικού ρόλου που παίζει η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη στην παθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, η απώλεια βάρους με μια υποθερμιδική δίαιτα βελτιώνει την υπερινσουλιναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, γι' αυτό και αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη θεραπεία των παχύσαρκων γυναικών με PCOS. Ωστόσο, η συμμόρφωση του ασθενούς με τη δίαιτα αποτελεί το βασικό πρόβλημα για την επιτυχία της θεραπευτικής παρέμβασης^{587, 588, 589, 590, 591}, αν και η σιμπουταμίνη αυξάνει τη συμμόρφωση στη δίαιτα και την απώλεια βάρους. Οι Tenvik et al το Νοέμβριο του 2003 μελέτησαν τη χορήγηση σιμπουταμίνης σε παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁵⁹². Από τα αποτελέσματα της έρευνας αυτή προέκυψε ότι η σιμπουταμίνη βοηθάει στη μείωση του σωματικού βάρους, του λόγου της περιφέρειας μέσης:γλουτών, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, των τριγλυκεριδίων, το εμβαδόν

στην καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης και στην αύξηση των επιπέδων της SHBG, τα οποία πιστεύεται ότι έμμεσα αντικατοπτρίζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επιπλέον, εκτός από την ευεργετική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, η σιμπουταμίνη επίσης επέφερε σημαντική βελτίωση στην υπερανδρογοναιμία και στην τριχοφυΐα.

♦ ΕΕ-οξεική κυπροτερόνη (EE-CPA): Στην ίδια έρευνα⁵⁹³ μελετήθηκε και η δράση της EE-CPA στην υπερανδρογοναιμία και την τριχοφυΐα όταν χορηγείται ταυτόχρονα και ξεχωριστά με τη σιμπουταμίνη. Όταν χορηγήθηκε η EE-CPA, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη, αλλά και αύξηση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων παρά την μείωση του βάρους. Όσον αφορά την ολική χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν βρει και οι Falsetti & Galbignani, οι οποίοι αναφέρουν ότι η θεραπεία με EE-CPA αυξάνει τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και της HDL στον ορό⁵⁹³, ενώ οι Belisle & Love αναφέρουν και αύξηση βάρους λόγω της χορήγησης CPA⁵⁴⁴. Όταν συγχορηγήθηκε η σιμπουταμίνη μαζί με την EE-CPA, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση στην HDL του ορού απ' ότι όταν είχε χορηγηθεί η σιμπουταμίνη ή η EE-CPA ξεχωριστά. Παρότι η συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε μείωση του εμβαδού στην καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης, δεν αυξήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξήθηκε η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στις παχύσαρκες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

5.2 Θεραπεία με βότανα

- **Utrica Dioica:** Το Utrica Dioica, γνωστό και ως αγκαθωτή τσουκνίδα, φαίνεται ότι έχει αποτελέσματα στην SHBG in vitro. Οι ρίζες της αγκαθωτής τσουκνίδα περιέχουν ένα σύνθετο μείγμα από νερό και συστατικά διαλυτά σε αλκοόλες, όπως λεκτίνες, φαινόλες, στερόλες και συνδετές τους. Τα ευεργετικά αποτελέσματα του εκχυλίσματος της τσουκνίδας αποδίδονται στους συνδετές, οι οποίοι είναι κυρίως με τη μορφή γλυκοζιδίων. Τα γλυκοζίδια διασπώνται με την διαδικασία της πέψης με τα προϊόντα μεταφοράς της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας να επιδεικνύουν μια δεσμευτική συγγένεια με την SHBG⁵⁹⁴. Επιπλέον, οι συνδετές μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα στο αίμα των ελεύθερων, δηλαδή δραστικών, στεροϊδών ορμονών, μετατοπίζοντάς τα από τις θέσεις σύνδεσης της SHBG⁵⁹⁵. Οι στεροϊδικές

ορμόνες, όπως και οι συνδετές της Urtical, μπορούν να εμποδίσουν τη δέσμευση της SHBG με τον υποδοχέα της. Αυτή η αντίδραση θα προκαλούσε αύξηση των επιπέδων της SHBG. Η SHBG είναι μια αλλοστερική πρωτεΐνη, στην οποία η αλληλεπίδραση πρωτεΐνης-υποδοχέα εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της θέσης σύνδεσης των στεροειδών. Όταν είναι δεσμευμένη με τον υποδοχέα της, η SHBG είναι ακόμα ικανή να δεσμεύσει τα στεροειδή του φύλου, το οποίο οδηγεί στο σχηματισμό ενός δεύτερου αγγελιοφόρου cAMP μέσα στο κύτταρο⁵⁹⁶. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από τους συνδετές της SHBG. Μια έρευνα in vitro από τους Hryb et al, εξέτασε τη δέσμευση της SHBG στο διαλυτό εκχύλισμα των ανθρώπινων μεμβρανών από τον προστάτη, και βρέθηκε ότι αυξάνονται τα επίπεδα της SHBG στην κυκλοφορία⁵⁹⁷. Παρόλο που δεν έχουν γίνει έρευνες σε ανθρώπους, η ρίζα του U. Dioica υπόσχεται πολλά στη θεραπεία του PCOS ρυθμίζοντας την SHBG στην κυκλοφορία.

- **Serenoa Repens:** Το Serenoa Repens (ή ριπιδοειδής φοίνικας) είναι ένα από τα πιο ευρεία χρησιμοποιούμενα βότανα για τη θεραπεία του BPH (καλοήθους υπερπλασία του προστάτη). Για μια ακόμη φορά, παρόλο που δεν έχουν γίνει έρευνες δομημένες για την χρήση της Serenoa στη θεραπεία του PCOS, το βότανο φαίνεται να είναι παρόμοιο με τη φαρμακευτική ουσία φιναστερίδη που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπερπλασίας του προστάτη (BPH). Το θεραπευτικό εκχύλισμα προέρχεται από την ξήρανση του ώριμου φρούτου από το αμερικάνικο κοντό δέντρο του Serenoa Repens. Οι ιθαγενείς της Αμερικής στη Φλόριντα πρωτοχρησιμοποίησαν τα μούρα από το δέντρο Serenoa Repens στην αρχή του 1700 για τη θεραπεία της ατροφίας των όρχεων, της δυσλειτουργίας της στύσης και τη διόγκωση ή τη φλεγμονή του προστατικού αδένος⁵⁹⁸. Οι μηχανισμοί δράσης του δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά πιστεύεται ότι συμμετέχει στην αλλαγή του μεταβολισμού της χοληστερόλης⁵⁹⁹ και έχει αντι-οιστρογονικές, αντι-ανδρογονικές και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες⁶⁰⁰. Σε μια in vitro έρευνα των Bayne et al, η Serenoa παρουσίασε αξιοσημείωτη αναστολή της 5-άλφα-αναγωγής στα επιθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες σε δείγματα από προστατικό ιστό ανδρών που έπασχαν από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Τα δείγματα πάρθηκαν από τους άντρες μετά την εκτομή. Αυτή η έρευνα επίσης έδειξε ότι τα επίπεδα του PSA δεν αυξήθηκαν με τη χορήγηση της Serenoa, υποδεικνύοντας ότι αυτό το βότανο δεν συμμετέχει σε άλλες διαδικασίες που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα, όπως

κάνουν κάποιες φαρμακευτικές ουσίες όπως το φάρμακο φιναστερίδη⁶⁰¹. Μια έρευνα του JAMA περιλάμβανε 18 τυχαίες ελεγχόμενες δειγματοληψίες σε άντρες με συμπτωματική υπερπλασία του προστάτη και θεραπεία με συμμετοχή της Serenoa μόνο ή σε συνδυασμό με άλλες φυτοθεραπευτικές ουσίες. Στις θεραπευτικές ομάδες χορηγήθηκε είτε Serenoa, είτε τυφλό, είτε μια άλλη φαρμακολογική ουσία για τη θεραπεία του προστάτη. Γενικά, συγκρινόμενοι με του άντρες που πήραν το «τυφλό», οι άντρες που θεραπεύτηκαν με Serenoa είχαν αξιοσημείωτη βελτίωση στα συμπτώματα στον ουροφόρο σωλήνα, υποδεικνύοντας βελτίωση στη ρύθμιση των ανδρογόνων. Μια δόση περίπου 320 mg/ ημέρα έχει καθιερωθεί ως η ασφαλής και αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με τα ανδρογόνα⁶⁰². Έρευνες για τη χρήση του στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι εγγυημένες.

- **Vitex agnus-castus:** Το vitex agnus-castus, γνωστό και ως καρπός από το δέντρο της αθωότητας, παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου, κυρίως για να βοηθήσει να καθιερωθούν ομαλοί μηνιαίοι κύκλοι και να βελτιωθεί η γονιμότητα. Το Vitex δεν περιέχει ορμόνες αλλά θεωρείται ότι προάγει την ορμονική δραστηριοποίηση με τη δράση του στην υπόφυση, κυρίως για την παραγωγή ωχρινοποιού ορμόνης. Θεωρείται ότι το Vitex προκαλεί προσαρμοστικά ερεθίσματα στην πρόσθια υπόφυση για την ρύθμιση της απελευθέρωσης της LH. Η LH ερεθίζει την έκκριση του ωχρού σωματίου μετά την ωορρηξία για την παραγωγή προγεστερόνη, η οποία τελικά ρυθμίζει τον κύκλο της γυναίκας. Σε μια μελέτη που επιτελέστηκε σε 96 στείρες γυναίκες, χρησιμοποιήθηκε 1,8 ml εκχυλίσματος Vitex ή «τυφλό» για τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 56% των γυναικών που πήραν Vitex είτε έμειναν έγκυες ή επέτυχαν ομαλή εμμηνορρυσία. Στην ίδια ομάδα των γυναικών επίσης παρατηρήθηκε αύξηση στην συγκέντρωση της ωχρινοποιού ορμόνης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που το ποσοστό ήταν 36%⁶⁰³. Κατά τη διάρκεια της έρευνας επιτεύχθηκαν στο σύνολο 15 εγκυμοσύνες. Η χρήση του Vitex στη θεραπεία του PCOS και των σχετικών ανωμαλιών της εμμηνορρυσίας υπόσχεται πολλά σε σχέση με τη βοήθεια να καθιερωθούν ομαλοί καταμήνιοι κύκλοι και γονιμότητα.

5.3 Εγχειρήσεις

Αρκετές τεχνικές χειρουργικών επεμβάσεων για τη διόρθωση της υπερπλασίας των ωοθηκών έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της στειρότητας λόγω του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών⁶⁰⁴. Η μερική εκτομή ή το ξερίζωμα των ωοθηκικών ιστών προκάλεσε σε περισσότερες από το 80% των ασθενών ωορρηξία και σε πάνω από το 50% εγκυμοσύνη. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη έρευνα, η συχνότητα σύλληψης δεν διέφερε πολύ μετά από ηλεκτροκαυτηρίαση των ωοθηκών και μετά από χορήγηση γοναδοτροπινών. Όμως η συχνότητα των αποβολών ήταν χαμηλότερη στις εγκυμοσύνες που επήλθαν μετά από την ηλεκτροκαυτηρίαση⁶⁰⁵. Το πλεονέκτημα των χειρουργικών επεμβάσεων για τη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβάνει την αποφυγή των κινδύνων που υπάρχουν μετά από τη χορήγηση γοναδοτροπινών, όπως είναι το σύνδρομο υπερερεθισμού των ωοθηκών και οι πολλαπλές εγκυμοσύνες^{605 606}.

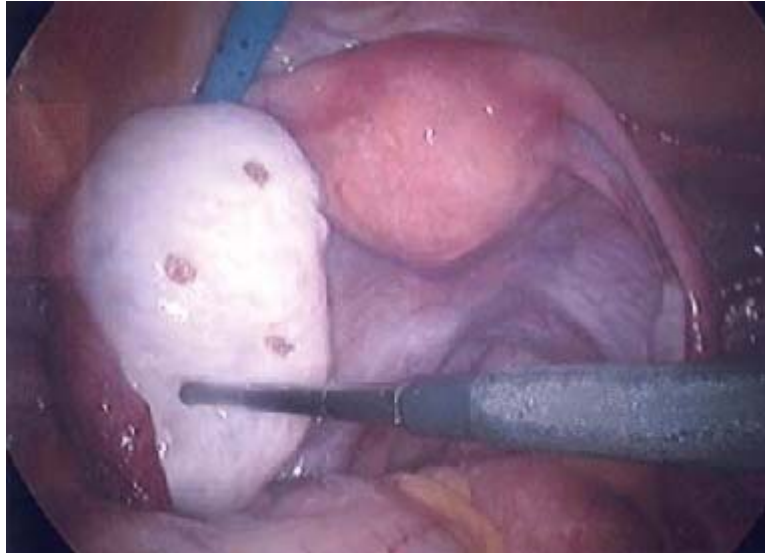
Η έρευνα των Duleba et al το 2003⁶⁰⁶ που έγινε σε 33 γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που έπασχαν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έδειξε ότι η λαπαροσκοπική εκτομή των ωοθηκών οδήγησε σε άριστη συχνότητα εγκυμοσύνης. Η εκτομή οδήγησε σε μείωση στα επίπεδα τεστοστερόνης και LH, αλλά σε χειροτέρευση και όχι βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ οι γυναίκες που έμειναν έγκυες μετά την επέμβαση, κατά μέσο όρο ήταν λιγότερο παχύσαρκες, είχαν καλύτερα λιπιδαιμικά προφίλ και παρουσίαζαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη από ότι οι γυναίκες που δεν συνέλαβαν. Δηλαδή, από την παραπάνω έρευνα διαπιστώθηκαν τα κριτήρια επιτυχίας της επέμβασης, αν και ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την επιτυχή έκβαση είναι ο δείκτης μάζας σώματος, αφού απ' αυτόν επηρεάζονται η αντίσταση στην ινσουλίνη και το λιπιδαιμικό προφίλ. Οι Lemieux et al⁶⁰⁷ και οι Tulandi et al⁶⁰⁸ βρήκαν ότι η λαπαροσκοπική επέμβαση στις ωοθήκες δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης, αλλά οι Saleh et al⁶⁰⁹ αναφέρουν μετά την επέμβαση μια μέτρια μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης στις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία και όχι σε αυτές με φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα.

Παρόλο που οι προαναφερθείσες μελέτες προσδίδουν αρκετά πλεονεκτήματα στην χειρουργική θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, αρκετά σημαντικά θέματα παραμένουν αδιευκρίνιστα. Καταρχήν, οι χρησιμοποιούμενες λαπαροσκοπικές τεχνικές της μερικής εκτομής των ωοθηκών, όπως το laser ή η

ηλεκτροχειρουργική τομή, δεν επιτρέπουν την ακριβή εκτίμηση της ωοθηκικής καταστροφής. Κατά δεύτερον, η σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μερικής ωοθηκικής καταστροφής είναι ακόμα αδιευκρίνιστη. Και τρίτον, επειδή το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά η αναγνώριση των ασθενών που θα ανταποκριθούν στη χειρουργική θεραπεία⁶⁰⁷.

Μια μελέτη με γυναίκες με PCOS αξιολόγησε την έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια χρησιμοποιώντας την δοκιμασία ερεθισμού της ACTH μετά από αμφίπλευρη εκτομή ωοθηκών για να παρακινηθεί χειρουργικά η ωορρηξία. Η έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια αξιολογήθηκε πριν και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Η ομάδα με PCOS συγκρίθηκε με μια ομάδα γυναικών με φυσιολογικούς κύκλους ωορρηξίας και αντιστοιχίσθηκαν για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Πριν την επέμβαση, η ομάδα με PCOS εμφάνιζε υψηλότερα βασικά επίπεδα τεστοστερόνης, ανδροστενεδιόνης, 17-υδόξυ-προγεστερόνης (17-OHP) και LH, με χαμηλή SHBG. Μετά την εκτομή, τα άτομα με PCOS εκδήλωσαν σημαντική μείωση στο μέσο όρων των επιπέδων τεστοστερόνης, ανδροστενεδιόνης, 17-OHP, LH, καθώς και αύξηση στη SHBG. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της DHEA⁶¹⁰. Η αυξημένη απόκριση της ανδροστενεδιόνης στο ερέθισμα της ACTH δείχνει ότι η υπερανδρογονική απόκριση προέρχεται από τα επινεφρίδια και πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω σχετικά με πιθανές καταστάσεις που σχετίζονται με στρες. Επίσης, είναι πιθανό ότι ο επινεφριδιακός υπερανδρογονισμός διατηρεί τη δυσλειτουργία των ωοθηκών σε κάποιους ασθενείς με PCOS. Σε ασθενείς με PCOS και υπερβολική έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή καθιέρωσε την ομαλότητα του καταμήνιου κύκλου μόνο στο 30-66% των ασθενών⁶¹¹. Προηγούμενοι ερευνητές βρήκαν ότι τα επίπεδα DHEA είναι αυξημένα στο 70-75% των ασθενών με PCOS⁶¹².

Συμπερασματικά, οι χειρουργικές επεμβάσεις ενδεχομένως να αποτελούν τις νέες θεραπευτικές προοπτικές για τη θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Όμως, σίγουρα αποτελούν μια τεχνική η οποία πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, από εξειδικευμένους επιστήμονες γιατί εάν καταστραφεί μεγάλη ποσότητα ωοθηκικού ιστού υπάρχει κίνδυνος πρόωμης ωοθηκικής ανεπάρκειας στο μέλλον¹⁵⁰.



Μικρές τρύπες έγιναν στο φλοιό της ωοθήκης κατά τη λαπαροσκόπηση με διαθερμία για να προαχθεί η ωορρηξία σε ασθενή με PCOS¹⁵⁰

5.4 Άλλες θεραπευτικές προοπτικές:

Οι θεραπείες για το PCOS πρέπει να είναι περιορισμένες στις προαναφερθείσες θεραπείες, αλλά πρέπει να συμπεριλαμβάνονται και θεραπείες για την αποτοξίνωση του ήπατος, ειδικότερα των αντιδράσεων του κυτοχρώματος p450. Αυτό θα βοηθήσει να καθιερωθεί αρκετός ο ορμονικός μεταβολισμός και να γίνει πιο έντονη η ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης. Επιπλέον θεραπευτικές προοπτικές μπορεί να περιλαμβάνουν την βελτίωση της λειτουργίας των επινεφριδίων, έτσι ώστε ο οργανισμός να είναι περισσότερο ικανός για να χειριστεί το φυσικό και ψυχικό στρες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

6.1 Συμπεράσματα

Επομένως, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια αρκετά συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή των γυναικών την αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι εκδηλώσεις του ποικίλουν, από απλά δυσάρεστες συνέπειες στην εξωτερική εμφάνιση των πασχουσών (έντονη τριχοφυΐα, ακμή) μέχρι πολύ σοβαρές για την υγεία επιπλοκές (αμμηνόρροια, έλλειψη ωορρηξίας, ψυχικές ασθένειες). Μπορεί κατά την εφηβεία, όταν πρωτοεκδηλώνεται το σύνδρομο να μην έχει σημαντικές προεκτάσεις, όμως αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και συστηματικά, η ασθενής διατρέχει σημαντικούς κινδύνους για την υγεία και τη ζωή της, όπως να νοσήσει από σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο και να μην μπορέσει να τεκνοποιήσει.

Η αυξημένη συχνότητα της παχυσαρκίας στον πληθυσμό των ασθενών από το PCOS και μόνο αρκεί να καταλάβει κανείς τη σημασία της διατροφικής παρέμβασης. Η απώλεια βάρους αποτελεί πρωταρχικό στόχο για μια έφηβη νεοδιαγνωσθείσα που έχει σωματικό βάρος άνω του φυσιολογικού. Η απώλεια βάρους οδηγεί σε βελτίωση των μεταβολικών, ενδοκρινολογικών και κλινικών παραμέτρων του συνδρόμου, όμως πρέπει να διατηρηθεί προκειμένου να είναι διαχρονικά τα πλεονεκτήματά της. Επίσης, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας είναι αδιαμφισβήτητα ευεργετική. Ωστόσο, η σύσταση της δίαιτα, αν και φαινομενικά δε φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στο ορμονικό προφίλ, είναι μια θεματική ενότητα που θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ισχυρά επιστημονικά δεδομένα για τη συμμετοχή των επιμέρους μικροθρεπτικών συστατικών στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η επιστημονική κοινότητα εστίασε την προσοχή της περισσότερο στις υποθετικά «βλαβερές» για όλες τις νόσους ουσίες, δηλαδή την καφεΐνη, το τσιγάρο και το αλκοόλ. Πράγματι, πιστοποιήθηκε η πολύ μεγάλη αρνητική επίδραση του τσιγάρου για τις εκδηλώσεις και τους κινδύνους του συνδρόμου, ενώ για τις άλλες δύο ουσίες, οι απόψεις είναι αντικρουόμενες, αν και όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι οι ασθενείς θα πρέπει να τις καταναλώνουν με μετριοπάθεια.

Η επιστήμη προχωρά και κάτι που παλιότερα θεωρούνταν αθεράπευτο, τώρα με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, τη συστηματική παρακολούθηση και την υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών στην καθημερινότητα, όπως «σωστή» διατροφή,

σωματική άσκηση, περιορισμένη κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ, αποχή από το κάπνισμα, μπορεί να πάψει να αποτελεί πρόβλημα. Οι συνέπειες πάντως του συνδρόμου, πάντα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να γίνονται τακτικά όλες οι απαραίτητες εξετάσεις προκειμένου να αποφευχθούν οι μη αναστρέψιμες καταστάσεις, κυρίως μετά την 3^η δεκαετία της ζωής.

Τέλος, όσων αφορά τη μειωμένη γονιμότητα που παρουσιάζουν οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, η τεχνολογία έχει προοδεύσει και προς αυτή την κατεύθυνση. Πλέον, η εγκυμοσύνη μπορεί να επιτευχθεί στην πλειοψηφία των ασθενών είτε με τη χορήγηση μόνο φαρμάκων είτε και με κάποιες χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, η έγκαιρη αντιμετώπιση των παραμέτρων του συνδρόμου, υπόσχεται μεγαλύτερη ευκολία στην σύλληψη.

6.2 Μελλοντικοί τομείς έρευνας

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια πάθηση που λόγω της ετερογένειας των συμπτωμάτων της και των πολλών επιπτώσεών της, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Παρότι πλέον είναι γνωστή η παθοφυσιολογία του και τα κλινικά χαρακτηριστικά του, χρειάζεται να ερευνηθούν αρκετά σημεία ακόμα σχετικά με το PCOS.

Καταρχήν, η γενετική βάση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών⁶¹³ δεν είναι πλήρως κατανοητή, γεγονός που δυσχεραίνει την πρόβλεψη και την αποτελεσματική θεραπεία του συνδρόμου. Οι φυλετικές διαφορές στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να εξακριβωθούν ακόμα περισσότερο, αφού αποτελούν ένδειξη των διαφορών στο γονότυπο που προκάλεσαν τη διαταραχή και να επιτελεστούν αρκετά πειράματα γενετικής⁶¹⁴ προκειμένου να διευκρινιστεί ο ρόλος της γενετικής σαν θεραπευτική προσέγγιση.

Οι ευαυσθητοποιητές της ινσουλίνης, και κυρίως η μετφορμίνη χορηγούνται αρκετά συχνά στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, χωρίς όμως να έχουν διερευνηθεί τα μακροχρόνια αποτελέσματα της χορήγησής τους⁶¹⁴.

Όσων αφορά τη διαιτητική συνεισφορά, αποτελεί ένα μεγάλο θέμα, αρκετά προσοδοφόρο για το σχεδιασμό νέων ερευνών. Επιπλέον μελέτες πρέπει να επιτελεστούν προκειμένου να αξιολογηθεί ο ρόλος της σύστασης της δίαιτας στις μεταβολικές και ενδοκρινολογικές παραμέτρους του συνδρόμου¹⁸⁶, καθώς και για την κατανάλωση αλκοόλ στις γυναίκες με PCOS⁴⁹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Zawadzki JK, Dunaif A "Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach" In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds "Polycystic ovary syndrome" Boston, MA: *Blackwell Scientific*; 1992: 377-384
(35)
- ² Chang RJ "Polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria" In: Chang RJ, Heinder JJ, Dunaif A eds "Polycystic ovary syndrome" New York: *Marcel Dekker, Inc*; 2002: 361-365
- ³ Balen AH "The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels" *Lancet* 1999; **354**: 966-967
- ⁴ Balen AH, Conway GS, Kltas G et al "Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1742 patients" *Human Reproduction* 1995; **10**: 2107-2111
- ⁵ Barnes R, Rosenfield RL "The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment" *Ann Internal Medicine* 1989; **10**: 386-399
- ⁶ Achard C, Thiers J. "Le vrilisme pileire et son association a l' insuffisance glycolytique (diabete des femme a barbe)" *Bull Acad Natl Med* 1921; **86**: 51-83
- ⁷ Stein IF, Leventhal ML "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1935; **29**: 181-191
- ⁸ Oberfield S. Metabolic lessons from the study of young adolescents with polycystic ovary syndrome is insulin indeed the culprit? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 3520-3525
- ⁹ Wild RA "Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess" *American Journal of Medicine* 1995; **98**: 27S-32S
- ¹⁰ Dahlagren E, Johansson S, Lindstedt G, et al "Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones" *Fertility and Sterility* 1992; **57**: 505-513
- ¹¹ Jafari K, Javaheri G, Ruiz G "Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome" *Obstetric Gynecology* 1978; **51**: 97-100
- ¹² Garmina E, Ditkoff EC, Malizia G, et al "Increased circulating levels of immunoreactive betaendorphin in polycystic ovary syndrome is not caused by increased pituitary secretion" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1992; **167**: 1819-1824
- ¹³ Legro RS "The genetics of polycystic ovary syndrome" *American Journal of Medicine* 1995; **98**: 9
- ¹⁴ Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson V et al "How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?" *Clinical Endocrinology* 1992; **37**: 127-134
- ¹⁵ Polson DW, Adams J, Wadsworth J & Franks S "Polycystic ovaries – a common finding in normal women" *Lancet* 1988; **I**: 870-872

-
- ¹⁶ Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP "Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women" *Clinical Endocrinology* 1999; **51**: 779-786
- ¹⁷ Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA "Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology" *British Medical Journal* 1998; **317**: 329-332
- ¹⁸ Lobo R, Carmina E. "The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome" *Ann Internal Medicine* 2000; **132**: 989-993
- ¹⁹ Sozen I, Arici A. "Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome" *Obstet Gynecol Surv* 2002; **55**: 321-328
- ²⁰ Zborowski JV, Cauley JA, Talbot EO, et al. Clinical Review 116: "Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 3496-6506
- ²¹ Ovalle F, Azziz R "Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus" *Fertility and Sterility* 2002; **77**: 1095-1105
- ²² Rodin DA, Barro G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS "Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1998; **49**: 91-99
- ²³ Dramusic V, Coh VH, Rajan U, Wong YC, Ratnam SS "Clinical endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents" *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 1997; **10**: 125-132
- ²⁴ Dunaif A "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis" *Endocrinol Rev* 1997; **18**: 774-800
- ²⁵ Nestler JE "Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist" *Fertility and Sterility* 1998; **70**: 811-812
- ²⁶ Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, Gimpel T, Castracane VD "Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations" *American Journal of Obstetric Gynecology* 2002; **187**: 1362-1369
- ²⁷ Gardner LI, Stern MP, Haffner SM, Gaskill SP, Hajuda HP, Relethford JH et al "Prevalence of diabetes in Mexican Americans: relationship to percent of gene pool derived from native American sources" *Diabetes* 1984; **33**: 86-92
- ²⁸ Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milson SR "The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome" *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; **41**: 202-206
- ²⁹ Norman RJ, Mahabeer S, Master S "Ethnic differences in insulin and glucose response between white and Indian women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1995; **63**: 58-62
- ³⁰ Notelovitz M "An interracial comparison of insulin secretion in normal non-pregnant women" *S Afr Med J* 1976; **50**: 1214-1217

-
- ³¹ Dunaif A, Serbara I, Delson R, Green G "Ethnicity and polycystic ovarian syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action on Caribbean-Hispanic women" *Diabetes* 1993; **42**: 1462-1468
- ³² Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. "Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome" *Diabetes Care* 1992; **22**: 141-146
- ³³ Corenblum B "Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease" *J Obstet Gynaecol Can* 2001; **23**: 1075-1080
- ³⁴ Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H "Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: A retrospective cohort study" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2000; **52**: 595-600
- ³⁵ Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A "Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women" *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 1992; **71**: 599-604
- ³⁶ Lapidus L "Ischaemic heart disease, stroke and total mortality in women; results from a prospective population study in Gothenberg, Sweden" *Acta Medica Scandinavica Supplementum* 1986; **702**: 1-42
- ³⁷ Achard C, Thiers J "Le virrillisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolitique (diabetes à femmes de barbes)" *Bulletin de L'Academie Nationale de Medicine* 1921; **86**: 51-66
- ³⁸ Pierpoint T, McKeigue MP, Issacs AJ, Wild SJ, Jacobs HS "Mortality in women with polycystic ovary syndrome at long term follow up" *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; **51**: 581-586
- ³⁹ Carey Ah, Chan KL, Short F, et al "Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness" *Clinical Endocrinology* 1993; **38**: 653-658
- ⁴⁰ Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A "Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; **70**: 669-704
- ⁴¹ Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Guidice LC "The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease" *Endocr rev* 1999; **20**: 535-583
- ⁴² Reaven G "Syndrome X: 10 years after" *Drugs* 1999; **58**: 19-20
- ⁴³ Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H "Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; **78**: 1052-1058
- ⁴⁴ Moller DE, Filier JS "Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications" *New England Journal of Medicine* 1991; **325**: 938-949
- ⁴⁵ 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" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; **62**: 904-10

-
- ⁴⁶ Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F "Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2001-2005
- ⁴⁷ Horton R, Pasupuletti V, Antonipillai I "Androgen induction of 5-a-reduction activity may be mediated via insulin like growth factor-1" *Endocrinology* 1993; **1233**: 447-451
- ⁴⁸ Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE "Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease" *Journal of Clinical Endocrinology and Medicine* 1980; **50**: 113-116
- ⁴⁹ Chang RJ, Nakamura RM, Judd HI, Kaplan SA "Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; **57**: 356-359
- ⁵⁰ Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjasky A "Profound periferal insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome" *Diabetes* 1989; **38**: 1165-1174
- ⁵¹ Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA "Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin like growth factor and insulin like growth factor small binding protein in polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1990; **335**: 593-603
- ⁵² Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS "Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with PCOS" *Clinical Endocrinology* 1992; **37**: 109-116
- ⁵³ Jialal I, naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM "Evidence for insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; **64**: 1066-1069
- ⁵⁴ Ke WX, Shan GQ, Hua SY "Different responses of insulin, C-peptide and testosterone to an oral glucose tolerance test in two groups of women with polycystic ovarian syndrome" *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; **75(2)**: 166-169
- ⁵⁵ Yildrit B, Sabir N, Kaleli B "Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2003; **79**: 1358-1364
- ⁵⁶ Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M "Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease" *Fertility and Sterility* 2003; **80**: 123-127
- ⁵⁷ Ovesen P, Moller J, Ingeralev HJ et al "Normal basal and insulin stimulated fuel metabolism in lean women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; **77**: 1636-1640
- ⁵⁸ Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H "Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; **78**: 1052-1058

-
- ⁵⁹ Rajkhowa M, Bicknell J, Jones M, Clayton RN "Insulin sensitivity in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome- relationship to hyperandrogenaemia" *Fertility and Sterility* 1994; **61**: 605-611
- ⁶⁰ Dale PO, Tomb T, Vaolir S, Abyholm T "Body weight, hyperinsulinaemia and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: evidence of tow distinct populations" *Fertility and Sterility* 1992; **58**: 487-491
- ⁶¹ Antilla I, Ding Yq, Ruuitiaianen K et al "Clinical features and circulating gonadotropin, androgen and insulin interactions in women with features of polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1991; **55**: 1057-1061
- ⁶² Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A et al "The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries" *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; **39**: 351-355
- ⁶³ Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus an impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 165-169
- ⁶⁴ Abate N et al "Relationships of generalized and regional adiposity to insulinsensitivity in men" *J Clin Invest* 1995; **96**: 88-98
- ⁶⁵ Pasquali R, Casimirri F., Venturoli S "Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome" *Metabolism* 1994; **43**: 706-713
- ⁶⁶ Fujioka, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Seiichiro T "Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity" *Metabolism* 1987; **36**: 54-59
- ⁶⁷ Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Tokunaga K "Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity" *Ann NY Acad Sci* 1995; **748**: 399-406
- ⁶⁸ Sharp PS, Kiddy DS, Reed MJ, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S "Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of androgen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1991; **35**: 253-257
- ⁶⁹ Robinson S, Kiddy D, Gelding SV et al "The relation of insulin sensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries" *Clinical Endocrinology* 1993; **39**: 351-355
- ⁷⁰ Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Viccenati V, Colitta D, Caramelli E et al "The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment" *Clinical Endocrinology (oxf)* 1999; **50**: 517-527
- ⁷¹ Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds "The Polycystic Ovary Syndrome" *Cambridge, MA: Blackwell Scientific*; 1992
- ⁷² Ciaraldi TP, El-Roely A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS "Cellular mechanisms of insulin reasistance in polycystic ovarian syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **65**: 577-583

-
- ⁷³ Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrajansky A, Licholai T "Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome" *Diabetes* 1992; **41**: 1257-1266
- ⁷⁴ Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odon-Ford R, Olefsky JM, Yen SSC "Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 1421-1425
- ⁷⁵ Ciaraldi TP, El-Roely A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS "Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **65**: 577-583
- ⁷⁶ Hotle J, "Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with polycystic ovary syndrome" *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; **10**: 221-247
- ⁷⁷ Buffington CK, Kitabchi AE "Evidence for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovarian syndrome" *Metabolism* 1994; **43**: 1367-1372
- ⁷⁸ Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DJ, Behrman HR "Effects of insulin and insulin-like growth factors on proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells" *Biol Reprod* 1997; **56**: 891-897
- ⁷⁹ Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DJ "Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells" *Fertility and Sterility* 1998; **69**: 335-340
- ⁸⁰ Duleba AJ, Spaczynski RZ, Olive DJ, Behrman HR "Divergent mechanisms regulate proliferation/ survival and steroidogenesis of theca-interstitial cells" *Mol Hum Reprod* 1999; **5**: 193-198
- ⁸¹ Markussis V, Coni MH, Tolis G "The role of insulin in ovarian size in patients with the polycystic ovary syndrome" *Gynecology and Endocrinology* 1994; **8**: 197-202
- ⁸² Kyei-Mensah AA, LinTan S, Zaidi J, Jacobs HS "Relationship of ovarian stromal volume to serum androgen concentrations in patients with polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1998; **13**: 1437-1441
- ⁸³ Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC "Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1993; **59**: 544-549
- ⁸⁴ Hughesdon PE "Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and so called 'heporthecosis'" *Obstet Gynecol Surv* 1982; **37**: 59-77
- ⁸⁵ Barbieri RL "The role of adipose tissue and hyperinsulinemia in the development of hyperandrogenism in women" In: *Adipose Tissue and Reproduction*. Karger:Basel; 1990: 42-57
- ⁸⁶ Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al "A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; **72**: 83-9
- ⁸⁷ Preziosi P, Barret-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D "Interrelationship between plasma sex hormone-binding globulin and

plasma insulin in healthy adult women: The telecom study" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; **76**: 283-287

⁸⁸ Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V et al "Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction" *Clinical Endocrinology* 1993; **39**: 363-367

⁸⁹ Poretsky L, Chandrasekher YA, Bai C, Liu HC, Rosenwaks Z, Guidice I "Insulin receptor mediates inhibitory effect of insulin, but not of insulin like growth factor (IGF)-1, on IGF binding protein 1 (IGFBP-1) production in human granulose cells" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 493-496

⁹⁰ Speroff L, Glass RH, Kase NG "Clinical gynecologic endocrinology and infertility" Baltimore, Md.: *Lippincott Williams & Wilkins*; 1999

⁹¹ Hautanen A "Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity" *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**: S64-S70

⁹² Faloia E, Filippini S, Mancini V, et al "Effect of finasteride in idiopathic hirsutism" *J Endocrinol Invest* 1998; **21**: 694-698

⁹³ Von Shoultz B, Carlstrom K "On the regulation of sex hormone-binding globulin. A challenge of old dogma and outlines of an alternative mechanism" *J Steroid Biochem Mol Biol* 1989; **32**: 327-334

⁹⁴ Cara J, Rosenfield R "Insulin-like growth factor-I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian theca-interstitial cells" *Endocrinology* 1988; **123**: 733-739

⁹⁵ Nahum R, Thong KJ, Hillier SG "Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro" *Human Reproduction* 1995; **10**: 75-81

⁹⁶ Yildiz BO, Gedik O "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia" *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2001; **100**: 62-66

⁹⁷ Burgan GA, Givens JR, Kitabchi AE "Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; **50**: 113-116

⁹⁸ Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA "Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; **57**: 356-359

⁹⁹ Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA "insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Am J Obstet Gynecol* 1983; **147**: 588-592

¹⁰⁰ Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ "Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; **62**: 904-910

¹⁰¹ dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Ferriani RA, Silva de Sa MF "Insulin secretion in obese and non obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism" *Gynecol Endocrinol* 1995 ; **9**: 45-50

-
- 102** Nestler JE, Jakubowicz DJ, deVargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F "Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoglycan mediators as the signal transduction system" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2001-2005
- 103** Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L "Metformin therapy improves hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2000; **73**: 11149-11154
- 104** Velazquez EM, Mendosa S, Hamer T, Sosa F, Clueck CJ "metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy" *Metabolism* 1994; **43**: 647-654
- 105** Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN et al "Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; **68**: 1027-1032
- 106** Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G "Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome" *New England Journal of Medicine* 1999; **340**: 1314-1320
- 107** Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R "Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome" *New England Journal of Medicine* 1998; **338**: 1876-1880
- 108** Azziz R, Ehermann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshettian AG et al "Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 1626-32
- 109** Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R "Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2004; **81**: 120-125
- 110** Nestler JE, Jakubowicz DJ "Diseases in ovarian cytochrome p450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome" *New England Journal of Medicine* 1996; **335**: 617-623
- 111** McGee E, Sawetawan C, Bird I, Rainey WE, Carr BR "the effects of insulin on 3b-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human luteinized granulosa cells" *J Soc Gynecol Invest* 1995; **2**: 535-541
- 112** L' Allemand D, Penhoat A, Lebrethon M-C, Ardevol R, Beehr V, Delkers W, Saez JM "Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotrophin receptor messenger ribonucleic acid levels cells" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 3892
- 113** Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M "Insulin infusion amplifies 17a-hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17, 20-lyase activity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 881

-
- 114** Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ "Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion" *Fertility and Sterility* 1986; **45**: 327-333
- 115** Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A "Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; **70**: 699-704
- 116** Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Am J Obstet Gynecol* 1983; **147**: 588-592
- 117** Holmang A, Larsson BM, Brzezinska Z, Bjorntorp P "Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats" *Am J Physiol* 1992; **262**: E851-E855
- 118** Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al "Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **75**: 577-583
- 119** Rebuffe-Scrive M, Marin P, Bjorntorp P "Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men" *Int J Obes* 1991; **15**: 791-795
- 120** Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, et al "Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1986; **154**: 139-144
- 121** Krischner MA, Samojlik E, Drejka M et al "Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; **70**: 473-479
- 122** Pieris An, Mueller A, Struve MF, et al "Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; **64**: 162-169
- 123** Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME "Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1986; **154**: 384-389
- 124** Novak ER, Goldberg B, Jones GS, O' Tool RV "Enzyme histochemistry of the menopausal ovary associated with normal and abnormal endometrium" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1965; **93**: 669-682
- 125** Moran C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R "Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass" *Fertility and Sterility* 1999; **71**: 671-674
- 126** Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk F, Lobo R "Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?" *American Journal of Obstetric Gynecology* 1992; **167**: 1807-1812
- 127** Rosenfield RL "Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome" *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; **28**: 265-293
- 128** Plouffe L JR "Disorders of excessive hair growth in the adolescent" *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; **27**: 79-99

-
- 129** Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR "Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2317-2323
- 130** Barner RB "The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies" *J Endocrinol Invest* 1998; **21**: 567-579
- 131** Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB et al :Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome?" *Histopathology* 1991; **19**: 445-452
- 132** Futterweit W, Deligdisch L "Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; **62**: 16-21
- 133** Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ et al "Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound" *Human Reproduction* 1997; **12**: 905-909
- 134** Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L et al "Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 995-1000
- 135** Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, Fox J, Dunaif A "Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome" *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 14956-14960
- 136** Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A "Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; **87**: 2134-2138
- 137** Schneider J, Bradlow HL, Strain G, et al "Effect of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; **56**: 973-978
- 138** McKenna TJ "Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome" *N Engl J Med* 1988; **318**: 558-562
- 139** Berga SL, Guzick DS, Winters SJ "Increased luteinizing hormone and α -subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; **77**: 895-901
- 140** Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS "Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 3728-3733
- 141** Burger CW, Korsen T, van Keseel H, van Dop PA, Caron FJ, Schoemaker J "Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; **61**: 1126-1132

-
- 142** Kazer RR, Kessel B, Yen SS "Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; **65**: 233-236
- 143** Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE "Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 2248-2256
- 144** Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr "Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; **66**: 165-172
- 145** De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G "Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 99-102
- 146** Sir-Petermann T, Rabenbauer B, Wildt L "The effect of flutamine on pulsatile gonadotropin secretion in hyperandrogenaemic women" *Human Reproduction* 1993; **8**: 1807-1812
- 147** Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC "Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamine restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 4047-4052
- 148** Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC "Polycystic ovary syndrome: evidence of reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 582-590
- 149** Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW "Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood" *Fertility and Sterility* 1997; **67**: 155-163
- 150** Hamilton-Fairley D, Taylor A "ABC of subfertility: Clinical Review" *BMJ* 2003; **327**: 546-549
- 151** Despres JP et al "Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients" *BMJ* 2001; **322**: 716-720
- 152** Wang JX et al "Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study" *BMJ* 2000; **321**: 1320-1321
- 153** Hull MG "Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies" *Gynecol Endocrinol* 1987; **1**: 235-245
- 154** Crowley WF "New tools for pituitary-gonadal assessment" In: Filicori M, Flagmini C "The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment" Amsterdam: Elsevier 1996: 287-293
- 155** Yen SS "The polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1980; **12**: 177-207
- 156** Filicori M, Flamigni C, Campaniello E, Valdiserri A, Ferrari P, Marigiola MC, Michelacci L, Pareschi A "The abnormal response of polycystic ovarian disease

patients to exogenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone : characterization and management" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989 ; **69**: 825-831

157 Homburg R "Adverse effects of luteinizing hormone on fertility: fact or fantasy" *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; **12**: 555-563

158 Mann RJ, Keri RA, Nilson JH "Transgenic mice with chronically elevated luteinizing hormone are infertile due to anovulation, defects in uterine receptivity, and midgestation pregnancy failure" *Endocrinology* 1999; **140**: 2592-2601

159 Risma KA, Hirshfield AN, Nilson JH "Elevated luteinizing hormone in prepubertal transgenic mice caused hyperandrogenemia, precocious puberty, and substantial ovarian pathology" *Endocrinology* 1997; **138**: 3540-3547

160 Crowley WF "New tools for pituitary-gonadal assessment" In: Filicori M, Flagmini C "The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment" Amsterdam: Elsevier; 1996: 287-293

161 Wildt L, Sir-Petermann T, Leyendecker G, et al "Opiate antagonist treatment of ovarian failure" *Human Reproduction* 1993; **8**: 168-174

162 Jenkins PJ, Crossman A "The control of the gonadotrophin releasing hormone pulse generator in relation to opioid and nutritional cues" *Human Reproduction* 1993; **8**: 154-161

163 Conway GS, Honour JW, Jacobs HS "Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients" *Clinical Endocrinology* 1989; **30**: 459-470

164 Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al "Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; **66**: 165-172

165 Crowley WF "New tools for pituitary-gonadal assessment" In: Filicori M, Flagmini C "The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment" Amsterdam: Elsevier; 1996: 287-293

166 Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS "Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1983; **39**: 674-678

167 Brismak K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K "Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-1 in insulin dependent diabetes" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; **79**: 872-878

168 Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheswari H, Baumann G, Yen SSC "Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 2854-2864

169 Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski W, Makowska A, Jeske W, Brezinska A, Sasynski P, Zgliczynski S "An abnormality of the growth hormone/ insulin like growth factor-1 axis in women with polycystic ovary syndrome due to coexistent obesity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **74**: 1432-1435

-
- 170** Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KKY, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde D "Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; **72**: 51-59
- 171** Lanzzone A, Guido M, Ciampelli M, et al "Evidence of a disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in polycystic ovary syndrome: effect of naloxone" *Clinical Endocrinology* 1996; **45**: 73-77
- 172** Lanzzone A, Petraglia F, Fulghesu AM, Ciampelli M, Caruso A, Mancuso S "Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1995; **63**: 1195-1199
- 173** Lanzzone A, Petraglia F, Fulghesu AM, et al "Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1995; **63**: 1195-1199
- 174** Ciampelli M, Guido M, Cucinelli F, et al "Hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to opioids in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2000; **73**: 712-717
- 175** Guido M, Ciampelli M, Fulghesu AM, et al "Influence of body mass on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to naloxone in patients with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1999; **71**: 462-467
- 176** Pasquali R, Vicennati V "The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans" *Horm Metab Res* 2000; **32**: 521-525
- 177** Chen MJ, Moore GB "Implications of adrenal insufficiency" *Int J Integr Med* 2000; **2**: 30-35
- 178** Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS "Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1983; **39**: 674-678
- 179** Wu XK, Zhou SY, Sallinen K, et al "Ovarian-adrenal cross-talk in polycystic ovary syndrome: evidence from wedge resection" *European Journal of Endocrinology* 2000; **143**: 383-388
- 180** Lobo RA "The role of neurotransmitters and opioids in polycystic ovary syndrome" *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; **17**: 667-683
- 181** Messinis IE, Milingos SD "Leptin in human reproduction" *Human Reproduction Update* 1999; **25(5)**: 52-63
- 182** Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL "Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 3647-3654
- 183** Carmina E, Ferin M, Gonzalez F, Lobo RA "Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women" *Fertility and Sterility* 1999; **72**: 926-931
- 184** Manziros CS, Dunaif A, Flier JS "Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 1687-1691

-
- 185** Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K "Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2002; **78**: 479-486
- 186** Stamets K, Taylor DS, Kunseiman A, Demers ML, Pelkman CL, Legro RS "A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2004; **81**: 630-637
- 187** Liang CP, Tall AR "Transcriptional profiling reveals global defects in energy metabolism, lipoprotein, and bile acid synthesis and transport with reversal by leptin treatment in ob/ob mouse liver" *J Biol Chem* 2001; **276**: 49066-49076
- 188** Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, King-Martinez AC, Sanchez H, Uribe M "Plasma leptin and the cholesterol saturation of bile are correlated in obese women after weight loss" *J Nutr* 2002; **132**: 2195-2198
- 189** te Velde E, Scheffer G, Dorland M, Broekmans F, Fauser B "Development and endocrine aspects of normal ovarian aging" *Molecular and Cellular Endocrinology* 1998; **145**: 67-73
- 190** Ahmed Ebbiary N, Lenton E, Cooke I "Hypothalamic – pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women" *Clinical Endocrinology* 1994; **41**: 199-206
- 191** Lenton E, Landgren B, Sexton L, Harper R "Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycling: effect of chronological age" *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1984; **91**: 681-684
- 192** Sherman B, West J, Korenman S "The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1976; **42**: 629-636
- 193** Klein N, Illingworth P, Groom N, McNeilly A, Battaglia D, Soules M "Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 2742-2745
- 194** Scott R, Hofmann G "Prognostic assessment of ovarian reserve" *Fertility and Sterility* 1995; **63**: 1-11
- 195** Purifoy F, Koopmans L, Tatum R "Steroid hormones and aging: free testosterone, testosterone and androstenedione in normal females aged 20-87 years" *Human Biology* 1980; **52**: 181-191
- 196** Scheffer G, Broekmans F, Dorland M, Habbema J, Looman C, te Velde E "Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility" *Fertility and Sterility* 1999; **72**: 845-851
- 197** Elting M, Korsen T, Rekers-Mombarg L, Schoemaker J "Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing" *Human Reproduction* 2000; **15**: 24-28

-
- 198** Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA "Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones" *Fertility and Sterility* 1992; **57**: 505-513
- 199** Gulekli B, Turhan N, Senoz S, Kukner S, Oral H, Cokmen O "Endocrinological, ultrasonographic and clinical findings in adolescent and adult polycystic ovary patients: a comparative study" *Gynecologic Endocrinology* 1993; **7**: 273-277
- 200** Ruutiainen K, Erkkola R, Gronroos M, Kaihola H "Androgen parameters in hirsute women: correlations with body mass index and age" *Fertility and Sterility* 1988; **50**: 255-259
- 201** Moran C, Knochenhauer E, Boots L, Azziz R "Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass" *Fertility and Sterility* 1999; **71**: 671-674
- 202** MacNaughton J, Babah M, McCloud P, Hee J, Burger H "Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age" *Clinical Endocrinology* 1992; **36**: 339-345
- 203** Fitzgerald C, Seif M, Killick S, Elstein M "Age related changes in the female reproductive cycle" *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994; **101**: 229-233
- 204** Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans M, Fauser B "Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotropic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years" *European Journal of Endocrinology* 2001; **145**: 749-755
- 205** Pasquali R, Cambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM "The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment" *Clinical Endocrinology* 1999; **50**: 517-527
- 206** Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J, Candas B "Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 2396-2402
- 207** Zhang Y, Stern N, Rebar R "Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrhoeic women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984; **58**: 1077-1083
- 208** Cumming D, Wall S "non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; **61**: 873-876
- 209** Legro R, Finegood D, Dunaif A "A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome [see comments]" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2694-2698

-
- 210** van Dessel T, Lee P, Faessen G, Fauser B, Giudice L "Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 3030-3035
- 211** Fauser B, de Jong F "Gonadotropins in polycystic ovarian syndrome" *Annals of the New York Academy of Science* 1993 ; **687** : 150-161
- 212** Ruess M, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I "Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; **174**: 624-627
- 213** Fauser B "observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome" *Gynecologic Endocrinology* 1994; **8**: 75-82
- 214** Pasquali R, Cambineri A, ancocinati B, Vecennati V, Coitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM "the natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary and the effect of long term oestrogen-progestagen treatment" *Clinical Endocrinology* 1999; **50**: 517-527
- 215** Liu JH, Park KH "Gonadotropin and prolactin secretion increases during sleep during the puerperium amenorrhoea in nonlactating women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; **66**: 839-845
- 216** Yen SS "Reproductive strategies in women: neuroendocrine basis of endogenous hypothalamic contraception" *Serono Symposia USA*, Buenos Aires, Argentina 1998: 35-41
- 217** Sir-Pitermann T, Devoto L, Maliqueo M, Peirano P, Recabarren SE, Wildt L "Resumption of ovarian function during lactational amenorrhoea in breastfeeding women with polycystic ovarian syndrome: endocrine aspects" *Human Reproduction* 2001; **16**: 1603-1610
- 218** Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SSC "Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; **80**: 2966-2973
- 219** Porcu E, Venturoli S, Longhi M et al "Chronobiologic evolution of luteinizing hormone secretion in adolescence: developmental pattern and speculations on the onset of the polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1997; **67**:842-848
- 220** Sir-Petermann T, Recabarren SE, Lobos A et al "Secretory pattern of leptin and luteinizing hormone during lactational amenorrhoea in normal and in polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 244-249
- 221** Burnol AF, Leturque A, Ferre P, Girard J "Glucose metabolism during lactation in the rat: quantitative and regulatory aspects" *American Journal of Physiology* 1983; **245**: E351-E358
- 222** Burnol AF, Ferre P, Leturque A, Girard J "Effect of insulin on in vivo glucose utilization in individual tissues of anesthetized rats" *American Journal of Physiology* 1987; **252**: E183-E188
- 223** Neville M, Casey C, Hay W "Nutrients regulation during pregnancy, lactation and infant growth" In : Allen L, King J and Lönnerdal B (eds) *Advances in Experimental Medicine and biology* 1994; 352:85-98 *Plenum-Press*

-
- 224** Stanley K, Fraser R, Bruce C "Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique" *British Journal of Obstetric and Gynaecology* 1998; **105**: 756-759
- 225** Maliqueo M, Sir-Pitermann T, Slaazar G et al "Resumption of ovarian function during lactational amenorrhoea in breastfeeding women with polycystic ovarian syndrome: metabolic aspects" *Human Reproduction* 2001; **16**: 1598-1602
- 226** Devoto L, Christenson LK, McAllister JM et al "Insulin and insulin-like growth factor-I and -II modulate human granulosa-lutein cell steroidogenesis: enhancement of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) expression" *Mol Hum Reprod* 1999; **5**: 1003-1010
- 227** Franks S, Gilling-Smith C, Watson H et al "Insulin action in the normal and polycystic ovary" *Endocrinol Metab Clin North. Am* 1999; **28**: 361-377
- 228** Wu XK, Zhou SY, Sallinen K, et al "Ovarian-adrenal cross-talk in polycystic ovary syndrome: evidence from wedge resection" *European Journal of Endocrinology* 2000; **143**: 383-388
- 229** Barria A, Leyton V, Ojeda SR, Lara HE "Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-andrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation" *Endocrinology* 1993; **133**: 2696-2703
- 230** Stein IF, Leventhal M "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1935; **29**: 181
- 231** American society for reproductive medicine guideline for practice "The evaluation and treatment of androgen excess" 1995
- 232** Kiddy DS, Sharp S, DM, Scanlon MF, Manson HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S "Differences in clinical and endocrine features between obese and obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases" *Clinical Endocrinology* 1990; **32**: 213-220
- 233** Galtier-Dereure F, Pujol P, Dewailly D, Bringer J "Choise of stimulation in polycystic ovarian syndrome: the influence of stimulation in polycystic ovarian syndrome: the influence of obesity" *Human Reproduction* 1997; **12**: 88-96
- 234** Fedorsak P, Dale PO, Tanbo T, Anyholm T "The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 1086-1091
- 235** Fedorsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Anyholm T "Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI" *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; **79**: 43-48
- 236** McKenna TJ "Hirsutism and polycystic ovary syndrome" In: Clinical Endocrinology, London: *Blackwell Scientific Publications*; 1998: 740-760
- 237** Habif TP "Hair Disease in Clinical Dermatology" 2nd ed. St. Louis: CV Mosby; 1990: 598-615
- 238** Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al "Effect of finasteride in idiopathic hirsutism" *J Endocrinol Invest* 1998; **21**: 694-698

-
- 239** Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R "Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; **57**: 393-397
- 240** 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?" *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1992; **167**: 1807-1812
- 241** Norman RJ et al "Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1997; **63**: 329-335
- 242** Lergo RS, Dunaif A. "Menstrual disorders in insulin resistant states" *Diabetes Spectr* 1997; **10**: 185-190
- 243** Evans DJ, Hooffman DG, Kalkhoff RK, Kissebah AH "Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in pre-menopausal women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; **57**: 304-310
- 244** Rebuffe-Scrive M, Culberg G, Lundberg PA et al "Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease" *Hormone and Metabolic Research* 1989; **21**: 391-397
- 245** Talbott E, Guzick D, Clerici A et al "Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome" *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; **15**: 821-826
- 246** Despres JP et al "Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients" *BMJ* 2001; **322**: 716-720
- 247** Barzilai N et al "Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance" *Diabetes* 1999; **48**: 94-98
- 248** Lemieux S et al "Seven-year changes in body fat visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis" *Diabetes Care* 1996; **19**: 938-991
- 249** Caro JF "Clinical review 26: insulin resistance in obese and non obese man" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; **73**: 691-695
- 250** Vettor R, Lombardi AM, Fabris R, Serra R, Pagano C, macor C, Federspil G "Substrate competition and insulin action in animal models" *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**: S22-S24
- 251** Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM "IRS-1 mediated inhibition of insulin reseptor tyrosine kinase activity in TNF-a and obesity-induced insulin resistance" *Science* 1996; **271**: 665-668
- 252** Reaven GM. Banding lecture 1988 "Role of insulin resistance in human desease" *Diabetes* 1988; **37**: 1595-1607
- 253** Balen Ah, Ganway GS, Kaltsas G, et al "Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients" *Ham Reprod* 1995; **10**: 2107-2111
- 254** Norman RJ, Clark AM "Obesity and reproductive disorders: a review" *Reprod Fertil Dev* 1998; **52**: 401-419

-
- ²⁵⁵ Pasquali R, Casimirri F "The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women" *Clinical Endocrinology* 1993; **39**: 1-16
- ²⁵⁶ Zawdaki JK, Dunaif A "Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach" In: Dunaif A, Given JR, Haseltine FP, Merriam GR eds "Polycystic Ovary Syndrome" Boston: *Blackwell*; 1992: 377
- ²⁵⁷ Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA "Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1990; **33**: 593-603
- ²⁵⁸ Franks S "Morphology of the polycystic ovary in polycystic ovary syndrome" In: Dunaif A, Given JR, Haseltine FP, Merriam GR eds "Polycystic Ovary Syndrome" Boston: *Blackwell*; 1992: 19-28
- ²⁵⁹ Carey Ah, Chan KL, Short F, et al "Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness" *Clinical Endocrinology* 1993; **38**: 653-658
- ²⁶⁰ Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M "Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: Importance of ultrasonographic and anthropometric measurements" *European Journal of Ultrasound* 2001; **14**: 121-128
- ²⁶¹ van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al "Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin" *Fertility and Sterility* 2000; **74**: 49-58
- ²⁶² Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al "Effect of finasteride in idiopathic hirsutism" *J Endocrinol Invest* 1998; **21**: 694-698
- ²⁶³ Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL "Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies" *European Journal of Endocrinology* 2001; **145**: 619-624
- ²⁶⁴ Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC et al "Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 676-682
- ²⁶⁵ Knochenhauer ES, Sanchez LA, Azziz R "The different phenotypes of the polycystic ovary syndrome (PCOS) [abstract]" *Fertility and Sterility* 2001; **76**: S208
- ²⁶⁶ Boots LR, Potter HD, Azziz R "Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability" *Fertility and Sterility* 1998; **69**: 286-292
- ²⁶⁷ Hayes FJ, DeCruz S, Saminara SB, Boepple PA, Crowley WF Jr "Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 53-58

-
- 268** Floter A, Carlstrom K, von Schoultz B, Nathorst-Boos J "Administration of testosterone undecanoate in postmenopausal women: effects on androgens, estradiol, and gonadotrophins" *Menopause* 2000; **7**: 251-256
- 269** Dunaif A "Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; **63**: 215-221
- 270** Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G "Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers" *Diabetes Care* 2000; **23**: 171-175
- 271** Kutteh WH "PCOS-related infertility" *OBG Management* 2000:107-116
- 272** Legro RS, Finegood D, Dunaif A "A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2694-2698
- 273** DeFronzo RA, Ferrannini E "Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease" *Diabetes Care* 1991; **14(3)**: 173-194
- 274** Bonara E, Moghetti P, Zancanaro C et al "Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; **68**: 374-378
- 275** Grulet H, Durlach V, Hecart AC et al "Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index" *Diabetes Res Clin Pract* 1993; **20**: 201-207
- 276** Sir-Peterman T, Castillo T, Munoz S et al "Measurement of insulin resistance in obese hyperandrogenic women using the insulin tolerance test" *Rev Med Chil* 1996; **124**: 931-937
- 277** Sir-Peterman T, Lopez G, Castillo T et al "Biochemical markers and methods to assess insulin resistance in normal, obese and hyperandrogenic women" *Rev Med Chil* 1997; **125**: 977-985
- 278** Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luomo MJ, Jakubowicz DJ "Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2002; **77**: 209-215
- 279** Lobo R, Carmina E. "The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome" *Ann Intern Med* 2000; **132**: 989-993
- 280** Hunter MH, Sterrett JJ "Polycystic ovary syndrome: it's not just infertility" *Am Fam Physician* 2000; **62**: 1079-1088, 1090
- 281** Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al "How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?" *Clinical Endocrinology* 1992; **37**: 127-134
- 282** Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP "Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women" *Clinical Endocrinology* 1995; **51**: 779-786

-
- 283** Ehrmann SA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J "Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome" *Diabetes Care* 1999; **22**: 141-146
- 284** Ehrmann DA "Obesity and glycosyl intolerance in androgen excess" In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds "Androgen Excess Disorders in Women" Philadelphia: *Lippincott-Raven*; 1997: 705-712
- 285** Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL "Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus" *J Clin Invest* 1995; **96**: 520-527
- 286** Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K "Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 66-71
- 287** Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS "The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus" *Clinical Endocrinology* 2000; **52**: 81-86
- 288** Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et al "Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow up focussing on natural history and circulating hormones" *Fertility and Sterility* 1992; **57**: 505-513
- 289** Dunaif A "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; **687**: 60-64
- 290** Norman RJ, Masters L, Milner CR, Eang JX, Davies MJ "Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 1195-1998
- 291** Gjonnaess H "The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome: the influence of body weight" *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989; **96**: 714-719
- 292** Lesser KB, Garcia FA "Association between polycystic ovary syndrome and glucose intolerance during pregnancy" *J Matern Fetal Med* 1997; **6**: 303-307
- 293** Holte J, Gennarelli G, Wide L et al "High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 1998; **83**: 1143-1150
- 294** Paradisi G, Fulghesu AM, Ferrazzani S et al "Endocrino-metabolic features in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up" *Journal of Clinical Endocrinology*; 1998; **13**: 542-546
- 295** Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE "Enhanced adrenocortical activity as a contributing factor to diabetes in hyperandrogenic women" *Metabolism* 1994; **43**: 584-590
- 296** McKeigue P "Cardiovascular disease and diabetes in women with polycystic ovaries syndrome" *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **10**: 311-318

-
- 297** Pyorola K "Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland" *Diabetes Care* 1979; **2**: 131-141
- 298** Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L et al "Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial and coronary heart disease mortality in a middle aged population" *Diabetologica* 1980; **19**: 205-210
- 299** Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al "Risk factors of coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance" *New England Journal of Medicine* 1989; **320**: 702-706
- 300** Blass KM, Newschaffer CJ, Klag MG, Bush TL "Plasma lipoprotein levels as predictor of cardiovascular death in women" *Archives of Internal Medicine* 1993; **153**: 2209-2216
- 301** Brousseau ME, Schaefer EJ "New targets for medical treatment of lipid disorders" *Curr Atheroscler rep* 2002; **4**: 343-349
- 302** Wild RA, Painter PC, Coulson PB et al "Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; **61**: 946-951
- 303** Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ et al "Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1992; **37**: 119-125
- 304** Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A "prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome" *American Journal of Medicine* 2001; **111**: 607-613
- 305** Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller I, Guzick D, Detre K et al "Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study" *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; **51**: 415-422
- 306** Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N "Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2001; **54**: 447-453
- 307** Robinson S, Hednerson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A et al "Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1996; **44**: 277-284
- 308** Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS "Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1992; **37**: 119-125
- 309** Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ "Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. The association with insulin resistance" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; **166**: 1191-1196
- 310** Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ "Subjects with polycystic ovaries, without hyperandrogenemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1995; **10**: 2258-2261

-
- 311** Graft MJ, Richards CJ, Brown SV, Meissner L, Dunaif A "The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1990; **33**: 119-123
- 312** Wahrenberg H, Ek I, Reynisdottir S, Carlström K, Bergqvist A "Arner preperitoneal. Divergent effects of weight reduction and oral anticonception treatment on adrenergic lipolysis regulation in obese women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 2182-2187
- 313** Graf M, Richards CJ, Brown V et al "The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women" *Clinical Endocrinology* 1990; **33**: 119-131
- 314** Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H "Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrin and metabolic variables" *Clinical Endocrinology* 1994; **41**: 463-471
- 315** Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE et al "Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **29**: 2414-2421
- 316** Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connel JM, Sattar N "Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 2453-2455
- 317** Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I "Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 4666-4673
- 318** Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J "Increase risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 2000; **15**: 785-789
- 319** Birdasall MA, Farquhar CM, Whire HD "Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization" *Ann Intern Med* 1997; **126**: 32-35
- 320** Dahlgren E, Janson PO "Polycystic ovary syndrome – long-term metabolic consequences" *Int J Gynaecol Obstet* 1994; **44**: 3-8
- 321** Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A "Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infraction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women" *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; **71**: 599-604
- 322** Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L "Association of serum lipid concentration and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenberg, Sweden" *British Medical Journal* 1993; **307**: 1385-1388
- 323** Atiomo WU, Bates SA, Condon JE et al "The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1998; **69**: 236-241

-
- 324** Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS "Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-I) in lean women with and without polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1996; **45**: 623-629
- 325** Halliwell B "Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence?" *Lancet* 1994; **344**: 721-724
- 326** Beckman KB, Ames BN "The free radical theory of aging matures" *Physiol Rev* 1998; **78**: 547-581
- 327** Wallace DC, Melov S "Radicals r' aging" *Nat Genet* 1998; **19**: 105-106
- 328** Sohal RS "The free radical hypothesis of ageing: an appraisal of the current status" *Aging (Milano)* 1993; **5**: 3-17
- 329** Betteridge DJ "What is the oxidative stress?" *Metabolism* 2000; **49**: 3-8
- 330** Baynes JW "Role of oxidative stress in development of complications in diabetes" *Diabetes* 1991; **40**: 405-12
- 331** Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC "Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women" *N Engl J Med* 1993; **328**: 1444-1449
- 332** Rimme Eb, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC "Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men" *N Engl J Med* 1993; **328**: 1450-1456
- 333** Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D "Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study" *Lancet* 1993; **342**: 1007-1011
- 334** Garibaldi S, Valentini S, Aragno I, Pronzato MA, Traverso N, Odetti P "Plasma protein oxidation and antioxidant defence during aging" *Int J Vitam Nutr Res* 2001; **71**: 332-338
- 335** Sabuncu T, Vural H, Harma M "Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease" *Clin Biochem* 2001; **34**: 407-413
- 336** Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP (Penn State College of Medicine, Hershey, PA; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) "Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance" *Journal of Internal Medicine* 2003; **254**: 32-44
- 337** Fogel RBMA, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP "Increased prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in obese women with polycystic ovarian syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 1175-1178
- 338** Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H "The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with polycystic ovarian syndrome" *Sleep Med* 2002; **3**: 401-404
- 339** Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP "Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: role of insulin resistance" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 517-520

-
- 340** American Academy of Sleep Medicine "Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research" *Sleep* 1999; **22**: 667-689
- 341** Björntorp P "Metabolic implications of body fat distribution" *Diabetes Care* 1991; **14**: 1132-1143
- 342** Björntorp P "Obesity" *Lancet* 1997; **350**: 423-426
- 343** Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P "Stress-related cortisol secretion in men: relationship with abdominal obesity, endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 1853-1859
- 344** Chrousos GP "The stress response and immune function: clinical implications" The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **917**: 38-67
- 345** Schäfer, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK "Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnoea" *Chest* 2002; **122**: 829-839
- 346** Strohl KP, Novak RD, Singer W et al "Insulin levels, blood pressure and sleep apnoea" *Sleep* 1994; **17**: 614-618
- 347** Tiihonen M, Partinen M, Närvänen S "The severity of obstructive sleep apnoea is associated with insulin resistance" *J Sleep Res* 1993; **2**: 56-61
- 348** Brooks B, Cistulli PA, Bookman M et al "Obstructive sleep apnoea in obese non-insulin dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; **79**: 1681-1685
- 349** Davies RJO, Turner R, Crosby J, Stradling JR "plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnoea and snoring: their comparison with matched controls and response to treatment" *J Sleep Res* 1994; **3**: 180-185
- 350** Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C "Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans" *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**: 170-174
- 351** Dunaif A "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis" *Endocr Rev* 1997; **18**: 774-800
- 352** Vgontzas AN, Papanicolaou SA, Bixler EO et al "Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relations with visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 1151-1158
- 353** Vgontzas AN, Chrousos GP "Sleep-disordered breathing, sleepiness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both?" *Sleep Medicine* 2002; **56**: 418-419
- 354** Jaffe RB "polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: role of insulin resistance" *Obstet Gynecol Surv* 2001; **56**: 418-419

-
- 355** Cistulli PA, Crustein RR, Sullivan CE "Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep" *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 530-532
- 356** Johnson MW, Anch AM, Remmers JE "Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration" *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**: 1023-1025
- 357** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A "The prevalence of sleep-disordered breathing: effects of gender" *Am J Respir Crit Care Med* In press.
- 358** Vgontzas AN, Papanicolaou SA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP "Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness; role of sleep disturbance and obesity" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 1313-1316
- 359** Vamvakopoulos NC, Chrousos CP "Hormonal regulation of human corticotropin releasing hormone gene expression. Implications for the stress response and immune/ inflammatory reaction" *Endocr Rev* 1994; **15**: 409-420
- 360** Chrousos GP, Torpy D, Gold PW "Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system" *Ann Intern Med* 1998; **129**: 229-240
- 361** Balen AH "polycystic ovary syndrome and cancer" *Human Reproduction Update* 2001; **7**: 522-525
- 362** Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS "Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia" *Obstetrics and Gynecology* 1983; **61**: 403-407
- 363** Bachmann GA "Androgen cotherapy in menopause: Evolving benefits and challenges" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; **180**: S308-S311
- 364** Chrousos GP "The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes" *Int J Obes [Suppl 1]* 2000; **24**: S1-S7
- 365** Bruce-Jones W, Zolse G, White P "Polycystic ovary syndrome and psychiatric morbidity" *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993; **14**: 111-116
- 366** Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS "Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia" *Obstetrics and Gynecology* 1983; **61**: 403-407
- 367** Legro RS "Polycystic ovary syndrome. Phenotype to genotype" *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; **28**: 379-396
- 368** Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM "Differential activity of the cytochrome P450 17 α -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 2304-2311
- 369** Waterworth DM, Bannett ST, Gharani N et al "Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome" *Lancet* 1997; **349**: 986-990

-
- 370** Le Stunff C, Fallin D, Schork NJ, Bougneres P "The insulin gene VNTR is associated with fasting insulin levels and development of juvenile obesity" *Nature Genetics* 2000; **26**: 444-446
- 371** Ahmed S, Bannett ST, Huxtable SJ et al "INS VNTR allelic variation and dynamic insulin secretion in healthy adult non diabetic Caucasian subjects" *Diabetic Medicine* 1999; **16**: 910-917
- 372** Ong KK, Phillips DI, Fall C et al "The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight" *Nature Genetics* 1999; **21**: 262-263
- 373** Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA et al "Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence in linkage with follistatin" *Proceeding of the National Academy of Sciences* 1999; **96**: 8573-8578
- 374** Liao WX, Roy AC, Ng SC "Preliminary investigation of follistatin gene mutations in women with polycystic ovary syndrome" *Mol Hum Reprod* 2000; **6**: 587-590
- 375** Burns WN, McGill JR, Roy AK et al "Prospectively measured inhibin alpha subunit gene in preovulatory granulosa-theca cells" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; **162**: 273-277
- 376** Schwall RH, Mason AJ, Wilcox JN et al "Localization of inhibin/ activin subunit mRNAs within the primate ovary" *Mol Endocrinol* 1990; **4**: 75-79
- 377** Eremaa M, Heikinheimo K, Tuuri T et al "Inhibin/ activin subunit mRNA expression in human granulosa-luteal cells" *Mol Cell Endocrinol* 1993; **93**: R15-R20
- 378** Roberts VJ, Barth S, el Roeiy A et al "Expression of inhibin/ activin subunit and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; **77**: 1402-1410
- 379** Schneyer AL, Hall HA, Lambert-Messerlian G et al "Follistatin-activin complexes in human serum and follicular fluid differ immunologically and biochemically" *Endocrinology* 1996; **137**: 240-247
- 380** Lambert-Messerlian G, Taylor A, Leykin I et al "Characterization of intrafollicular steroid hormones, inhibin and follistatin in women with and without polycystic ovarian syndrome following gonadotropin hyperstimulation" *Biol Reprod* 1997; **57**: 1211-1216
- 381** Magoffin DA, Jakimiuk AJ "Inhibin A, inhibin B and activin A in the follicular fluid of regularly cycling women" *Human Reproduction* 1997; **12**: 1714-1719
- 382** Magoffin DA, Jakimiuk AJ "Inhibin A, inhibin B and activin A in the follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1998; **13**: 2693-2698
- 383** Lau CP, Ledger WL, Groome NP et al "Dimeric inhibins and activin A in human follicular fluid and oocyte-cumulus culture medium" *Human Reproduction* 1999; **14**: 2525-2530
- 384** Smits J, Cortvrindt R, Hu Y et al "Effects of recombinant activin A on in vivo culture of mouse preantral follicles" *Mol Reprod Dev* 1998; **50**: 294-304

-
- ³⁸⁵ Li R, Phillips DM, Mather JP "Activin promotes ovarian follicle development in vitro" *Endocrinology* 1995; **136**: 849-856
- ³⁸⁶ Silva CC, Knight PG "Modulatory actions of activin-A and follistatin on the developmental competence of in vitro-matures bovine oocytes" *Biol Reprod* 1998; **58**: 558-565
- ³⁸⁷ Hillier SG, Miro F "Inhibin, activin and follistatin. Potential roles in ovarian physiology" *Ann NY Acad Sci* 1993; **687**: 29-38
- ³⁸⁸ de Winter JP, ten Dijke P, de Vries CJ et al "Follistatins neutralize activin bioactivity by inhibition of activin binding to its type II receptors" *Mol Cell Endocrinol* 1996; **116**: 105-114
- ³⁸⁹ Hillier SG "Intragonadal regulation of male and female reproduction" *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; **60**: 111-117
- ³⁹⁰ Matzuk MM, Lu N, Vogel H et al "Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin" *Nature* 1995; **374**: 360-363
- ³⁹¹ Guo Q, Kumar R, Woodruff T et al "Overexpression of mouse follistatine coauses reproductive defects in transgenic mice" *Mol Endocrinol* 1998; **12**: 96-106
- ³⁹² Findlay JK "An update on the roles of inhibin, activin, and follistatin as local regulators of folliculogenesis" *Biol Reprod* 1993; **48**: 15-23
- ³⁹³ Iemura S, Yamamoto TS, Takagi C et al "Direct binding of follistatin to a complex of bone-morphogenetic protein and its receptor inhibits ventral and epidermal cell fates in early *Xenopus* embryo" *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 9337-9342
- ³⁹⁴ Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP et al "Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovary syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: A possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 1730-1735
- ³⁹⁵ Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM "Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 668-672
- ³⁹⁶ Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM "Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 668-672
- ³⁹⁷ Erickson GF, Chung DG, Sit A et al "Follistatin concentrations in follicular fluid of normal and polycystic ovaries" *Human Reproduction* 1995; **10**: 2120-2124
- ³⁹⁸ Anderson RA, Groome NP, Baird DT "Inhibin A and inhibin B in women with polycystic ovarian syndrome during treatment with FSH to induce mono-ovulation" *Clinical Endocrinology* 1998; **48**: 577-584
- ³⁹⁹ Kettel LM, DaPaolo LV, Morales AJ "Circulating levels of follistatin from puberty to menopause" *Fertility and Sterility* 1996; **65**: 472-476
- ⁴⁰⁰ Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM "Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 668-672

-
- ⁴⁰¹ Loria P, Pertaglia F, Concari M et al "Influence of age and sex on serum concentrations of total dimeric activin A" *European Journal of Endocrinology* 1998; **139**: 487-492
- ⁴⁰² Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ et al "Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 3302-3307
- ⁴⁰³ Burger HG, Dudley EC, Hooper JL et al "Prospectively measures levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 4025-4030
- ⁴⁰⁴ Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM "Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome" *Human Reproduction* 2001; **16**: 668-672
- ⁴⁰⁵ Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C et al "Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life" *Lancet* 1997; **350**: 1131-1135
- ⁴⁰⁶ Miscelmore KF, Ong K, Mason S et al "Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight" *Clinical Endocrinology* 2001; **55**: 439-446
- ⁴⁰⁷ Ibanez L, Potau N, Enriwuez G, de Zegher F "Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age" *Pediatric research* 2000; **47**: 575-577
- ⁴⁰⁸ de Bruin JP, Dorland M, Bruinse HW, Spliet W, Nikkels PG, Te Velde ER "Fetal growth retardation as a cause of impaired ovarian development" *Early Human Development* 1998; **51**: 39-46
- ⁴⁰⁹ Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al "Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64" *British Medical Journal* 1991; **303**: 1019-1022
- ⁴¹⁰ Wu XK, Zhou SY, Sallinen K, et al "Ovarian-adrenal cross-talk in polycystic ovary syndrome: evidence from wedge resection" *European Journal of Endocrinology* 2000; **143**: 383-388
- ⁴¹¹ Lobo RA "The role of neurotransmitters and opioids in polycystic ovary syndrome" *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; **17**: 667-683
- ⁴¹² Rosner W "An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 2903
- ⁴¹³ Carmina E, Ferin M, Lobo RA "Evidence that insulin and adrenal androgens participate in the regulation of serum leptin levels in women" *Fertility and Sterility* 1999; **72**: 926-931
- ⁴¹⁴ Chang P, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L et al "Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 995-1000
- ⁴¹⁵ Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV "Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation" *Human Reproduction* 1995; **10**: 524-528

-
- ⁴¹⁶ Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ "Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1995; **10**(9): 2258-2261
- ⁴¹⁷ Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL "Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility?" *Fertility and Sterility* 2000; **73**(6): 1097-1098
- ⁴¹⁸ Pasquali R, Cambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al "Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome" *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2767-2774
- ⁴¹⁹ Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, et al "High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins, and coronary heart disease risk" *American Journal of Cardiology* 2000; **85**: 45-48
- ⁴²⁰ Bates GW, Whitworth NS "Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women" *Fertility and Sterility* 1982; **38**: 406-409
- ⁴²¹ Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al "Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy" *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; **98**: 648-655
- ⁴²² Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V "Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1997; **12**(1): 82-87
- ⁴²³ Tuomilehto J et al "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance" *New Engl J Med* 2001; **344**: 1343-1350
- ⁴²⁴ Diabetes Prevention Program research Group "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin" *New Engl J Med* 2002; **346**: 393-403
- ⁴²⁵ Hu FB et al "Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women" *New Engl J Med* 2001; **345**: 790-797
- ⁴²⁶ Stamets K, Taylor DS, Kunseiman A, Demers ML, Pelkman CL, Legro RS "A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2004; **81**: 630-637
- ⁴²⁷ Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al "Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I" *Clinical Endocrinology* 1989; **31**: 757-763
- ⁴²⁸ Hotle J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H "Restored insulin sensitivity but persistent"
- ⁴²⁹ Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1992; **36**: 105-111

-
- 430** Huber-Buchholz MM, Carey DJ, Norman RJ "Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 1470-1474
- 431** Wade GN, Schneider JE, Li HY "Control of fertility by metabolic cues" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996; **270**: E1-E19
- 432** Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS "Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting" *Nature* 1996; **382**: 250-252
- 433** Dunaif A "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis" *Endocr Rev* 1997; **18**: 774-800
- 434** Spillar PA, Piacsek BE "Underfeeding alters the effect of low levels of estradiol on luteinizing hormone pulsatility in ovariectomized female rats" *Neuroendocrinology* 1991; **53**: 253-260
- 435** Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, Burger CW, van Kessel H, Hompes PG, Gooren LJ "The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and an ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; **69**: 151-157
- 436** Chehab FF "Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction" *Trends Pharmacol Sci* 2000; **21**: 309-314
- 437** Swerdloff RS, Batt RA, Bray GA "Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse" *Endocrinology* 1976; **98**: 1359-1364
- 438** Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL "Evidence for GnRH regulation by leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting" *Neuroendocrinology* 1998; **67**: 370-376
- 439** Barash OA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner "Leptin is a metabolic signal to the reproductive system" *Endocrinology* 1996; **137**: 3144-3147
- 440** Chehab FF, Lim ME, Lu R "Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin" *Nat Genet* 1996; **12**: 318-320
- 441** Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, Norman RJ "The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat" *Endocrinology* 2000; **141**: 1971-1976
- 442** Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL "Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting" *Neuroendocrinology* 1998; **67**: 370-376
- 443** Nagatani S, Tsukamura H, Maeda K "Estrogen feedback needed at the paraventricular nucleus of A2 to suppress pulsatile luteinizing hormone release in fasting female rats" *Endocrinology* 1994; **135**: 870-875

-
- 444** Li HY, Wade GN, Blaustein JD "Manipulations of metabolic fuel availability after estrous behavior and neural estrogen receptor immunoreactivity in Syrian hamsters" *Endocrinology* 1994; **135**: 240-247
- 445** Bucholtz DC, Chiesa A, Pappano WN, Nagatani S, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL "Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb" *Biol Reprod* 2000; **62**: 2222-2228
- 446** Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, Ohkura S, Tsukamura H, Maeda K, Foster DL "Central action of insulin regulates, pulsatile luteinizing hormone secretion in the diabetic sheep model" *Biol Reprod* 2000; **62**: 1256-1261
- 447** Van Dam, Eveline WCM et al "Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **282**: E865-E872
- 448** Loucks AB, Heath EM "Dietary reduction reduces luteinizing hormone (LH) pulse frequency during waking hours and increases LH pulse amplitude during sleep in young menstrual women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; **78**: 910-915
- 449** Olson BR, Cartledge T, Sebring N, Defenson R, Nieman L "Short-term fasting affects luteinizing hormone secretory dynamics but not reproductive function in normal-weight sedentary women" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; **80**: 1187-1193
- 450** Drezgic M, Penezic Z, Zarkovic M, Vujonic S, Ciric J, Trbojevic B, Bogdanovic AD, Nesovic M "Influence of three-week fasting on gonadotropin pulsatility in obese menstrual women" *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; **20**: 608-612
- 451** Turcato E, Zamboni M, De Pergola G, Armellini F, Zivelonghi A, Bergamo-Andreis IA, Giorgino R, Bosello O "Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre- and postmenopausal obese women" *J Intern Med* 1997; **241**: 363-672
- 452** Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Bockmann A, Benz R, Mayer H, Teller W "Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; **80**: 3469-3475
- 453** 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 oligoamenorrheic infertility" *Fertility and Sterility* 2002; **77**: 91-97
- 454** Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC "Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility" *Fertility and Sterility* 2002; **77**: 83-90
- 455** Azziz R, Ehremann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshitian AG, et al "PCOS/ Troglitazone Study group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 1626-1632

-
- ⁴⁵⁶ Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Guidice LC et al "Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 676-682
- ⁴⁵⁷ NID "Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: evidence report" *J Obesity Res* 1998; **6**: S-51-S209
- ⁴⁵⁸ Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA, High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects" *Int J Obesity Rel Metabol Dis* 1999; **23**: 1202-1206
- ⁴⁵⁹ Golay A, Allaz AF, Morel Y, de Tonnac N, Tankova S, Reaven G "Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets" *American Journal of Clinical Nutrition* 1996; **63**: 174-178
- ⁴⁶⁰ Golay A, Allaz AF, Ybarra J, Bianchi P, Saraiva S, Mensi N et al "Similar weight loss with low-energy food combining or balanced diets" *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2000; **24**: 492-496
- ⁴⁶¹ Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ "Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; **88**: 812-819
- ⁴⁶² Longcope C, Feldman HA, McKinlay JB, Araujo AB "Diet and sex-binding globulin" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 293-296
- ⁴⁶³ Nuttall FQ, Gannon MC, Wald JL, Ahmed M "Plasma glucose and insulin profiles in normal subjects ingesting diets of varying carbohydrate, fat, and protein content" *J Am Coll Nutr* 1985; **4**: 437-450
- ⁴⁶⁴ Seino Y, Seino S, Ikeda M, Matsukura S, Imura H "Beneficial effects of high protein diet in treatment of mild diabetes" *Hum Nutr Appl Nutr* 1983; **37A(3)**: 757-763
- ⁴⁶⁵ Skov AAR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A "Changes in renal function during weight loss induced by high- vs. low- protein low fat diets in overweight subjects" *Int J Obesity Rel Metabol Dis* 1999; **23**: 1170-1177
- ⁴⁶⁶ Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A "Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome" *American Journal of Medicine* 2001; **111**: 607-613
- ⁴⁶⁷ Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS et al "A randomised trial of a low-carbohydrate diet for obesity" *N Engl J Med* 2003; **348**: 2082-2090
- ⁴⁶⁸ Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al "Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke" *JAMA* 1999; **282**: 1233-1239
- ⁴⁶⁹ Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, et al "Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults" *JAMA* 1999; **282**: 1539-1546

-
- 470 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R "Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome" *N Engl J Med* 1998; **338**: 1876-1880
- 471 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al "Diabetes Prevention Program Research Group "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin" *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403
- 472 Frost G, Leeds A, Trew G, et al "Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycemic diet" *Metabolism* 1998; **47**: 1245-1251
- 473 Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al "The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men" *Metabolism* 1992; **41**: 1242-1248
- 474 Kennington AS, Hill CR, Craig J, et al "Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus" *N Engl J Med* 1990; **323**: 373-378
- 475 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al "Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome" *N Engl J Med* 1999; **340**: 1314-1320
- 476 Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McCrory J et al "A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity" *N Engl J Med* 2003; **348**: 2074-2081
- 477 Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, et al "Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects" *American Journal of Clinical Nutrition* 1987; **45**: 886-892
- 478 Gambieri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R "Obesity in the polycystic ovary syndrome" *International Journal of Obesity* 2002; **26**: 883-896
- 479 Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, et al "Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid" *Diabetes* 1991; **40**: 280-289
- 480 Clarke SD "Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance" *British Journal of Nutrition* 2000; **83**: 859-866
- 481 Thomas TR, Fischer BA, Kist WB, et al "Effects of exercise and n-3 fatty acids on postprandial lipemia" *J Appl Physiol* 2000; **88**: 2199-2204
- 482 Longcope C, Feldman HA, McKinlay JB, Araujo AB "Diet and sex-binding globulin" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 293-296
- 483 Burkitt DP, Walker AR, Painter NS "Dietary fiber and disease" *JAMA* 1974; **229**: 1068-1074
- 484 Savaiano DA, Story JA "Cardiovascular disease and fiber: is insulin resistance the missing link?" *Nutr Rev* 2000; **58**: 356-358
- 485 Jenkins DJ, Jenkins AL "Dietary fiber and the glycemic response" *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; **180**: 422-431

-
- 486** Fukagawa NK, Anderson JW, Hageman G, et al "High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults" *American Journal of Clinical Nutrition* 1990; **52**: 524-528
- 487** Stevens J "does dietary fiber affect food intake and body weight?" *J Am Diet Assoc* 1988; **88**: 939-942, 945
- 488** Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, et al "Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular risk factors in young adults" *JAMA* 1999; **282**: 1539-1546
- 489** Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ "Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glycagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets" *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; **54**: 909-916
- 490** Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al "Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes" *Diabetes* 1997; **46**: 1786-1791
- 491** Crodstein F et al "Infertility in women and moderate alcohol use" *AM J Public Health* 1994; **84**: 1429-1432
- 492** Jensen TK et al "Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy" *BMJ* 1998; **317**: 505-510
- 493** Olsen J et al "Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity" European Study Group on infertility and Subfecundity" *Alcohol Clin Exp Res* 1997; **21**: 206-212
- 494** Flanagan DE et al "Alcohol consumption and insulin resistance in young adults" *Eur J Clin Invest* 2000; **30**: 297-301
- 495** Kiechl A et al "Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study)" *BMJ* 1996; **313**: 1040-1044
- 496** Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ "The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome" *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; **13**: 251-257
- 497** Caan B et al "Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption" *American Journal of Public Health* 1998; **88**: 270-274
- 498** Curtis KM et al "Effects of cigarette, smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability" *Am H Epidemiol* 1997; **146**: 32-41
- 499** Stanton CK, Gray RH "Effects of caffeine consumption on delayed conception" *American Journal of Epidemiology* 1995; **142**: 1322-1329
- 500** Bolumar F et al "Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group of Infertility Subfecundity" *American Journal of Epidemiology* 1997; **145**: 324-334
- 501** Satcher D "Women and smoking. A report of the Surgeon General" *Centers for Disease Control* 2001
- 502** Kovacs G, Wood C "The current status of polycystic ovary syndrome" *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2001; **41**: 65-68

-
- 503** Richet EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B "Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle" *J Appl Physiol* 1989; **66**: 876-885
- 504** Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, et al "Effects of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans" *Am J Physiol* 1988; **254**: 248-259
- 505** Bogardus C, Lillioja S, Mott D, et al "Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man" *Am J Physiol* 1985; **248**: E286-E291
- 506** Ferraro R, Eckel RH, Larson DE, et al "Relationship between skeletal muscle lipoprotein lipase activity and 24-hour macronutrient oxidation" *J Clin Invest* 1993; **92**: 441-445
- 507** Zurlo F, Nemeth PM, Choksi RM, et al "Whole-body energy metabolism and skeletal muscle biochemical characteristics" *Metabolism* 1994; **43**: 481-486
- 508** Hickey MS, Weidner MD, Gavigan KE, et al "The insulin action-fiber type relationship in humans is muscle group specific" *Am J Physiol* 1995; **269**: E150-E154
- 509** Huber-Buchholz MM et al "Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone" *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1470-1474
- 510** American Psychiatric Association (1993) DSM-IV draft criteria (3/1/93) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" *American Psychiatric Association*, Washington, DC
- 511** Fairburn CG, Cooper Z (1993) "The eating disorder examination" 12th edn In "Binge eating: nature, assessment and treatment" *Guildford Press*, New York, pp 317-331
- 512** McSherry JA "Bulimia nervosa and polycystic ovary syndrome: evidence for an occasional causal relationship" *Md Therapist* 1990; **6**: 10-11
- 513** McCluskey S, Evans C, Lacey JH, et al "Polycystic ovary syndrome and bulimia" *Fertility and Sterility* 1991; **55**: 287-291
- 514** McCluskey S, Lacey JH, Pearch JM "Binge-eating and polycystic ovaries" *Lancet* 1992; **340**: 723
- 515** Raphael FJ, Rodin DA, Peattie A et al "Ovarian morphology and insulin sensitivity in women with bulimia nervosa" *Clinical Endocrinology Oxf* 1995; **43**: 451-455
- 516** Jahanfar S, Eden JA, Nguyent TV "bulimia nervosa and polycystic ovary syndrome" *Gynecol Endocrinol* 1995; **9**: 113-117
- 517** Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB "Polycystic ovaries and eating disorders: are they related?" *Human Reproduction* 2001; **16**: 765-769
- 518** Cooper PJ, Fairburn CG "Binge-eating and self-induced vomiting in the community. A preliminary study" *British Journal of Psychiatry* 1983; **142**: 139-144
- 519** Fairburn CG, Beglin SJ "Studies of the epidemiology of bulimia nervosa" *American Journal of Psychiatry* 1990; **147**: 401-408

-
- 520** Whitehouse AM, Cooper PJ, Vizw CV et al "Prevalence of eating disorders in three Cambridge general practices: hidden and conspicuous morbidity" *Br J Gen Pract* 1992; **42**: 57-60
- 521** Nesbitt PD, Thompson LU :Lignans in homemade and commercial products containing flaxseed" *Nutr Cancer* 1997; **29**: 222-227
- 522** Adlercreutz H, Mazur W "Phyto-oestrogens and Western diseases" *Ann Med* 1997; **29**: 92-120
- 523** Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidi MM "Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis" *Carcinogenesis* 1996; **17**: 1373-1376
- 524** Johnston PV "Flaxseed oil and cancer: alpha-linolenic acid and carcinogenesis" In: Flaxseed in Human nutrition. Champaign, IL: *Am Oil Chem Soc*; 1995: 207-218
- 525** Tham DM, Gardner CD, Haskell WL "Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2223-2235
- 526** Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, et al "Effect of dietary componentes, including lignans and phytoestrogen, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG)" *J Steroid Biochem* 1987; **27**: 1135-1144
- 527** Anonymous "Case problem: dietary recommendations to combat obesity, insulin resistance, and other concerns related to polycystic ovary syndrome" *J Am Dietetic Assoc* 2000; **100**: 955-957
- 528** Mikkelsen PB et al "Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate" *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; **72**: 1135-1141
- 529** Piatti PM et al "Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet" *Metabolism* 1994; **43**: 1481-1487
- 530** Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology* 1992; **36**: 105-111
- 531** Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, GalleHey C, Norman EJ "Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment" *Human Reproduction* 1998; **13**: 1502-1505
- 532** Croop LC "Drug treatment of non-insulin dependant diabetes mellitus" In: Textbook of Diabetes, Oxford, England: *Blackwell Scientific*; 1997
- 533** Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R "The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1196; **81**: 3299-3306
- 534** Ehrmannn DA, Schneider DJ, Burton E et al "Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in

women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Medicine* 1997; **46**: 454-457

535 Kokaly W, McKenna TJ "Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progesterone combination" *Clinical Endocrinology* 2000; **53**: 379-382

536 Franks S "polycystic ovary syndrome" *N Engl J Med* 1995; **333**: 853-861

537 Vazquez Hernandez L, Tellez Martinez J, Hicks Gomez JJ "Clinical and metabolic effects of oral contraceptives" *Gynecol Obstet Mex* 2000; **68**: 64-69

538 Wynn V, Adams PW, Godsland I, Melrose J, Niththyananthan R, Oakley NW et al "Comparison of effects of different combined oral-contraceptive formulation on carbohydrate and lipid metabolism" *Lancet* 1979; **1**: 1045-1049

539 Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al "The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism" *N Engl J Med* 1990; **323**: 1375-1381

540 Petersen KR, Christiansen E, Madsbad S, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J "Metabolic and fibrinolytic response to changed insulin sensitivity in users of oral contraceptives" *Contraception* 1999; **60**: 337-344

541 Staznicky NE, Barrington VE, Branley P, Louis WJ "A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women" *J Hypertens* 1998; **16**: 357-368

542 Benagiano G, Primiero FM, Bastianelli C, Bianchi P, Medda E "Comparative clinical evaluation of the effect on carbohydrate and lipid metabolism of two norethisterone-containing hormonal contraceptives: Mesigyna and TriNovum" *Contraception* 1997; **55**: 295-300

543 Belisle S, Love EJ "Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study" *Fertility and Sterility* 1986; **46**: 1015-1020

544 Conn JJ, Jacobs HS "Managing hirsutism in gynaecological practice" *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; **105**: 687-696

545 Parkin L, Skegg DC, Wilson M et al "Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism" *Lancet* 2000; **355**: 2133-2134

546 Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM "Smoking and cycle control among oral contraceptive users" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; **174**: 628-632

547 De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, et al "The effect of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 99-102

548 Diamanti-Kandarakis E, Mitrakoy A, et al "The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**: 2699-2705

549 Venturoli S, Fabbri R, Dal Prato L, et al "Ketoconazole therapy for women with acne and/ or hirsutism" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; **71**: 335-337

-
- 550** No authors listed "One-year experience in the treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride. The MK-906 (Finasteride) Study Group" *J Androl* 1991; **12**: 372-375
- 551** Rittmaster RS "Clinical review 73: Medical treatment of androgen-dependent hirsutism" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; **80**: 2559-2563
- 552** Belisle S, Love EJ "Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study" *Fertility and Sterility* 1986; **46**: 1015-1020
- 553** Humpel M, Wendt H, Schulze PE, et al "Bioavailability and pharmacokinetics of cyproterone acetate after oral administration of 2,0 mg cyproterone acetate in combination with 50 micrograms ethinyloestradiol to 6 young women" *Contraception* 1977; **15**: 579-588
- 554** Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS "Treatment of hirsutism with spironolactone" *JAMA* 1982; **247**: 1295-1298
- 555** Diamanti E, Kaklas N, Spina J, et al "Intraovarian regulators and PCOS. The effect of an androgen receptor blocker on gonadotropin release and androgen levels in PCOS" *Satellite Symposium of the 9th International Congress of Endocrinology*, Abstr No 79
- 556** Helfer EL, Miller JL, ROSE LI "Side-effects of spironolactone therapy in the hirsute woman" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; **66**: 208-211
- 557** Brodgen R, Chrisp P "Flutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer" *Drugs Aging* 1991; **0**: 104-115
- 558** Schulz M, Schmoldt A, Donn F, Becker H "The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment" *European Journal of Clinical Pharmacology* 1988; **34**: 633-636
- 559** Wysowski DK, Fourcroy JL "Safety of flutamide?" *Fertility and Sterility* 1994; **62**: 1089-1090
- 560** Vendermolten DT, Ratts VS, Evans WS, Stavall DW, Kauma SW, Nestler JE "Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone" *Fertility and Sterility* 2001; **75**: 310-315
- 561** Gysler M, March CM, Mishell DR, Jr., Bailey EJ "A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test" *Fertility and Sterility* 1982; **37**: 161-167
- 562** Cagnacci A, Paoletti AM, Arangino S, Melis GB, Volpe A "Effect of ovarian suppression on glucose metabolism of young lean women with and without ovarian hyperandrogenism" *Human Reproduction* 1999; **14**: 893-897
- 563** Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN et al "Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome" *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **68**: 1027-1032

-
- ⁵⁶⁴ Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Nesic JS "Inhibitory effect of Sandostatin on secretion of luteinising hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome" *Lancet* 1990; **336**: 900-903
- ⁵⁶⁵ Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G "Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome" *New England Journal of Medicine* 1999; **340**: 1314-1320
- ⁵⁶⁶ Velazquez EM, Mendosa S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ "Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy" *Metabolism* 1994; **43**: 647-654
- ⁵⁶⁷ Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R "the insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 3299-3306
- ⁵⁶⁸ Ehrmann DA "insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome" *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; **28**: 423-438, viii
- ⁵⁶⁹ Moghetti P, Castello R, Negri C, et al "Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 139-146
- ⁵⁷⁰ Batukan C, Baysal B "Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome" *Arch Gynecol Obstet* 2001; **265**: 124-127
- ⁵⁷¹ Ibanez L, Valls C, Potau N, et al "Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 3526-3530
- ⁵⁷² Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, et al "Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with non insulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **74**: 1020-1026
- ⁵⁷³ Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG "Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome" *Obstetrics and Gynecology* 1997; **90**: 392-395
- ⁵⁷⁴ Mather KJ, Verma S, Anderson TJ "Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus" *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1344-1350
- ⁵⁷⁵ Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK "Metformin therapy improves menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 1998; **69**: 691-696
- ⁵⁷⁶ Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsiantelli T, Bergioli A "Therapeutic effects of metformine on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome" *European Journal of Endocrinology* 1998; **138**: 269-274

-
- 577 Nestler JE, Jacobowicz DJ "Decreases in ovarian cytochrome p450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome" *New England Journal of Medicine* 1996; **335**: 617-623
- 578 Enhrmann DA, Cavaghan M, Imperial J et al "Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Medicine* 1997; **82**: 524-530
- 579 Acbay O, Gundogru S "Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome?" *Fertility and Sterility* 1996; **65**: 946-949
- 580 DeFronzo RA "Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus" *Ann Intern Med* 1999; **131**: 281-303
- 581 Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS "Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 3161-3168
- 582 Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M et al "Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**: 139-146
- 583 Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V "Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome" *Human Reproduction* 1997; **12** (supplement 1): 82-87
- 584 Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L, "Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2002; **77**: 520-525
- 585 Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P "Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study" *Fertility and Sterility* 2001; **75**: 46-52
- 586 Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE "Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; **87**: 524-529
- 587 Utiger RD "insulin and the polycystic ovary syndrome" *N Engl J Med* 1996; **335**: 657-658
- 588 Prevelic GM "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome" *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; **9**: 193-201
- 589 Bates GW, Whitworth NS "Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women" *Fertility and Sterility* 1982; **38**: 406-409
- 590 Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ et al "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of

obese women with polycystic ovary syndrome" *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1992; **36**: 105-111

⁵⁹¹ Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ "Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic anovulatory women" *Fertility and Sterility* 1994; **61**: 598-604

⁵⁹² Tevfik S, Muge H, Mehmet H, Yasar N, Feryal K "Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility*, 2003; **80**: 1199-1204

⁵⁹³ Falsetti L, Galbignani E "Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome" *Contraception* 1990; **42**: 611-619

⁵⁹⁴ Fanrnsworth W "Roles of estrogen and SHBG in prostate physiology" *Prostate* 1996; **28**: 17-23

⁵⁹⁵ Rosner W "The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances" *Endocr Rev* 1990; **11**: 80-91

⁵⁹⁶ Schottner M, Gansser D, Spiteller G "Lignans from the roots of the *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG)" *Planta Med* 1997; **63**: 529-532

⁵⁹⁷ Hryb DJ, Khan MS, Romas NA, Rosner W "The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes" *Planta Med* 1995; **61**: 31-32

⁵⁹⁸ Lowe FC, Ku JC "Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review" *Urology* 1996; **48**: 12-20

⁵⁹⁹ Christensen MM, Bruskewitz RC "Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention" *Urol Clin North Am* 1990; **17**: 509-516

⁶⁰⁰ Marwick C "growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators" *JAMA* 1995; **273**: 607-609

⁶⁰¹ Bayne CW, Donnelly F, Ross M, Habib FK "Saw palmetto (Permixon) Q a 5 α -reductase types I and II inhibitor-new evidence in coculture model of BPH" *Prostate* 1999; **40**: 232-241

⁶⁰² Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al "Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systemic review" *JAMA* 1998; **280**: 1604-1609

⁶⁰³ Gerhard I I, Petek A, Monga B, et al "Mastodynon® bei weiblicher Sterilität" *Forsch komplementarmed* 1998; **5**: 272-278

⁶⁰⁴ Donesky BW, Adashi EY "Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy" *Fertility and Sterility* 1995; **63**: 439-463

⁶⁰⁵ Abdel Gadir A, Mowafi RS, Alnaser HM, Alrashid AH, Alonezi OM, Shaw RW "Ovarian electrocautery vs human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease" *Clinical Endocrinology* 1990; **33**: 585-592

-
- ⁶⁰⁶ Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L "Success of laparoscopic ovarian wedge resection is related to obesity, lipid profile, and insulin levels" *Fertility and Sterility* 2003; **79**: 1008-1014
- ⁶⁰⁷ Lemieux S, Lewis GF, ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM "Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cautery in women with polycystic ovary syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**: 4278-4282
- ⁶⁰⁸ Tulandi T, Saleh A, Morris D, Jacobs HS, Payene NN, Tan SL "Effects of laparoscopic ovarian drilling on serum vascular endothelial growth factor and on insulin responses to the oral glucose tolerance test in women with polycystic ovary syndrome" *Fertility and Sterility* 2000; **74**: 585-588
- ⁶⁰⁹ Saleh A, Morris D, Tan SL, Tulandi T "Effects of laparoscopic ovarian drilling on adrenal steroids in polycystic ovary syndrome patients with and without hyperinsulinemia" *Fertility and Sterility* 2001; **75**: 501-504
- ⁶¹⁰ Wu XK, Zhou SY, Sallinen K, et al "Ovarian-adrenal cross-talk in polycystic ovary syndrome: evidence from wedge resection" *European Journal of Endocrinology* 2000; **143**: 383-388
- ⁶¹¹ Emans SJ, Grace E, Woods ER, et al "Treatment with dexamethasone of androgen excess in adolescent patients" *Journal of Pediatrics* 1988; **112**: 821-826
- ⁶¹² Carmina E, Koyama T, Chang L et al "Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; **167**: 1807-1812
- ⁶¹³ Balen A, Rajkowska M "Polycystic ovary syndrome – a systemic disorder?" *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2003; **17**: 263-274