



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών
"Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-διατροφή"
Κατεύθυνση: Κλινική Διατροφή

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

"Διερεύνηση της επίδρασης της συχνότητας των γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών"

Ιωάννα Κεχριμπάρη
Α.Μ.: 4421118



ΑΘΗΝΑ 2013



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών
"Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-διατροφή"
Κατεύθυνση: Κλινική Διατροφή

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

"Διερεύνηση της επίδρασης της συχνότητας των γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών"

Ιωάννα Κεχριμπάρη
 Α.Μ.: 4421118

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ

(Καθηγήτρια Βιοχημείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ

(Επίκουρη καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής συμπεριφοράς,
 Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

(Λέκτορας Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)

ΑΘΗΝΑ 2013

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την υπεύθυνη καθηγήτριά μου κ. Μερόπη Κοντογιάννη για την υπέροχη συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ενασχόλησή μου με το αντικείμενο της έρευνας, καθώς και για τις γνώσεις, εμπειρίες και συμβουλές που μοιράστηκε μαζί μου όλο αυτό το διάστημα. Χωρίς υπερβολή, ήταν δίπλα μου σε οτιδήποτε τη χρειαζόμουν.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη κ. Αιμιλία Παπακωνσταντίνου, κλινική Διαιτολόγο-Διατροφολόγο στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», για την άριστη συνεργασία που είχαμε στο πλαίσιο του ερευνητικού πρωτοκόλλου, για την πολύτιμη βοήθειά της σε οτιδήποτε χρειαζόμουν και για τις γνώσεις και εμπειρίες που μοιράστηκε μαζί μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο καθηγητή Βιοχημείας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου κ. Τζώρτζη Νομικό για τη βοήθειά και την καθοδήγησή του κατά τη διεξαγωγή των βιοχημικών αναλύσεων.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τη συμφοιτήτριά και συνάδελφο διαιτολόγο Χρύσα Τσικνή για την αμέριστη βοήθειά της στη συλλογή του δείγματος και για την υποστήριξή της σε οτιδήποτε τη χρειαζόμουν. Πέρα από μία εξαιρετική συνεργάτιδα, πιστεύω πως απέκτησα και μία καλή φίλη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που ήταν πραγματικά δίπλα μου όλο αυτό το δύσκολο αλλά ταυτόχρονα υπέροχο “ταξίδι”. Χωρίς την παρουσία τους και τη στήριξή τους, τίποτα δεν θα ήταν το ίδιο.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	10
1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	11
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	12
1.2.1 Διαγνωστικές δοκιμασίες.....	13
1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ	15
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	16
1.4.1 Φυσιολογική παραγωγή και μετατροπή ανδρογόνων στον οργανισμό	16
1.4.2 Μη φυσιολογική παραγωγή ορμονών στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	17
1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	20
1.5.1 Γενετικοί παράγοντες.....	20
1.5.2 Προγεννητικοί παράγοντες.....	20
1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	21
1.5.4 Άλλοι παράγοντες.....	23
1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	23
1.7 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	26
1.7.1 Παχυσαρκία.....	26
1.7.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης.....	26
1.7.3 Μεταβολικό σύνδρομο.....	27
1.7.4 Γυναικολογικά προβλήματα και υπογονιμότητα	28
1.7.5 Καρκίνος.....	28
1.7.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	29
1.7.7 Ψυχιατρικές διαταραχές	29
1.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	30
1.8.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής.....	30
1.8.2 Φαρμακευτική αγωγή	32
2. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ/ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ PCOS	35
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	35
2.2 ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ	36

2.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ	36
2.4 ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ.....	38
2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	40
3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ	45
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	45
3.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	46
4. ΣΚΟΠΟΣ	52
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	53
5.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	53
5.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	53
5.3 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	54
5.4 ΑΤΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	54
5.5 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	56
5.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	56
5.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	58
5.8 ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΕΣ.....	58
5.9 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ.....	59
5.10 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΘΜΟΥ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ.....	60
5.11 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	61
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	62
6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	62
6.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΔΙΑΙΤΩΝ	63
6.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ	64
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	85
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	101

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome-PCOS) είναι μία από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σχετίζεται με διαταραχές στον έμμηνο κύκλο, υπογονιμότητα, υπερανδρογοναιμία, παχυσαρκία και διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, συνεπώς η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και η βελτίωση της ινσουλinoευαισθησίας αποτελούν βασικούς στόχους της αντιμετώπισης. Οι αλλαγές του τρόπου ζωής (δίαιτα και σωματική δραστηριότητα) προτείνονται ως το πρώτο βήμα, όμως δεν είναι ακόμη γνωστός ο ιδανικός διαιτητικός χειρισμός. Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί η επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που να έχει διερευνήσει την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS.

ΣΚΟΠΟΣ: Με δεδομένο ότι υπάρχει βιβλιογραφικό κενό αναφορικά με τη επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης γυναικών με PCOS, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει για πρώτη φορά αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης γυναικών με PCOS, χωρίς ταυτόχρονη απώλεια βάρους.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Για την εκπόνηση αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής χρησιμοποιήθηκε δείγμα 20 γυναικών με PCOS που συμμετείχαν σε μία διασταυρούμενη κλινική δοκιμή και παρακολουθήθηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "Αττικόν". Κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη υποβλήθηκαν σε δίωρη δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης. Παράλληλα έγινε λήψη ατομικού ιστορικού και ανθρωπομετρικών παραμέτρων και αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών και σωματικής δραστηριότητας. Στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν για ένα διάστημα διάρκειας 3 μηνών σε μία από τις δύο ισοθερμιδικές δίαιτες της παρέμβασης, με στόχο τη διατήρηση σωματικού βάρους. Οι 2 δίαιτες (%Υδατανθράκων:Πρωτεϊνών:Λίπους = 40:25:35) διέφεραν μόνο στον αριθμό των γευμάτων. Η πρώτη δίαιτα περιείχε 3 γεύματα την ημέρα, ενώ η δεύτερη 6 μικρότερα γεύματα την ημέρα. Εν συνεχεία, στο τέλος του πρώτου τριμήνου, επαναλήφθηκε η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και ακολούθησε η χορήγηση της δεύτερης δίαιτας. Μετά από

τρεις μήνες ακολουθούσε η τελευταία δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και το τέλος της κλινικής δοκιμής (συνολική διάρκεια 6 μήνες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στις 2 δίαιτες του ερευνητικού πρωτοκόλλου κρίθηκε ικανοποιητικός, καθώς παρατηρήθηκαν πολύ μικρές αποκλίσεις από τη διαιτητική εντολή που δόθηκε στις συμμετέχουσες στην αρχή της κάθε παρέμβασης αντίστοιχα. Επιπλέον, ο δείκτης μάζας σώματος και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων δεν μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο αίσθημα της πείνας ($P=0,009$), καθώς οι συμμετέχουσες δήλωσαν ότι πεινούσαν λιγότερο στη δίαιτα με τα 6 γεύματα. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, στους δείκτες HOMA-IR και Matsuda, στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, καθώς και στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και στο επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα. Όταν πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις στις γυναίκες φυσιολογικού βάρους και στις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες του δείγματος δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραπάνω μεταβλητές. Τέλος, όταν πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις στις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία ($>100 \text{ mIU/mL}$ σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη κατά την έναρξη της μελέτης) και στις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά, που βρέθηκε, αφορούσε το αίσθημα της πείνας, με τις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία να δηλώνουν ότι πεινούσαν λιγότερο στη δίαιτα με τα 6 γεύματα ($P=0,031$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης ή το λιπιδαιμικό προφίλ γυναικών με PCOS αντίστοιχα, ούτε όταν οι εθελόντριες κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος ή την παρουσία ή όχι υπερινσουλιναιμίας. Ωστόσο, τα έξι γεύματα φάνηκε να επιδρούν ευεργετικά στη μείωση του αισθήματος της πείνας, ιδιαίτερα στα άτομα με υπερινσουλιναιμία. Συνεπώς φαίνεται πως η χορήγηση τριών έως έξι γευμάτων ημερησίως δεν έχει διαφορά σε παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου και μπορούν να προσφέρονται ως επιλογές κατά την κατάρτιση διαιτολογίων ατόμων με PCOS.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders among women of reproductive age. It is associated with oligomenorrhea/amenorrhea, infertility, hyperandrogenemia, obesity and impaired metabolism of glucose and insulin, resulting in serious consequences on health, such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. Insulin resistance and hyperinsulinemia play an important role in the pathogenesis of the syndrome. Therefore, the reduction of insulin levels and the improvement of insulin sensitivity must be the principal goals of the syndrome's treatment. Lifestyle changes (diet and physical activity) are proposed as the first steps of treatment, however the optimal dietary management is not known yet. Till now, the effect of meal frequency on glucose and insulin metabolism has been studied in populations that are at risk for diabetes mellitus and in diabetic populations. However, there is no study available that has investigated the effect of meal frequency on blood glucose and insulin concentrations in women with PCOS.

AIM: Given the fact that there is a bibliographical gap concerning the effect of meal frequency on blood glucose and insulin concentrations in women with PCOS, the aim of the present study was to investigate any potential associations between meal frequency and blood glucose or insulin concentrations in women with PCOS, without concurrent weight loss.

METHODS: A sample of twenty women with PCOS took part in a crossover clinical trial and were followed up in outpatient pathology clinics of Attikon General Hospital of Athens. At the beginning of the intervention, all participants underwent a 2-hour glucose tolerance test (OGTT). Subsequently, a completed personal history was recorded, anthropometric indices were measured and dietary and physical activity habits were assessed. Afterwards, they were randomized in one of the two isocaloric diets of the intervention for three months, in order to maintain their body weight. The two diets (%Carbohydrates:Proteins:Fats =40:25:35) differed only in the number of meals. The first diet contained 3 meals per day, while the second diet contained 6 smaller meals per day. At the end of the first trimester, the OGTT was repeated and the second diet was given to the participants. After three months the last OGTT was performed and the clinical trial ended (the study's total duration was six months).

RESULTS: The participants' adherence to the two interventions was considered as satisfactory, because few deviations from dietary instructions given at the beginning of the intervention were seen. In addition, the body mass index and the physical activity level of the participants remained unchanged during the clinical trial. There was a significant difference in hunger

feeling between the 2 interventions ($P=0,009$), with the participants reporting less hunger during the dietary intervention with the 6 meals. No significant differences were found between the 2 interventions, as far as the lipidaemic profile, the HOMA-IR and the Matsuda indexes, the glucose and insulin concentrations during OGTT, the area under the curve of glucose and insulin and the incremental area under the curve of glucose and insulin were concerned. When the sample of women was divided into women of normal weight and overweight/obese women, no significant differences between the two interventions were found in the above variables. Finally, when the sample of women was divided into women with hyperinsulinemia ($>100 \mu\text{mIU/mL}$ in any time during baseline OGTT) and women without hyperinsulinemia, the only significant difference found was in hunger feeling during the intervention ($P=0,031$), with women with hyperinsulinemia reporting less hunger during the dietary intervention with the 6 meals.

CONCLUSIONS: According to the results of the present study, no association was found between meal frequency and the concentrations of glucose and insulin or the lipidaemic profile. However, the diet with 6 meals seems to have a beneficial effect on reducing the participant's feeling of hunger, particularly in individuals with hyperinsulinemia. In conclusion, the consumption of 3 to 6 meals per day does not affect parameters of glycaemic control and can be offered as choices during the design of diet plans in women with PCOS.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφία	Ονομασία	Μετάφραση
AGEs	Advanced glycation end products	Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AUC	Area under the curve	Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη
CC	Clomiphene citrate	Κιτρική κλομιφαίνη
DHEA	Dehydroepiandrosterone	Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone sulfate	Θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHT	Dehydrotestosterone	Διϋδροτεστοστερόνη
FFA	Free fatty acids	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FFQ	Food frequency questionnaire	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
FH	Follicle-stimulating hormone	Θυλακιότροπος ορμόνη
iAUC	Incremental area under the curve	Επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη
IGF	Insulin-like growth factor	Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein	Πρωτεΐνη πρόσδεσης του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα
IGT	Impaired glucose tolerance	Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη
LH	Luteinizing hormone	Ωχρινότροπος ορμόνη
NIH	National Institutes of Health	Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας
OCPs	Oral contraceptive pills	Αντισυλληπτικά χάπια από του στόματος
OGTT	Oral glucose tolerance test	Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος
OSA	Obstructive sleep apnea	Αποφρακτική άπνοια ύπνου
PAL	Physical activity level	Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας
PCOS	Polycystic ovary syndrome	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
RCT	Randomized controlled trial	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή
SHBG	Sex hormone binding globulin	Σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου
TNF-α	Tumor necrosis factor-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων
ΓΔ		Γλυκαιμικός Δείκτης
ΓΦ		Γλυκαιμικό Φορτίο
ΔΜΣ		Δείκτης Μάζας Σώματος

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome-PCOS) είναι μία από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, αυτού, είναι ο υπερανδρογονισμός και οι χρόνιες διαταραχές της ωορρηξίας και εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση υπερτρίχωσης, ακμής ή αλωπεκίας^{1, 2}. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου παρουσιάζουν ετερογένεια από άτομο σε άτομο όσον αφορά στην παρουσία και στη σοβαρότητα. Επιπρόσθετα, το σύνδρομο, αυτό, συσχετίζεται με την παρουσία παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών, όπως για παράδειγμα αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία, παράγοντες που με τη σειρά τους εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, επηρεάζουν τις κλινικές εκδηλώσεις του και αυξάνουν τη θνησιμότητα^{2, 3}. Το συγκεκριμένο σύνδρομο φαίνεται να έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία, καθώς έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση σοβαρών ενδοκρινικών, μεταβολικών, καρδιαγγειακών, αναπαραγωγικών και ψυχολογικών διαταραχών.

Παρόλο που η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι ακόμα γνωστή, οφείλεται κυρίως, στην υπερβολική έκκριση ανδρογόνων. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο φαινότυπος και οι βιοχημικές ανωμαλίες του συνδρόμου δεν διαφέρουν από αυτές που χαρακτηρίζουν άλλες αιτίες υπερανδρογονισμού, ίσως να εξηγεί τη δυσκολία της διατύπωσης, κοινώς, αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων.

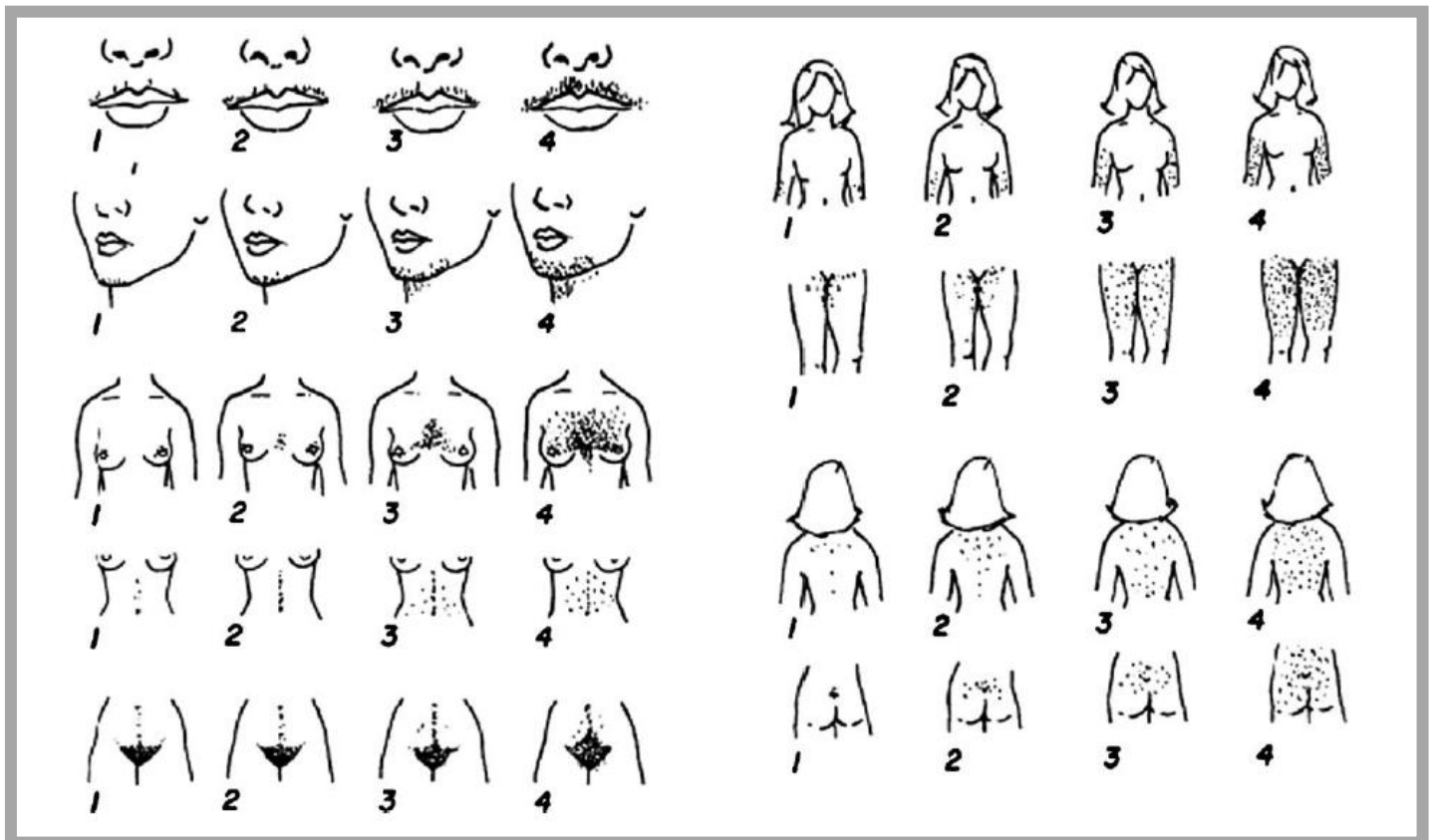
Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν θα πρέπει να συγχέονται με αυτές που έχουν, απλώς, πολυκυστικές ωοθήκες, καθώς παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε βιοχημικούς και κλινικούς δείκτες. Υπολογίζεται ότι το 21% των γυναικών έχουν πολυκυστικές ωοθήκες⁴, ενώ το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζεται μόνο στο 5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και στο 15-20% των γυναικών με υπογονιμότητα⁵. Παρόλα αυτά, πολλές γυναίκες παραμένουν αδιάγνωστες για αρκετά χρόνια⁶.

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου, αυτού, κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη ή/και την ελάττωση επιπτώσεων στην υγεία που, ενδέχεται να εμφανιστούν.

1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

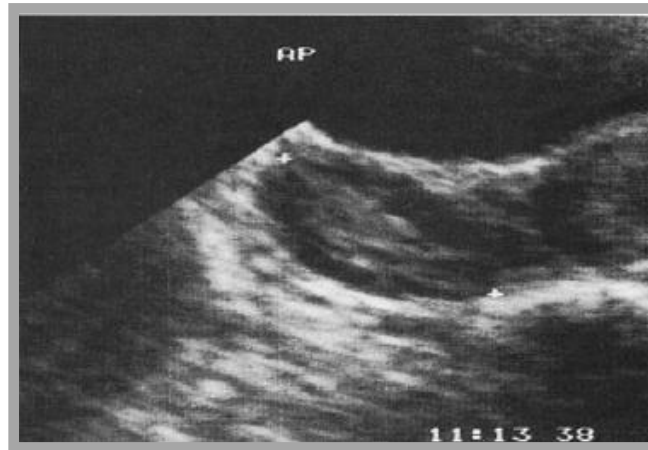
Από την αρχαιότητα, ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν συγκεκριμένο φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ολιγοαμηνόρροια, υπογονιμότητα, παχυσαρκία, υπερτρίχωση και αρρενοποίηση⁷. Παρόλο που τα χαρακτηριστικά, αυτά, έχουν αναγνωριστεί εδώ και τόσα πολλά χρόνια, σήμερα δεν υπάρχει κανένας, κοινά αποδεκτός ορισμός για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Το 1990, μία ομάδα ειδικών από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας στις Η.Π.Α. (National Institutes of Health-NIH) πρότεινε διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο, τα οποία συμπεριελάμβαναν την ύπαρξη υπερανδρογονισμού, που προσδιορίζεται είτε βιοχημικά (υπερανδρογοναιμία), είτε με κλινική εξέταση (υπερτρίχωση) και ολιγοαμηνόρροιας ή αμηνόρροιας. Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζεται το τροποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης Ferriman-Gallway, το οποίο αποτελεί έναν τρόπο εκτίμησης της υπερτρίχωσης. Επιπλέον, πρέπει να αποκλείονται άλλες γνωστές ενδοκρινικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, υπερπρολακτιναιμία και σύνδρομο Cushing⁸.



Σχήμα 1: Το τροποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης για την υπερτρίχωση των Ferriman και Gallway (Ferriman-Gallway scoring system). Για καθεμία από τις 9 εικονιζόμενες περιοχές του σώματος προκύπτει ένα σκορ που κυμαίνεται από το 0 (δεν υπάρχει ανάπτυξη ώριμων και σκληρών τριχών) μέχρι το 4 (υπερβολική ανάπτυξη ώριμων και σκληρών τριχών). Ένα σκορ μεγαλύτερο ή ίσο του 6 υποδηλώνει την παρουσία υπερτρίχωσης⁹. Μετάφραση από Essah et al., 2006¹⁰.

Το 2003, μία άλλη ομάδα ειδικών (Rotterdam PCOS Consensus Group) διεύρυνε τα κριτήρια των NIH και πρότεινε να συμπεριληφθεί, επιπλέον, η υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών (**Εικόνα 1**). Επιπλέον, προσέθεσε πως η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει γίνεται στις γυναίκες που πληρούν τουλάχιστον 2 από τα παραπάνω 3 κριτήρια (πολυκυστικές ωοθήκες, υπερανδρογονισμός, υπερτρίχωση)¹¹.



Εικόνα 1: Υπερηχογράφημα πολυκυστικής ωοθήκης. (Franks S., 2006)¹²

Επιπρόσθετα, το 2006 η Androgen Excess and PCOS Society (AES), ύστερα από ανασκόπηση των υπαρχόντων διαγνωστικών κριτηρίων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεκμηρίωση της υπερανδρογοναιμίας είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του συνδρόμου και πρέπει να συνοδεύεται με υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών, που να υποδεικνύει δυσλειτουργία ή/και ύπαρξη κύστεων.¹³

Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες, που έχουν προταθεί από τις παραπάνω ομάδες ειδικών, απαιτούν την ύπαρξη δύο ή τριών κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου (**Σχήμα 2**), ενώ άλλες αιτίες υπερβολικής έκκρισης ανδρογόνων (για παράδειγμα υπερπρολακτιναιμία) και υπερανδρογοναιμίας πρέπει να αποκλείονται (**Πίνακας 1**).

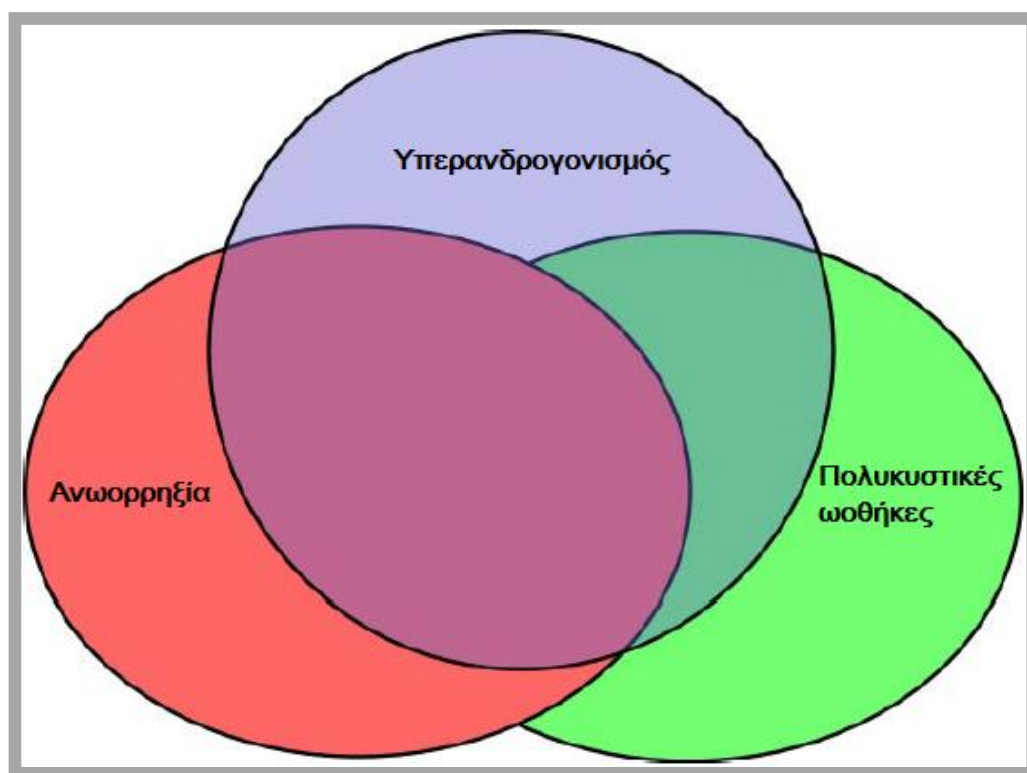
1.2.1 Διαγνωστικές δοκιμασίες

Στον **Πίνακα 2** συνοψίζονται οι διαγνωστικές δοκιμασίες που συστήνονται για τον έλεγχο και τη διάγνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ο αποκλεισμός άλλων αιτιών υπερανδρογονισμού κρίνεται απαραίτητος. Συνεπώς, τα αποτελέσματα των περισσότερων από τις δοκιμασίες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί με το ιστορικό και τα κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών που αξιολογούνται για την παρουσία του συνδρόμου. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ετερογένεια του βαθμού σοβαρότητας του συνδρόμου από γυναίκα σε γυναίκα οδηγεί σε διαφορές στα αποτελέσματα των διαγνωστικών δοκιμασιών. Για παράδειγμα, υπολογίζεται ότι η

υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών δεν δείχνει την παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών περίπου στο 60% των εφήβων, καθώς και στο 25% των ενηλίκων γυναικών με PCOS.¹⁴

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁵

Οργανισμός και χρονολογία	Διαγνωστικά κριτήρια
National Institutes of Health, 1990	Υπερανδρογονισμός Χρόνια ανωορρηξία
Rotterdam European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine — PCOS Consensus Working Group, 2003	Υπερανδρογονισμός Χρόνια ανωορρηξία Πολυκυστικές ωοθήκες <i>*Πρέπει να πληρούνται 2 από τα 3 κριτήρια.</i>
Androgen Excess and PCOS Society, 2006	Υπερανδρογονισμός Δυσλειτουργία ωοθηκών (μη φυσιολογική και σταθερή ωορρηξία ή ανωορρηξία) Πολυκυστικές ωοθήκες <i>*Πρέπει να υπάρχει απαραίτητα ο υπερανδρογονισμός σε συνδυασμό με δυσλειτουργία των ωοθηκών ή τις πολυκυστικές ωοθήκες.</i>



Σχήμα 2: Χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2 από αυτά: υπερανδρογονισμός (μπλε κύκλος), ανωορρηξία (ροζ κύκλος) και πολυκυστικές ωοθήκες (πράσινος κύκλος), οδηγώντας σε διαφορετικούς φαινοτύπους του συνδρόμου, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που επιλέγονται. Μετάφραση από Diamanti-Kandarakis et al., 2012¹⁶.

Πίνακας 2: Διαγνωστικά τεστ για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών¹⁵

Διαγνωστικές δοκιμασίες	Σκοπός
✓ Ελεύθερη τεστοστερόνη πλάσματος ή ολική τεστοστερόνη και δεσμευτική σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου	• Να καθοριστούν τα επίπεδα ανδρογόνων στην κυκλοφορία
✓ TSH ✓ Προλακτίνη ✓ 17-υδροξυπρογεστερόνη	• Να αποκλειστούν άλλες αιτίες υπερανδρογονισμού (θυρεοειδική δυσλειτουργία, προλακτινωμα, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων)
✓ Γλυκόζη νηστείας και δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral glucose tolerance test-OGTT) ✓ Λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας (Ολική χοληστερόλη, HDL και LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια)	• Διάγνωση διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και δυσλιπιδαιμίας
✓ Υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων (διακοιλιακό/υπερηβικό ή διακολπικό/ενδοκολπικό)	• Να τεκμηριωθεί η παρουσία πολλαπλών ωοθηλακίων (≥ 12) διαμέτρου 2-9 χιλιοστά ή η παρουσία αυξημένου όγκου ($>10\text{cm}^3$) σε τουλάχιστον 1 από τις 2 ωοθήκες • Να γίνει έλεγχος για ανωμαλίες του ενδομητρίου (για παράδειγμα υπερπλασία)
✓ Ορμονικός έλεγχος (για παράδειγμα χοριακή γοναδοτροπίνη, επίπεδα οιστρογόνων, ωχρινότροπος και θηλακιοτρόπος ορμόνη (επίπεδα και λόγος αυτών)) ✓ Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου ή δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δοξαμεθαζόνης ✓ Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (σε νεαρές γυναίκες ή σε γυναίκες με επαγόμενη ωορρηξία)	• Να αποκλειστούν άλλες αιτίες αμηνόρροιας (για παράδειγμα εγκυμοσύνη, πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια) • Να αποκλειστούν άλλες αιτίες υψηλών επιπέδων κορτιζόλης (για παράδειγμα σύνδρομο Cushing) • Έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη

1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία από τις πιο κοινές ενδοκρινικές διαταραχές που εμφανίζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Εμφανίζεται στο 4-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας¹⁶ και στο 15-20% των γυναικών με υπογονιμότητα⁵. Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός που προκύπτει από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες χαρακτηρίζεται από μεγάλο εύρος, καθώς κυμαίνεται από 2,2 μέχρι 26%. Το γεγονός αυτό, οφείλεται, κατά κανόνα, στην ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών της βιβλιογραφίας. Αρχικά, η δυσκολία και το υψηλό κόστος της διεξαγωγής εξειδικευμένων εξετάσεων αίματος και υπερηχογραφημάτων, είχε ως αποτέλεσμα το σχεδιασμό μελετών με διαφορετικό αριθμό δείγματος, το οποίο, όμως, δεν ξεπερνά τις 400 συμμετέχουσες. Επιπλέον, η διάγνωση του συνδρόμου έχει βασιστεί σε διαφορετικά κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, όταν χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια του NIH (παρουσία ολιγοαμηνόρροιας ή αμηνόρροιας και υπερανδρογονισμού), ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 7 μέχρι 8,7% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας^{17, 18}. Όμως, όταν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Rotterdam ή της Androgen Excess and PCOS Society, ο επιπολασμός του συνδρόμου προκύπτει μεγαλύτερος.

Σε μία πρόσφατη μελέτη επιπολασμού από την Αυστραλία⁶ συμμετείχαν 728 γυναίκες ηλικίας 27-34 ετών και είναι η μοναδική, μέχρι σήμερα, με αυτό το μέγεθος δείγματος. Ο επιπολασμός του συνδρόμου, προσδιορίστηκε, με τη βοήθεια και των τριών διαθέσιμων διαγνωστικών κριτηρίων. Σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν $8,7 \pm 2\%$. Από την άλλη, σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν $11,9 \pm 2,4\%$, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του AES, ο επιπολασμός προέκυψε $10,2 \pm 2,2\%$. Τέλος, αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι το 68-69% των γυναικών που συμμετείχαν δεν γνώριζαν ότι είχαν PCOS, καθώς δεν είχε προηγηθεί διάγνωση του συνδρόμου.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον επιπολασμό του συνδρόμου στον ελλαδικό χώρο. Μία διαθέσιμη συγχρονική μελέτη, ανέλυσε τα δεδομένα από 192 γυναίκες ηλικίας 17-45 ετών από διάφορες περιοχές της Λέσβου. Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε με τα κριτήρια του NIH. Ο επιπολασμός του συνδρόμου προέκυψε 6,77% και η παρουσία του συνδρόμου συσχετίστηκε με μεταβολικές ανωμαλίες (για παράδειγμα διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης) και με ορμονικές διαταραχές (για παράδειγμα υψηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης αίματος). Επιπλέον, ο βαθμός της υπερινσουλιναϊμίας νηστείας συσχετίστηκε με το βαθμό των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας.¹⁹

Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του συνδρόμου φαίνεται να ποικίλει ανάλογα με το βάρος των γυναικών με PCOS, καθώς φαίνεται ότι το σύνδρομο εμφανίζεται στο 28% των παχύσαρκων γυναικών^{20, 21}.

Τέλος, έχουν αναφερθεί σημαντικές εθνικές και φυλετικές διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, στην εμφάνιση παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη^{22, 23}. Παρόλα αυτά δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό του συνδρόμου σε ομάδες διαφορετικών εθνικοτήτων⁷.

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.4.1 Φυσιολογική παραγωγή και μετατροπή ανδρογόνων στον οργανισμό

Η παραγωγή των ανδρογόνων στις γυναίκες γίνεται σε τρία σημεία στον οργανισμό: στις ωοθήκες, στα επινεφρίδια και σε περιφερικούς ιστούς, εκ των οποίων το δέρμα κατέχει το σημαντικότερο ρόλο. Οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια είναι οι πηγές αδενικής παραγωγής ανδρογόνων, ενώ οι περιφερικοί ιστοί ρυθμίζουν τα ανδρογόνα. Το κύριο ανδρογόνο που παράγεται από τις ωοθήκες είναι η τεστοστερόνη. Καθημερινά εκκρίνονται 0,1 mg από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών. Επιπλέον, οι ωοθήκες παράγουν ανδροστενεδιόνη (1-2 mg/24 ώρες) και δεϋδροεπιανδροστερόνη (Dehydroepiandrosterone-DHEA) (<1 mg/24 ώρες). Τα επινεφρίδια εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (Dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S) (6-24 mg/24 ώρες), καθώς και ανδροστενεδιόνη (1

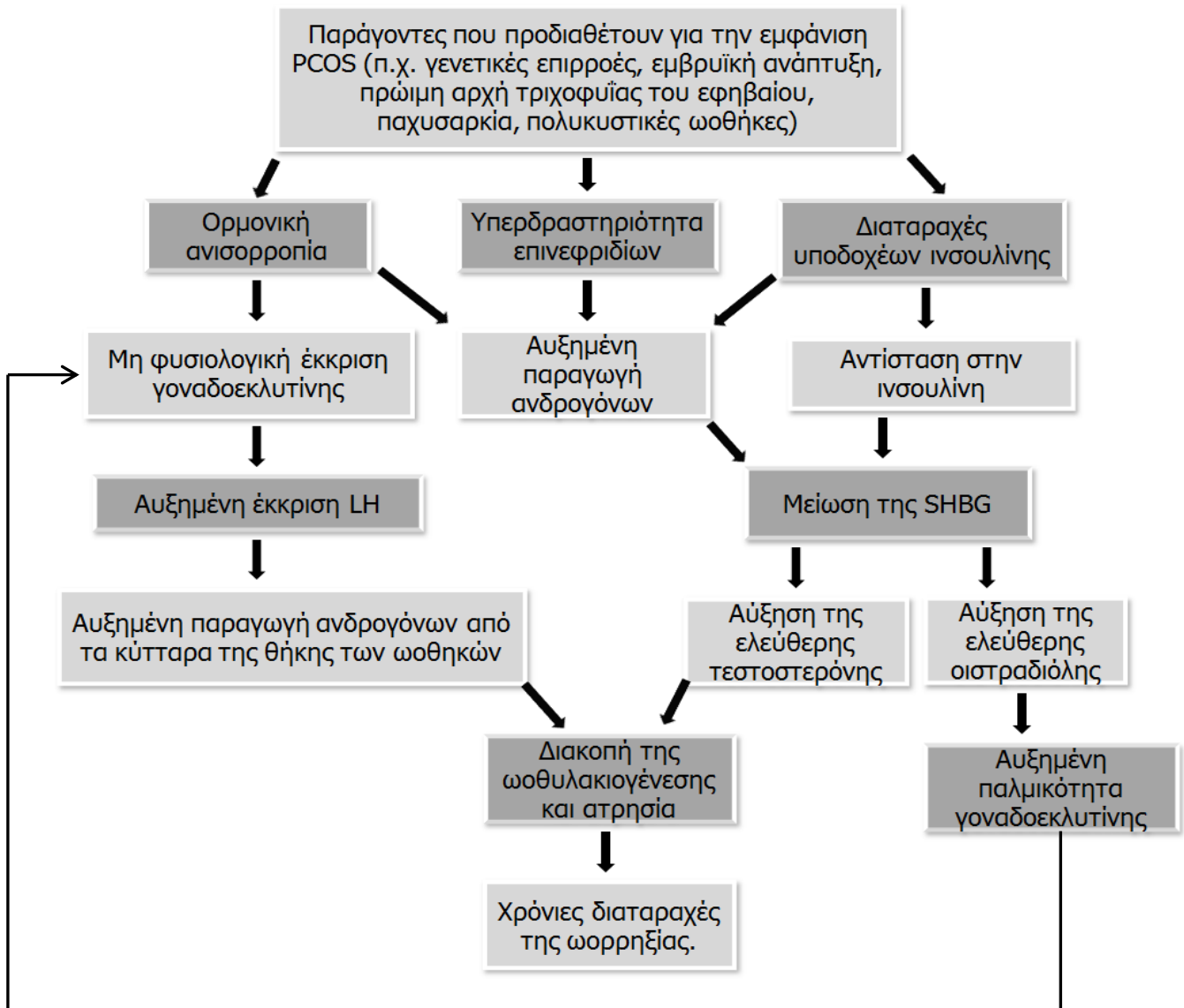
mg/ 24 ώρες) και DHEA (<1 mg/24 ώρες). Φυσιολογικά, τα επινεφρίδια παράγουν πολύ μικρή ποσότητα τεστοστερόνης έως καθόλου. Η ανδροστενεδιόνη και η DHEA δεν έχουν ανδρογονική δράση αλλά μετατρέπονται σε βιολογικά ενεργή τεστοστερόνη στους περιφερικούς ιστούς.

Η φυσιολογική, συνολική παραγωγή τεστοστερόνης στις γυναίκες είναι 0,35 mg/ημέρα, το 60% περίπου των οποίων παράγονται από τις ωοθήκες. Συνεπώς, αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης πέραν των φυσιολογικών επιπέδων, συνήθως σχετίζονται με μη φυσιολογική παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Αντιθέτως, τα επίπεδα της DHEA-S στην κυκλοφορία των γυναικών αντανακλούν την επινεφριδιακή λειτουργία, καθώς το 95% αυτού του ανδρογόνου προέρχεται από τα επινεφρίδια. Παρόλα αυτά, η αυξημένη παραγωγή DHEA από της ωοθήκες ίσως οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα DHEA-S στην κυκλοφορία, ύστερα από μετατροπή της μίας ορμόνης στην άλλη. Περίπου το 85% της τεστοστερόνης που κυκλοφορεί στο αίμα είναι σταθερά συνδεδεμένο στη δεσμευτική σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου (Sex hormone-binding globulin-SHBG) και είναι βιολογικά ανενεργό. Το υπόλοιπο 10-15% είναι χαλαρά προσδεμένο στην αλβουμίνη, ενώ λιγότερο από 2% παραμένει ελεύθερο στο αίμα (ελεύθερη τεστοστερόνη-free testosterone). Η ελεύθερη τεστοστερόνη και η τεστοστερόνη που είναι προσδεμένη στην αλβουμίνη είναι βιολογικά ενεργές. Συμπερασματικά, η τεστοστερόνη ορού μπορεί να μετρηθεί ως ελεύθερη τεστοστερόνη, ως ολική τεστοστερόνη (ανενεργή μορφή) και ως μη προσδεμένη στη SHBG (ενεργή τεστοστερόνη προσδεμένη στην αλβουμίνη).²⁴

1.4.2 Μη φυσιολογική παραγωγή ορμονών στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μέχρι σήμερα αντικείμενο έρευνας. Παρόλα αυτά, η ομόφωνη άποψη, που έχει διατυπωθεί, είναι ότι υπάρχει βασική ορμονική ανισορροπία, πιθανώς σε συνδυασμό με αντίσταση στην ινσουλίνη, που προωθεί την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων²⁰. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από εγγενή διαταραχή της ωοθηλακιογένεσης, η οποία οφείλεται σε υπερέκκριση ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών, καθώς και από μη φυσιολογική έκκριση και δράση της ινσουλίνης²⁵. Παραμένει άγνωστο το τι πυροδοτεί αυτές τις ορμονικές ανισορροπίες, αλλά από τη στιγμή που αυτές ξεκινούν, στη συνέχεια οδηγούν τον οργανισμό σε ένα φαύλο κύκλο (**Σχήμα 3**).

Πιο συγκεκριμένα, η μη φυσιολογική έκκριση γοναδοεκλυτίνης από τον υποθάλαμο οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ωχρινότροπου ορμόνης (Luteinizing Hormone-LH), η οποία με τη σειρά της διεγείρει τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών και παράγονται περισσότερα ανδρογόνα. Επιπλέον, περίπου στο 30% των γυναικών με PCOS παρατηρείται υπερδραστικότητα των επινεφριδίων, η οποία συμβάλει με τη σειρά της στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και στα αυξημένα επίπεδά τους στην κυκλοφορία.

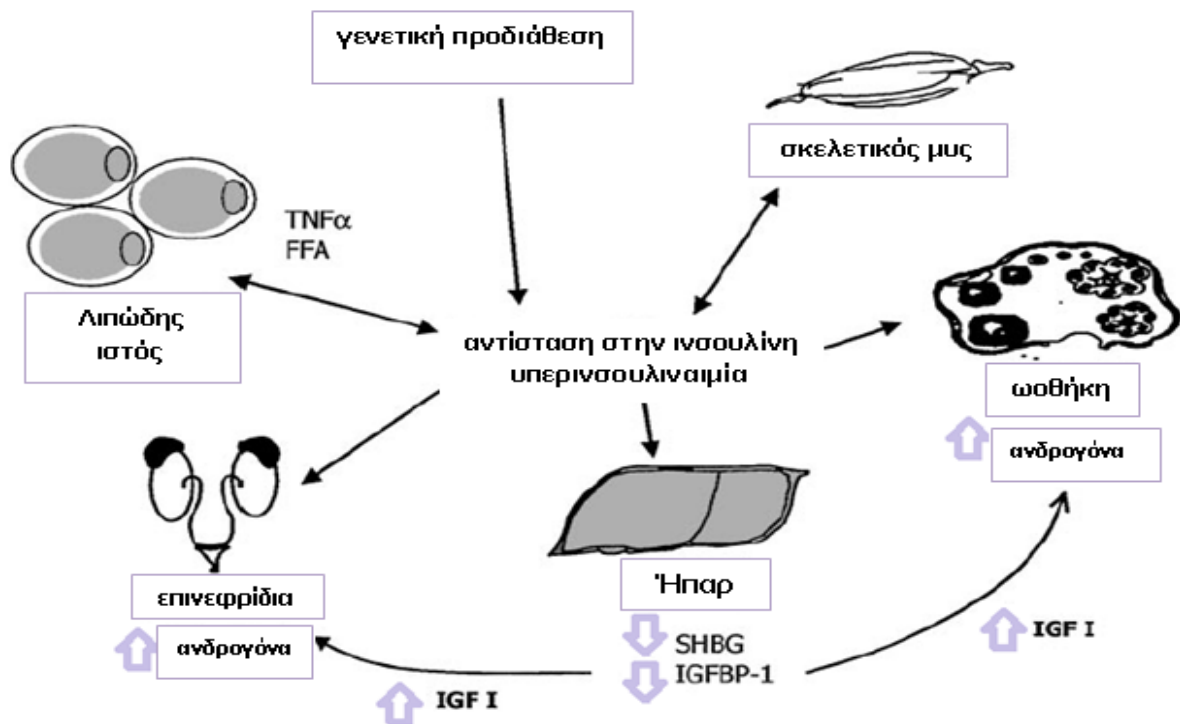


Σχήμα 3: Παθοφυσιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών. Μετάφραση και προσαρμογή από Shannon et al., 2012¹⁵.

Επεξηγήσεις: PCOS: Polycystic Ovary Syndrome (Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών), LH: Luteinizing Hormone (Ωχρινοτρόπος ορμόνη) SHBG: Sex Hormone Binding Globulin (Σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου)

Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η φυσιολογική διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης διαφοροποιείται, καθώς σταματάει η ανάπτυξη των ωοθυλακίων, γεγονός που οδηγεί σε ανωορρηξία. Η χρόνια ανωορρηξία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και οιστρογόνων (παράγονται εξαιτίας της περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρόνη στο λιπώδη ιστό). Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων μειώνουν την έκκριση της SHBG. Τα μειωμένα επίπεδα της SHBG προκαλούν περαιτέρω αύξηση των επιπέδων ανδρογόνων και οιστραδιόλης στην κυκλοφορία. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, πιθανώς, διεγείρουν την ήδη αυξημένη παλμικότητα της γοναδοεκλυτίνης και συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της ωχρινोटρόπου ορμόνης και στην εμφάνιση ανωορρηξίας²⁴. Η διαδικασία αυτή διατηρεί τη μη φυσιολογική ωοθυλακιογένεση, την ατρησία

(προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ωθυλακίων) και την ανωορηξία, στην οποία ο λόγος της LH προς τη θυλακιοτρόπο (Follicle-stimulating hormone- FSH) είναι αυξημένος²⁶. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι οι περισσότερες γυναίκες με PCOS εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ίσως, να συμβάλει στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων (**Σχήμα 4**). Οι γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (Insulin-like growth factor-IGF), ο οποίος σε συνδυασμό με την ωχρινότροπο ορμόνη διεγείρουν τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών για την παραγωγή αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων²⁴.



Σχήμα 4: Η παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη και ο ρόλος της υπερινσουλιναιμίας στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

Η γενετική προδιάθεση, η παχυσαρκία και η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται να επηρεάζουν ανεξάρτητα την ινσουλινοαεμιασθησία. Η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να έχουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η υπερινσουλιναιμία ίσως αυξάνει τα επίπεδα των ανδρογόνων ενεργοποιώντας τη στεροϊδογένεση στις ωοθήκες και αναστέλλοντας τη σύνθεση και την έκκριση των IGFBP-1 και SHBG. Ο ρόλος της ινσουλίνης στη στεροϊδογένεση στα επινεφρίδια έχει, επίσης, υποθεθεί. Μετάφραση από De Leo et al., 2003²⁷.

Επεξηγήσεις: IGF I: Insulin-like growth factor I (ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας I), IGFBP: Insulin-like growth factor binding protein (πρωτεΐνη πρόσδεσης του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα), FFA: Free Fatty Acids (ελεύθερα λιπαρά οξέα), TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία συγγενής ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από έκκριση ανδρογόνων πέραν των φυσιολογικών επιπέδων. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου εμφανίζονται από νωρίς και κατά κανόνα στην αρχή της ήβης^{25, 28}. Η ακριβής αιτιολογία για την εμφάνιση υπερανδρογονισμού παραμένει άγνωστη. Παρακάτω ακολουθούν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, οι οποίοι έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία **(Σχήμα 5)**.

1.5.1 Γενετικοί παράγοντες

Η εμφάνιση του συνδρόμου σε μέλη της ίδιας οικογένειας και η μεταβίβαση από γενιά σε γενιά, θέτει το θέμα της κληρονομικότητας και της γενετικής προδιάθεσης. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση υπερανδρογονισμού σε συγγενείς πρώτου βαθμού γυναικών με PCOS, τόσο αρσενικού όσο και θηλυκού φύλου, καθώς και η εμφάνιση κοινών συμπτωμάτων του συνδρόμου μόνο ανάμεσα σε μονοζυγωτικά δίδυμα και όχι σε διζυγωτικά, υπογραμμίζουν το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση του συνδρόμου^{29, 30}. Το 70% περίπου της παρατηρούμενης ποικιλομορφίας στην παθογένεια του συνδρόμου αποδίδεται σε γενετικές επιρροές²⁵. Κάποια γονίδια, που ίσως εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, έχουν ταυτοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση και τη δράση των ανδρογόνων, αυτών που συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και αυτών που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις λιποκυτταροκίνες³¹. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες έχουν βρει συσχετίσεις ανάμεσα σε πολυμορφισμούς γονιδίων υπεύθυνων για τη λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία και σε κλινικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά γυναικών με PCOS³².

1.5.2 Προγεννητικοί παράγοντες

Το ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί, εξίσου, να συμβάλει στην εμφάνιση υπερανδρογονισμού και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προγεννητική έκθεση σε ανδρογόνα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση PCOS, κυρίως ως αποτέλεσμα της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων^{33, 34}. Σε κορίτσια, που έχουν γεννηθεί από μητέρες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα DHEA-S και LH την περίοδο της ήβης, γεγονός που έχει αναφερθεί ότι ίσως συμβάλει στη μετέπειτα εμφάνιση του συνδρόμου³⁵. Τέλος, έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ότι η αυξημένη διάρκεια κύησης και το αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση PCOS. Η πρώτη μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένο έλεγχο της έκκρισης LH από τον υποθάλαμο, ενώ το δεύτερο μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας και σε αυξημένες συγκεντρώσεις LH στο αίμα^{36, 37}.

1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις αναπτυγμένες χώρες χαρακτηρίζεται από χαμηλή ενεργειακή δαπάνη και υψηλή ενεργειακή πρόσληψη και προωθεί το θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Παρόλα αυτά, ίσως υπάρχουν κι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες πέραν από τη διατροφή και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, μη πλήρως κατανοητοί που μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια του συνδρόμου (για παράδειγμα έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες).³⁸

Διατροφή και παχυσαρκία: Δεν υπάρχουν αμφιβολίες ότι οι διαιτητικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τις πιθανές γενετικές επιρροές και επηρεάζουν με αυτό τον τρόπο το φαινότυπο των γυναικών με PCOS. Η διατροφή είναι ο κυριότερος καθοριστικός περιβαλλοντικός παράγοντας που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια του συνδρόμου. Η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων που οδηγεί στην παχυσαρκία φαίνεται να έχει επιβαρυντικές συνέπειες³⁹. Οι κλινικές εκδηλώσεις και οι βιοχημικές ανωμαλίες του συνδρόμου επηρεάζονται από το υπέρβαρο και την παχυσαρκία^{40, 41}. Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 300 γυναίκες με PCOS, ο επιπολασμός της υπερτρίχωσης και της ωοθηκικής δυσλειτουργίας βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, εν συγκρίσει με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους³. Όμως, σε μία άλλη μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα (650 γυναίκες με PCOS) τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους δεν σχετίζεται με επιδείνωση των μεταβολικών δεικτών. Η ινσουλινοευαισθησία συσχετίστηκε αρνητικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος νηστείας και μεταγευματικά συσχετίστηκαν θετικά με το ΔΜΣ^{42, 43}. Επιπλέον, ο βαθμός του υπερανδρογονισμού εμφανίζεται σε μεγαλύτερα επίπεδα σε υπέρβαρες γυναίκες με PCOS. Η υπερινσουλιναμία καταστέλλει την παραγωγή της SHBG από το ήπαρ⁴⁴, οδηγώντας σε μεγαλύτερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης. Η ολική τεστοστερόνη, όμως, συσχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ^{45, 46}, αντανakλώντας, πιθανώς, την επίδραση της ινσουλίνης στην παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών. Η υπερινσουλιναμία θεωρείται, επίσης, ότι συμμετέχει στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ανωορρηξίας⁴⁷. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η ινσουλίνη είναι ικανή να μεγεθύνει την επίδραση της LH στην παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης και στη στεροϊδογένεση, που λαμβάνει χώρα στα κοκκιώδη κύτταρα. Το φαινόμενο, αυτό, συσχετίζεται με πρώιμη τελική διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων⁴⁸ και σταματάει τη δημιουργία ωοθηλακίων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά σε καμία περίπτωση δεν είναι μη αναστρέψιμη⁴⁹. Παρόλο που στις περισσότερες γυναίκες με PCOS υπάρχει μία κύρια διαταραχή των ωοθηκών, υπάρχει

ξεκάθαρα μία σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη/υπερινσουλιναιμία με την ωθητική δυσλειτουργία³⁷. Τέλος, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύσταση της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά επηρεάζει την εμφάνιση μεταβολικών και αναπαραγωγικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS⁵⁰.

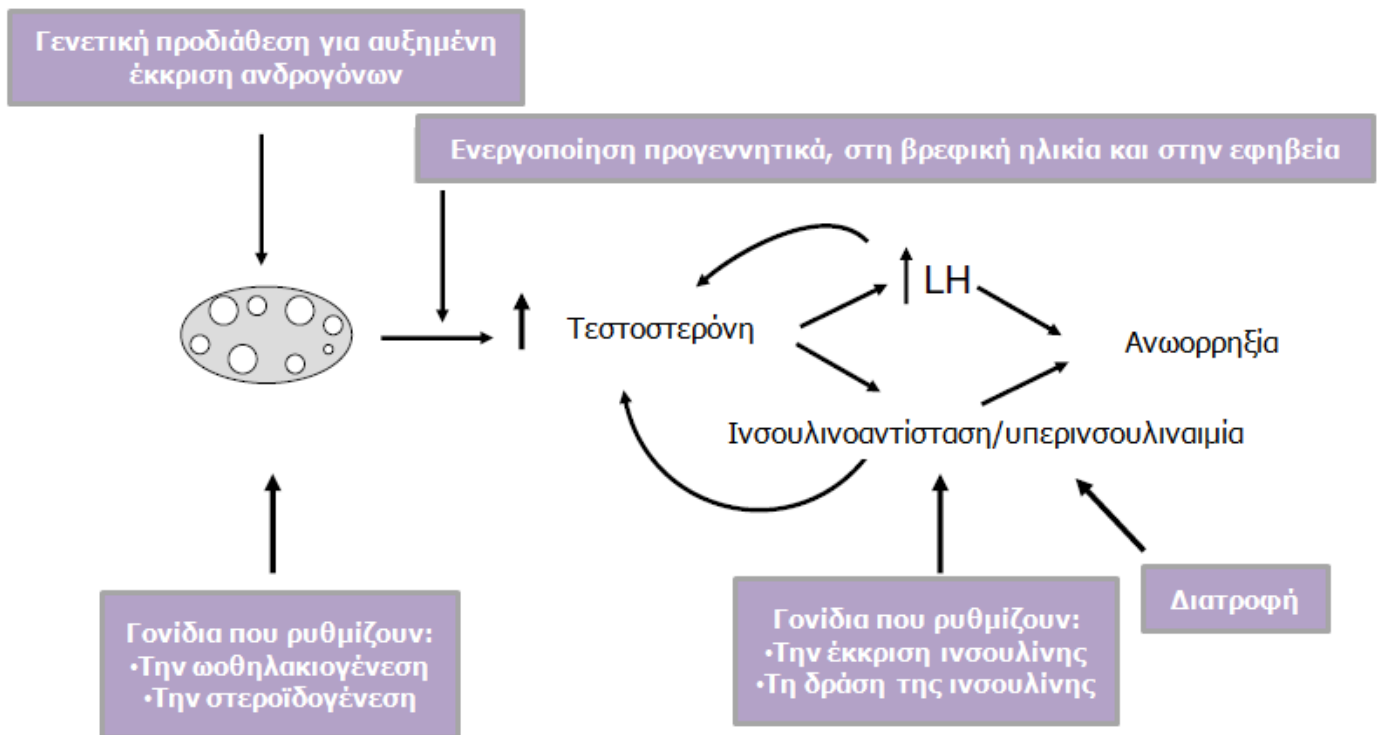
AGEs και ενδοκρινικοί διαταράκτες: Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι η κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced glycated end products-AGEs)³⁹. Τα AGEs είναι τα τελικά προϊόντα μίας χημικής αντίδρασης στον οργανισμό (Maillard reaction), όπου η καρβονυλομάδα των υδατανθράκων αντιδρά με ενζυματικά με αμινοξέα των πρωτεϊνών, όπως η λυσίνη και η αργινίνη^{51, 52}. Μπορούν να παραχθούν ενδογενώς και εξωγενώς. Η ενδογενής παραγωγή των AGEs γίνεται μέσω χημικών αντιδράσεων και σχετίζεται συχνά με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι εξωγενείς πηγές είναι το κάπνισμα και η διατροφή. Στο φαγητό δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της συσκευασίας και της μαγειρικής^{53, 54}. Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι γυναίκες με PCOS (μη παχύσαρκες και νορμογλυκαιμικές) είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκο-τοξινών και AGEs, σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ως ομάδα ελέγχου. Το γεγονός, αυτό, σχετίστηκε θετικά με δείκτες ινσουλινοαντίστασης και με την παρουσία υπερανδρογοναιμίας⁵⁵.

Η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες (για παράδειγμα βισφαινόλη Α), ίσως, με τη σειρά της εμπλέκεται στην παθογένεια του συνδρόμου και επιδεινώνει τα κλινικά του χαρακτηριστικά³⁹. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες βρίσκονται στο περιβάλλον, στα τρόφιμα και σε βιομηχανικά προϊόντα και εμπλέκονται στη βιοσύνθεση, στο μεταβολισμό και στη δράση των ορμονών, οδηγώντας σε διαταραχή της φυσιολογικής ομοιόστασης του οργανισμού⁵⁶. Οι γυναίκες με PCOS έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα βισφαινόλης Α στο αίμα σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς PCOS⁵⁷ και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα σχετίστηκαν με μειωμένη κάθαρση αυτού του ενδοκρινικού διαταράκτη από τον οργανισμό⁵⁸.

Παρόλο που δεν έχει βρεθεί ξεκάθαρη και άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ της έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες και AGEs και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, είναι ένας τομέας που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

1.5.4 Άλλοι παράγοντες

Κάποιοι άλλοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι ίσως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι τόσο το χαμηλό, όσο και το υψηλό βάρος γέννησης (>3,9 κιλά), το βάρος της μητέρας, η συγγενής αρρενοποίηση, η πρώιμη εμφάνιση τριχοφυΐας του εφηβαίου (πριν από την ηλικία των 8 ετών), η μελανίζουσα ακάνθωση, η ακμή, η απουσία ωορρηξίας και οι πολυκυστικές ωοθήκες^{25, 36}.



Σχήμα 5: Η προτεινόμενη αιτιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών^{37, 59}. Η ωοθήκη φαίνεται να είναι γενετικά προδιατεθειμένη να υπερεκκρίνει ανδρογόνα, ίσως και από την ενδομήτρια ζωή αλλά κυρίως κατά την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη, η οποία γίνεται προσωρινά στη βρεφική ηλικία και μόνιμα κατά την περίοδο της ήβης. Τα υψηλότερα και πέραν του φυσιολογικού επίπεδα τεστροστερόνης στην κυκλοφορία “προγραμματίζουν” τον υποθάλαμο και την υπόφυση να παράγουν συνεχώς αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία έτσι κι αλλιώς εμφανίζεται φυσιολογικά στην εφηβεία. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της LH και τις ινσουλίνης αυξάνουν με τη σειρά τους την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες και ίσως να συμβάλουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανωορρηξία. Μετάφραση από Franks et al., 2008⁴⁹.

1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών συμπεριλαμβάνουν τον υπερανδρογονισμό (κλινικά ή βιοχημικά προσδιοριζόμενο), τις διαταραχές της ωορρηξίας και/ή την ύπαρξη πολυκυστικών

ωοθηκών. Παρόλα αυτά, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, τα οποία μπορούν να προδιαθέσουν τους επιστήμονες υγείας για την παρουσία του συνδρόμου.

Αρχικά, τα πιο εμφανή κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τα δερματολογικά προβλήματα που εμφανίζονται. Έχει αναφερθεί ότι η υπερτρίχωση, η ακμή, η αλωπεκία και η μελανίζουσα ακάνθωση (σκούρο, παχύ και μαλακό δέρμα που παρατηρείται σε διάφορες πτυχές του σώματος) (**Εικόνα 2**) παρατηρούνται στο 73,9%, στο 53,3%, στο 34,8% και στο 5,3% των γυναικών με PCOS, αντίστοιχα⁶⁰. Η υπερτρίχωση, συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό σε γυναίκες από την Ανατολική Ασία και στις έφηβες. Περίπου το 60% των γυναικών αναφέρουν διαταραχές στην ωορρηξία (για παράδειγμα αμηνόρροια, oligomenόρροια, μηννορραγία και υπογονιμότητα). Επιπλέον, το 50-60% των γυναικών είναι παχύσαρκες^{28, 61}. Όμως, μόνο το 30% των γυναικών με PCOS εμφανίζουν συνδυασμό όλων των κλινικών χαρακτηριστικών που έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο²⁸.



Εικόνα 2: Πάνω αριστερά: Υπερτρίχωση στο σαγόνι και στο άνω χείλος, Πάνω δεξιά: Ακμή (Acne vulgaris), Κάτω αριστερά: Ανδρογονική αλωπεκία, Κάτω δεξιά: Μελανίζουσα ακάνθωση στο λαιμό μίας γυναίκας. Προσαρμογή από Essah et al., 2006¹⁰.

Μία από τις πρόσφατα ανακαλυφθείσες ενδείξεις υπερανδρογονισμού είναι η πρόωμη εμφάνιση τριχοφυΐας του εφηβαίου και συνεπώς συσχετίζεται με τη σειρά της με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου²⁵. Μία μελέτη που έγινε σε έφηβες με PCOS έδειξε ότι το 9-26% των κοριτσιών βρισκόταν στο στάδιο της προεφηβείας (<13 ετών) όταν έγινε η πρώτη διάγνωση του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, τα κορίτσια αυτά, συγκρινόμενα με τα κορίτσια που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά στην εφηβεία, εμφάνισαν νωρίτερα τριχοφυΐα του εφηβαίου (8,73 έναντι 10,37 ετών) και ανάπτυξη του στήθους (8,76 έναντι 10,27 ετών). Όμως, η ηλικία εμμηναρχής, καθώς και τα κλινικά και τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου δεν φάνηκε να διαφέρουν ανάμεσα στις ομάδες των κοριτσιών, που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά στην προ-εφηβεία και στην εφηβεία αντίστοιχα⁶².

Τέλος, αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι ο φαινότυπος των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διαφοροποιείται με την αύξηση της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, στις γυναίκες νεαρής ηλικίας φαίνεται να κυριαρχούν οι αναπαραγωγικές διαταραχές (π.χ. διαταραχές της έμμηνου ρύσης), ενώ στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας οι μεταβολικές διαταραχές (π.χ. μεταβολικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης) (**Σχήμα 6**)⁶³.



Σχήμα 6: Σχηματική απεικόνιση των σχετιζόμενων με την ηλικία αλλαγών στο φαινότυπο γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Προσαρμογή από Fauser et al., 2012⁶³.

1.7 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Οι γυναίκες με PCOS βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων κλινικών καταστάσεων, γεγονός που κρίνει επιτακτική την ανάγκη για πρόληψη, αναγνώριση και θεραπεία αυτών των επιπλοκών. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές καταστάσεις, που συσχετίζονται με το σύνδρομο, αυτό, είναι η παχυσαρκία, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορα άλλα γυναικολογικά προβλήματα, άπνοια ύπνου και ψυχολογικά προβλήματα.

1.7.1 Παχυσαρκία

Ο υπερανδρογονισμός που σχετίζεται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, στις περισσότερες περιπτώσεις, προκαλεί κεντρική παχυσαρκία με υψηλό λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ^{5, 64, 65}. Η παχυσαρκία σχετίζεται με ανωορρηξία, αποβολές ή επιπλοκές της εγκυμοσύνης (για παράδειγμα προεκλαμψία και σακχαρώδη διαβήτη κύησης)^{66, 67}. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζεται ότι περισσότερες από τις μισές γυναίκες με PCOS είναι παχύσαρκες⁶¹. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι το 29% των κοριτσιών με PCOS κάτω των 13 ετών και το 70% των κοριτσιών άνω των 13 ετών είναι παχύσαρκα⁶². Τα δεδομένα από επιστημονικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συμβάλλουν στην αύξηση του βαθμού της έντασης των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών δυσλειτουργιών (για παράδειγμα δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη) και αναπαραγωγικές διαταραχές^{20, 25, 64, 65, 68}.

1.7.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να εμφανίζεται στο 50-80% των γυναικών με PCOS, ενώ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες⁶⁸. Επιπρόσθετα, τουλάχιστον 10% των γυναικών με PCOS πιστεύεται ότι θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη⁶⁹, ενώ κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ότι το 40% των γυναικών με PCOS θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στην ηλικία των 50 ετών. Από την άλλη, υπάρχει 25% πιθανότητα οι γυναίκες με PCOS που έχουν, αρχικά, φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης, να εμφανίσουν προβλήματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης στα επόμενα τρία χρόνια⁷⁰. Παρόλα αυτά, δεν είναι πιθανό οι γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό σωματικό βάρος να έχουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη^{43, 71}. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα⁷², ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε γυναίκες με PCOS ήταν 7,6%, 5,1% και 1,7% αντίστοιχα. Ο συνολικός επιπολασμός εμφάνισης διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης ήταν 14,1%. Οι γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών με PCOS, αυξημένο ΔΜΣ και αυξημένη περιφέρεια μέσης εμφάνιζαν σοβαρότερου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ινσουλινοευαισθησία. Μία πρόσφατη μετά-

ανάλυση 30 μελετών σε γυναίκες με PCOS επιβεβαίωσε ότι ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι αυξημένος στις γυναίκες με PCOS, σε σχέση με εκείνες που δεν εμφανίζουν το σύνδρομο. Οι γυναίκες με PCOS φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης των παραπάνω διαταραχών⁷³. Η Αμερικάνικη Ένωση Διαβήτη (American Diabetes Association-ADA), υποστηρίζει ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη⁷⁴. Τέλος, σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society, που δημοσιεύτηκε το 2007, θα πρέπει όλες οι γυναίκες με PCOS να ελέγχονται για διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης με μία δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT), ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Οι γυναίκες με φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης θα πρέπει να επαναλαμβάνουν τον έλεγχο τουλάχιστον μία φορά, κάθε δύο χρόνια. Αν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, ο επανέλεγχος θα πρέπει να γίνεται πιο σύντομα. Οι γυναίκες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT) πρέπει να ελέγχονται ετησίως για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II⁷⁵.

1.7.3 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη αρτηριακή πίεση ($\geq 130/85$), αυξημένη περιφέρεια μέσης (>102 cm για τους άνδρες, >88 cm για τις γυναίκες), αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (≥ 100 mg/dL), μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (≥ 150 mg/dL). Συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων και εγκεφαλικού επεισοδίου. Έχει υποτεθεί ότι οι μεταβολικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται είναι απόρροια αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης⁷⁶. Οι γυναίκες με PCOS έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με εκείνες ίδιας ηλικίας χωρίς PCOS. Ακόμα και οι γυναίκες με ήπια εμφάνιση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου⁷⁷. Μια πρόσφατη ανασκόπηση που χρησιμοποίησε δεδομένα από 161 γυναίκες με PCOS βρήκε ότι το 43% εξ αυτών είχε μεταβολικό σύνδρομο. Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης και μειωμένα επίπεδα SHBG, σε σχέση με εκείνες που δεν είχαν μεταβολικό σύνδρομο⁷⁸. Επιπλέον, σε μία επιδημιολογική μελέτη από την Ελλάδα, συμμετείχαν 1500 γυναίκες (1223 με PCOS και 277 υγιείς). Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου βρέθηκε μεγαλύτερος στις γυναίκες με PCOS (15,8% έναντι 10,1%)⁷⁹. Τα αποτελέσματα από πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι οι γυναίκες που δεν εμφανίζουν τον κλασικό φαινότυπο του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (για παράδειγμα γυναίκες με υπερτρίχωση, πολυκυστικές ωοθήκες και με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων) έχουν μειωμένο μεταβολικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όμως, η παχυσαρκία, ίσως να αυξάνει την πιθανότητα οι γυναίκες με ήπια χαρακτηριστικά του συνδρόμου να αναπτύξουν μεταβολικές και καρδιαγγειακές

επιπλοκές¹⁵. Τέλος, σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS, μεταβολικό σύνδρομο ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με τις γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα παχυσαρκία, κάπνισμα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και παρουσία αγγειακής νόσου⁸⁰.

1.7.4 Γυναικολογικά προβλήματα και υπογονιμότητα

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες ανωορρηξίας και υπογονιμότητας στις γυναίκες¹⁷. Το παρατηρούμενο εύρος στο είδος των διαταραχών της έμμηνου ρύσης και των αναπαραγωγικών προβλημάτων ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS φαίνεται να οφείλεται σε παράγοντες που σχετίζονται με την ορμονική δυσλειτουργία και κυρίως στην παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας. Η κεντρική παχυσαρκία συσχετίζεται με διαταραχές των ορμονών του φύλου και μεταβολική δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Οι γυναίκες με κεντρική παχυσαρκία έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις SHBG στο αίμα σε σχέση με γυναίκες με περιφερική παχυσαρκία ταιριασμένες ως προς την ηλικία και το σωματικό βάρος. Τα χαμηλότερα επίπεδα της SHBG οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων ανδρογόνων, τα οποία μεταφέρονται σε κύτταρα-στόχους (για παράδειγμα στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών)⁷¹. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία μπορούν να συμβάλουν στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών⁷². Κατά συνέπεια, αναστέλλεται η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοθηλακίων, διατηρώντας περαιτέρω την ανωορρηξία. Οι γυναίκες με PCOS και προβλήματα γονιμότητας συχνά χρειάζονται ιατρική βοήθεια για να τεκνοποιήσουν. Οι γυναίκες με PCOS που μένουν έγκυες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών. Μία πρόσφατη μετά-ανάλυση 15 επιδημιολογικών μελετών ανέλυσε τα δεδομένα από 720 έγκυες γυναίκες με PCOS και από 4505 έγκυες γυναίκες χωρίς PCOS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη κύησης, υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη και προεκλαμψία καθώς και πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, τα νεογνά των γυναικών με PCOS είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μπου σε θερμοκοιτίδα ή να πεθάνουν λίγους μήνες πριν ή μετά τη γέννηση⁶⁶. Αυτό που έχει, όμως, ιδιαίτερη σημασία είναι ότι οι αλλαγές του τρόπου ζωής και κυρίως η απώλεια βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και υπογονιμότητα έχουν σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα, επανέναρξη της έμμηνου ρύσης και με καλύτερα αποτελέσματα στην προσπάθεια τεκνοποίησης³.

1.7.5 Καρκίνος

Η χρόνια ανωορρηξία και η έκθεση του οργανισμού σε οιστρογόνα στα πλαίσια της φαρμακευτικής αγωγής θέτουν τις γυναίκες με PCOS σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου αντίστοιχα⁸¹. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν 156 γυναίκες με PCOS και 398 υγιείς γυναίκες (ταιριασμένες ως προς την ηλικία), με σκοπό να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με PCOS. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κάτω των 50 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν 3-4 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και στις περισσότερες η διάγνωση είχε γίνει πριν την ηλικία των 50 ετών. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου ήταν λίγο μικρότερος στις γυναίκες που δεν ήταν παχύσαρκες⁸². Επιπλέον, μία συστηματική ανασκόπηση 8 μελετών ασθενών-μαρτύρων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και καρκίνου των ωοθηκών. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού⁸³.

1.7.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive sleep apnea-OSA) χαρακτηρίζεται από χρόνιες διαταραχές του ύπνου εξαιτίας φραγμού των ανώτερων αεραγωγών, ο οποίος οδηγεί σε υποξία και σε μειωμένη διάρκεια ύπνου⁸⁴. Περίπου το 17% των ενηλίκων στις ΗΠΑ έχει OSA, ενώ υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 41-58% σε άτομα που είναι παχύσαρκα⁸⁵. Η μείωση της διάρκειας ύπνου σε λιγότερες από 5 ή 6 ώρες καθημερινά έχει αναφερθεί ότι θέτει τα άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και θάνατο⁸⁶⁻⁸⁸. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες, παρά στις γυναίκες⁸⁹ και παρατηρείται λιγότερο συχνά στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές^{90, 91}. Κάποιες μελέτες, όμως, έχουν δείξει ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS είχαν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν OSA, σε σχέση με παχύσαρκες γυναίκες χωρίς PCOS⁹² και να έχουν συμπτώματα, όπως για παράδειγμα υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας⁹³. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι γυναίκες με PCOS και OSA έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν μόνο PCOS. Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με PCOS που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια από του στόματος είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου⁸⁴.

1.7.7 Ψυχιατρικές διαταραχές

Οι γυναίκες με PCOS φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπεριφορικών και ψυχολογικών διαταραχών, οι οποίες οδηγούν σε χαμηλή ποιότητα ζωής⁹⁴⁻⁹⁶. Μια μετά-ανάλυση 10 μελετών που διερεύννησε τα συμπτώματα κατάθλιψης σε 522 γυναίκες με PCOS και τα συνέκρινε με μία ομάδα ελέγχου (475 γυναίκες) έδειξε ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν 4 φορές αυξημένο σκορ κατάθλιψης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου⁹⁴. Μία άλλη μελέτη κοορτής από τη Βραζιλία στην οποία συμμετείχαν 72 γυναίκες με PCOS κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι το 58% των γυναικών εμφάνιζαν τουλάχιστον μία ψυχιατρική διαταραχή. Πιο συγκεκριμένα, το 78% των γυναικών είχαν προβλήματα με τη διάθεσή τους, το 26% είχε κατάθλιψη και το 11% είχε διπολική διαταραχή⁹⁷. Οι αιτίες στις οποίες οφείλονται τα παραπάνω υψηλά ποσοστά παραμένουν άγνωστες. Όμως, πιθανώς συνδέονται με κάποιες από τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (για παράδειγμα υπερτρίχωση, ακμή, παχυσαρκία, υπογονιμότητα).

1.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο φαινότυπος της κάθε γυναίκας με PCOS καθορίζει το βαθμό δυσκολίας και τον τρόπο αντιμετώπισης του συνδρόμου. Οι κύριες κατευθύνσεις που υπάρχουν είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή ο συνδυασμός των ανωτέρω.

1.8.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Οι αλλαγές του τρόπου ζωής (ισορροπημένη διατροφή, σωματική δραστηριότητα, συμπεριφορικές αλλαγές και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους) είναι μία από τις παρεμβάσεις σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS που υποστηρίζεται από την επιστημονική κοινότητα και τη διεθνή βιβλιογραφία. Ένας “υγιεινός” τρόπος ζωής συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους και σπλαχνικού λίπους, μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη⁹⁸.

Απώλεια βάρους και σύσταση διαίτας: Η απώλεια βάρους, έστω και της τάξης του 5% του παρόντος σωματικού βάρους, φαίνεται να βελτιώνει τις ενδοκρινικές διαταραχές, να μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων, να σταθεροποιεί την έμμηνο ρύση και να αυξάνει την πιθανότητα ωορρηξίας και εγκυμοσύνης^{15, 99}. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντική για τις γυναίκες εκείνες που φέρουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς μέσω αυτής μειώνονται τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Σύμφωνα με την ομόφωνη θέση της Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society ο συνδυασμός υποθερμιδικής διαίτας (500-1000 kcal/ημέρα θερμιδικό έλλειμμα, 30% ολικό λίπος, <10% κορεσμένο λίπος, πλούσια σε διαιτητικές ίνες, αμυλούχα τρόφιμα ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά), άσκησης (30 λεπτά/ημέρα σωματική άσκηση μέτριας έντασης), διακοπής του καπνίσματος και συμπεριφορικών αλλαγών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και πρέπει να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής⁸⁰. Η απώλεια βάρους επίσης, έχει βρεθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε παχύσαρκες γυναίκες και να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁵. Σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης σε γυναίκες με PCOS οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να αποτελούν το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης σε γυναίκες με PCOS και IGT, για την πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Πιο

συγκεκριμένα, συστήνεται η χορήγηση υποθερμιδικής δίαιτας στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, με σκοπό την επίτευξη απώλειας βάρους (5-7% του παρόντος σωματικού βάρους)⁷⁵. Περισσότερες λεπτομέρειες για τους διατροφικούς χειρισμούς που έχουν διερευνηθεί για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης στις γυναίκες με PCOS, θα αναφερθούν στο κεφάλαιο 2 της παρούσας εργασίας.

Όσον αφορά στη σύσταση της δίαιτας, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η τροποποίησή της σε μακροθρεπτικά συστατικά προσφέρει επιπρόσθετα οφέλη σε σχέση με τις διαιτητικές παρεμβάσεις που συστήνονται για απώλεια βάρους στο γενικό πληθυσμό^{5, 15, 100} και αδιαμφισβήτητη, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση^{50, 100}.

Σωματική δραστηριότητα: Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να μελετήσουν το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε γυναίκες με PCOS¹⁰¹. Έχει φανεί ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να προσφέρει επιπλέον οφέλη σε κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, σε συνδυασμό με τον ενεργειακό περιορισμό μέσω της διατροφής. Η αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας συστήνεται σε γυναίκες με PCOS, παρόλο που οι περισσότερες από τις διαθέσιμες μελέτες παρουσιάζουν περιορισμούς¹⁰². Όμως, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με το είδος, διάρκεια και συχνότητα της άσκησης που πρέπει να ακολουθούν οι γυναίκες με PCOS. Σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης σε γυναίκες με PCOS και την πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καλό θα είναι όλες οι γυναίκες με PCOS να ακολουθήσουν ένα δομημένο πρόγραμμα αλλαγών του τρόπου ζωής το οποίο αρχικά θα περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά άσκηση μέτριας έντασης 5 φορές την εβδομάδα⁷⁵.

Στον **Πίνακα 3**, αναφέρονται κατευθυντήριες οδηγίες της Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε γυναίκες με PCOS, που δημοσιεύτηκαν το 2009. Σύμφωνα με αυτές, οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κύρια θεραπεία σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS για την αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών⁵⁰.

Τέλος, υπάρχει η πιθανότητα οι γυναίκες με PCOS να χρειαστούν φαρμακευτική αγωγή, όπως για παράδειγμα φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία (π.χ. μετφορμίνη) και φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων (π.χ. στατίνες)^{5, 17, 61}. Η βαριατρική χειρουργική είναι μία εναλλακτική λύση για τις νοσηρά παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, με δεδομένο ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφή και σωματική δραστηριότητα) δεν ήταν αποτελεσματικές.

Πίνακας 3: Κατευθυντήριες οδηγίες για αλλαγές του τρόπου ζωής σε γυναίκες με PCOS⁵⁰

- 1.** Οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να αποτελούν το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης, συνδυάζοντας συμπεριφορικές αλλαγές (μείωση ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων), αλλαγές στη διατροφή και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.
- 2.** Οι υποθερμιδικές δίαιτες (θερμιδικό έλλειμμα 500-1000 kcal /ημέρα) είναι αποτελεσματικές για απώλεια βάρους και μπορούν να μειώσουν το σωματικό βάρος 7-10% σε 6-12 μήνες.
- 3.** Η διατροφή που πρέπει να ακολουθούν οι γυναίκες με PCOS πρέπει να είναι επαρκής σε θρεπτικά συστατικά και πρέπει να είναι χαμηλή σε ολικό και κορεσμένο λίπος (<30% και <10% της συνολικής ενέργειας αντίστοιχα) και να χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, φρούτων και λαχανικών.
- 4.** Εναλλακτικές διαιτητικές προσεγγίσεις (αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης, επιλογή τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων) μπορεί να είναι επιτυχείς για τη μείωση και τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.
- 5.** Η σωστή δομή και η υποστήριξη ενός προγράμματος διαχείρισης του σωματικού βάρους είναι απαραίτητες και ίσως και πιο σημαντικές από τη σύσταση της δίαιτας από μόνη της. Η εξατομίκευση του προγράμματος, η εντατική παρακολούθηση και η υποστήριξη από το κοινωνικό περιβάλλον φαίνεται να βελτιώνουν τη συμμόρφωση.
- 6.** Ένα δομημένο πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας >30 λεπτά/ημέρα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της προσπάθειας απώλειας σωματικού βάρους.

1.8.2 Φαρμακευτική αγωγή

Στις γυναίκες με PCOS χορηγούνται ποικίλα φάρμακα, όπως αντιδιαβητικά δισκία, στατίνες, αναστολείς αρωματάσης, γλυκοκορτικοειδή, γοναδοτροπίνες, αντιανδρογόνα, αντισυλληπτικά χάπια και άλλα, ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας των συμπτωμάτων που παρουσιάζει η κάθε γυναίκα⁵. Κύριος στόχος της φαρμακευτικής αγωγής είναι η διαχείριση των κλινικών και μεταβολικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικά κάποια από τα φάρμακα αυτά, ομαδοποιημένα σύμφωνα με τους στόχους τους.

α) Βελτίωση κλινικών χαρακτηριστικών: Η θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων και των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου περιλαμβάνουν τη χορήγηση αντισυλληπτικών χαπιών από του στόματος, αντιανδρογόνων (για παράδειγμα σπιρονολακτόνης), τοπικής θεραπείας για την ακμή, καθώς και συνδυασμό αυτών. Η παράλληλη αποτρίχωση με laser ή με τη μέθοδο της ηλεκτρόλυσης είναι αποτελεσματική για την οριστική θεραπεία της υπερτρίχωσης. Επιπρόσθετα, η χρήση ήπιας δόσης αντισυλληπτικών χαπιών μπορεί να μειώσει την υπερτρίχωση, μέσω αρνητικής

ανατροφοδότησης στην έκκριση της ορμόνης LH. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης ανδρογόνων από τις ωοθήκες, αυξάνοντας με τη σειρά της την παραγωγή SHBG από το ήπαρ. Το γεγονός αυτό, μειώνει τα επίπεδα των ελεύθερων ανδρογόνων στην κυκλοφορία και αναστέλλει την περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης. Σύμφωνα με τη γνώμη ειδικών, αν μετά από 6 μήνες δεν έχει επιτευχθεί σημαντική μείωση στο ρυθμό αύξησης και ανάπτυξης των τριχών μπορεί να χορηγηθεί κάποιο αντιανδρογόνο φάρμακο. Τέλος, η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών και αντιανδρογόνων έχει φανεί ότι θεραπεύει αποτελεσματικά τη φλεγμονώδη ακμή και την αλωπεκία⁵.

β) Διαχείριση διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης: Το πιο συχνά χορηγούμενο φάρμακο για τη αντιμετώπιση των διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε γυναίκες με PCOS είναι η μετφορμίνη. Η μετφορμίνη είναι ένας αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας και δίνεται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου. Η κύρια δράση της είναι η αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας στους περιφερικούς ιστούς¹⁰³. Η χρήση της μετφορμίνης έχει σχετιστεί με σταθεροποίηση του έμμηνου κύκλου και της ωορρηξίας και με μείωση των επιπέδων ανδρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος¹⁰⁴, μέσω ποικίλων δράσεων. Η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και η τροποποίηση της επίδρασής της στη βιοσύνθεση ανδρογόνων στις ωοθήκες, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της θήκης και της ανάπτυξης του ενδομητρίου είναι κάποιες από αυτές. Επιπλέον, μία άλλη πιθανή και άμεση δράση της μετφορμίνης είναι η αναστολή της ωοθηκικής γλυκονεογένεσης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Τέλος, η απώλεια βάρους ευνοείται από την ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης και παράλληλα φαίνεται να ενισχύει τα μεταβολικά της οφέλη⁵. Πέραν από τη μετφορμίνη, έχουν χορηγηθεί σε γυναίκες με PCOS και άλλα αντιδιαβητικά δισκία, όπως για παράδειγμα οι θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες), οι οποίες συμβάλλουν στη αύξηση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας. Όμως σε μία πρόσφατη ανασκόπηση που σύγκρινε 4 διαφορετικά αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη, ροσιγλιταζόνη, πιογλιταζόνη, d-χειρο-ινοσιτόλη) που χορηγήθηκαν σε γυναίκες με PCOS, oligo/αμηνόρροια και υπογονιμότητα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μετφορμίνη είχε καλύτερα αποτελέσματα στη σταθεροποίηση της ωορρηξίας και αύξησε την πιθανότητα εγκυμοσύνης, σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία¹⁰⁵.

γ) Βελτίωση διαταραχών έμμηνου ρύσης: Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τις διαταραχές της έμμηνου ρύσης εξαρτάται από τα συμπτώματα που αναφέρει η κάθε γυναίκα. Η κύρια θεραπεία για τη σταθεροποίηση του κύκλου είναι η λήψη ήπιας δόσης αντισυλληπτικών χαπιών. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να αναδεικνύουν ποια είναι τα πιο αποτελεσματικά αντισυλληπτικά χάπια. Όμως, η παρουσία άλλων κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου (για παράδειγμα υπερτρίχωση, ακμή) πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την επιλογή των

αντισυλληπτικών χαπιών, για να μεγιστοποιηθεί το όφελος και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση της φαρμακευτικής αγωγής με άλλες κλινικές καταστάσεις και συμπεριφορικούς παράγοντες (για παράδειγμα κάπνισμα) πρέπει, εξίσου, να αξιολογηθεί¹⁵.

δ) Θεραπεία υπογονιμότητας: Οι γυναίκες με PCOS και υπογονιμότητα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικούς επιστήμονες υγείας για να αξιολογηθεί ο καλύτερος τρόπος επίτευξης μιας εγκυμοσύνης. Είναι απαραίτητο η γυναίκα να λάβει ακριβή πληροφόρηση για τους κινδύνους που φέρει η κάθε θεραπεία, καθώς και για τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η φαρμακευτική αγωγή. Η αντιμετώπιση πρώτης γραμμής παραμένει η επαγωγή της ωορρηξίας με κιτρική κλομιφένη (clomiphene citrate), ενώ η εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπίνης και η λαπαροσκοπική χειρουργική των ωοθηκών αποτελούν εναλλακτικές επιλογές^{17, 106}. Η αποκλειστική χορήγηση μετφορμίνης για τη θεραπεία της υπογονιμότητας έχει, επίσης, προταθεί, χωρίς, όμως, να υπάρχουν καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν κάτι τέτοιο. Παρόλα αυτά, σε μία πρόσφατη μετά-ανάλυση 17 επιδημιολογικών μελετών με συνολικό δείγμα 1639 γυναικών με PCOS κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός κλομιφένης με μετφορμίνη σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS αύξησε σημαντικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης¹⁰⁷. Επιπρόσθετα με τη επαγωγή της ωορρηξίας, οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS που επιθυμούν να μείνουν έγκυες πρέπει να ενθαρρύνονται να μειώσουν το σωματικό τους βάρος και να αυξήσουν τα επίπεδα της σωματικής τους δραστηριότητας.

2. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ/ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ PCOS

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρόλο που παλαιότερα το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείτο, απλώς, ένα πρόβλημα γονιμότητας, σήμερα αναγνωρίζεται ως μία μεταβολική διαταραχή με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος. Έχει, ήδη, αναφερθεί ότι σχετίζεται με παχυσαρκία, διαταραχές στον έμμηνο κύκλο, υπογονιμότητα, υπερανδρογοναιμία και διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου στοχεύει στη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων και στη διαχείριση των αναπαραγωγικών, μεταβολικών και ψυχολογικών διαταραχών. Οι αλλαγές του τρόπου ζωής προτείνονται ως το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης των επιπτώσεων του συνδρόμου, καθώς φαίνεται να είναι ευεργετικές για τις γυναίκες με PCOS. Με δεδομένο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας πρέπει να αποτελούν βασικούς στόχους των επιστημόνων υγείας. Ο διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης, η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζονται τόσο σε φυσιολογικού βάρους, όσο και σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Παρά ταύτα, το αυξημένο σωματικό βάρος και η κεντρική κατανομή του λίπους φαίνεται πως επιδεινώνουν την ανοχή στη γλυκόζη, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία^{65, 108, 109}. Αν οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II¹⁰⁰. Σε άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και ινσουλίνης, η δίαιτα έχει βρεθεί ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα (νηστείας και μεταγευματικών), ενώ η απώλεια βάρους σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα και η αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II¹¹⁰. Διάφοροι διαιτητικοί/διατροφικοί χειρισμοί έχουν μελετηθεί ερευνητικά για την αντιμετώπιση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS. Στην ενότητα, αυτή, συνοψίζονται τα κυριότερα αποτελέσματα των μελετών, αυτών. Ωστόσο, η ιδανική διαιτητική προσέγγιση για τις γυναίκες με PCOS δεν είναι ακόμα γνωστή¹⁰⁰.

2.2 ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ

Η επίδραση της απώλειας βάρους μέσω της δίαιτας στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών με PCOS έχει μελετηθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές, μέχρι σήμερα. Στον **Πίνακα 4** συνοψίζονται οι κυριότερες από αυτές¹¹¹⁻¹²². Σε κάθε μελέτη έχει χορηγηθεί υποθερμιδική διαίτα στις συμμετέχουσες. Ο ενεργειακός περιορισμός και η διάρκεια της κάθε δίαιτας ποικίλουν. Το ποσοστό απώλειας βάρους κυμαίνεται από <5% μέχρι >15% του σωματικού βάρους στην αρχή της μελέτης. Σε καμία από αυτές τις μελέτες δεν έχουν χρησιμοποιηθεί συμπεριφορικές τεχνικές και δεν έχει δοθεί καμία σύσταση για αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας. Συνοπτικά, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι η απώλεια βάρους 5-15% του αρχικού οδηγεί σε μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας και βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία και το μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα μίας μελέτης¹¹⁵ έδειξαν ότι ενώ στις παχύσαρκες γυναίκες η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώθηκε σε παρόμοια επίπεδα με των υγιών μαρτύρων (γυναίκες χωρίς PCOS, ταιριασμένες ως προς το ΔΜΣ) με την απώλεια βάρους, η αυξημένη πρώιμη απόκριση της ινσουλίνης στη γλυκόζη παρέμεινε, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει ερέθισμα για επαναπρόσληψη του βάρους.

2.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Σύσταση της δίαιτας: Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από την επίδραση της σύστασης της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά στο ορμονικό και μεταβολικό προφίλ γυναικών με PCOS, καθώς και στην προσπάθεια επίτευξης και διατήρησης ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των διαθέσιμων μελετών που έχουν σχεδιαστεί και δημοσιευτεί μέχρι σήμερα είναι περιορισμένος. Τα κυριότερα αποτελέσματα αυτών αναφορικά με την επίδραση της σύστασης της δίαιτας στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**^{108, 123-127}. Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Randomized controlled trials-RCTs) με μικρό δείγμα συνέκριναν δύο υποθερμιδικές δίαιτες χαμηλές σε πρωτεΐνη (15% της ολικής ενέργειας) και υψηλές σε υδατάνθρακες (55% της ολικής ενέργειας) με δύο υποθερμιδικές δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη (30% της ολικής ενέργειας) και χαμηλές σε υδατάνθρακες (40% της ολικής ενέργειας) αντίστοιχα. Στην πρώτη μελέτη, οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν στις 2 ομάδες παρέμβασης και ακολούθησαν τις δύο υποθερμιδικές δίαιτες για 3 μήνες αντίστοιχα. Στη συνέχεια, ακολούθησαν ισοθερμιδικές δίαιτες ίδιας σύστασης σε μακροθρεπτικά συστατικά για ένα μήνα, με σκοπό να διατηρηθεί το σωματικό τους βάρος. Στη δεύτερη μελέτη, οι δύο υποθερμιδικές δίαιτες ακολουθήθηκαν συνολικά για ένα μήνα. Οι δύο δίαιτες είχαν παρόμοια αποτελέσματα

στην απώλεια βάρους (3,6-7,5% του αρχικού), στη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας^{123, 124} και στις δύο κλινικές δοκιμές, ανεξάρτητα από τη σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά και το θερμιδικό τους περιεχόμενο. Η μόνη διαφορά που βρέθηκε ήταν ότι στη μία από τις δύο RCTs η δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη (30% της συνολικής ενέργειας) και χαμηλή σε υδατάνθρακες (40% της συνολικής ενέργειας) οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα¹²³. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μία πρόσφατη κλινική δοκιμή¹²⁸, η οποία θέλησε να μελετήσει την επίδραση του πρωτεϊνικού περιεχομένου της δίαιτας στα κλινικά χαρακτηριστικά γυναικών με PCOS. Οι 57 γυναίκες με PCOS, που συμμετείχαν, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη (>40% PRO, 30% FAT) και δίαιτα μέτρια σε πρωτεΐνη (<15%PRO, 30% FAT). Καμία από τις δύο δίαιτες δεν ήταν υποθερμιδική. Μετά από 6 μήνες, οι γυναίκες που ακολούθησαν τη δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη είχαν μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, σε σχέση με τις υπόλοιπες συμμετέχουσες στη μελέτη. Σε άλλες τρεις μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δίαιτες πολύ χαμηλές σε υδατάνθρακες ($\leq 13\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) οδήγησαν σε μείωση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης νηστείας^{108, 125, 126}. Όμως, δεδομένου ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, τα αποτελέσματα, αυτά, πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη ή πολύ χαμηλές σε υδατάνθρακες μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία αντίστοιχα. Η πολύ αυξημένη διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης έχει σχετιστεί με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και με οστικό καταβολισμό, ενώ η πολύ χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων (<20-30 γραμμάρια/ημέρα), για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών, έχει σχετιστεί με ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά, με ορισμένες μορφές καρκίνου (κυρίως μέσω μειωμένης πρόσληψης διαιτητικών ινών) και νοσήματα της χοληδόχου κύστης, ενώ ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης στο αίμα, αποτελώντας παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από την άλλη πλευρά, η μείωση του συνολικού περιεχομένου υδατανθράκων της δίαιτας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης στο αίμα και η αρνητική, αυτή, επίδραση πολλές φορές εξισορροπείται¹²⁹⁻¹³². Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετά-ανάλυσης έδειξαν ότι μία δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες φαίνεται να ευνοεί τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, παρόλα αυτά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία παραμένουν άγνωστες¹³³.

Γλυκαιμικός δείκτης: Πέραν από την αλλαγή της σύστασης της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά, έχουν μελετηθεί, σε ένα μικρό αριθμό κλινικών δοκιμών, τα αποτελέσματα της μείωσης του γλυκαιμικού φορτίου (ΓΦ) και του γλυκαιμικού δείκτη (ΓΔ) της δίαιτας σε γυναίκες με PCOS. Η παρέμβαση, αυτή, ίσως να μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, της υπερινσουλιναϊμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη,

που χαρακτηρίζουν τις περισσότερες από τις γυναίκες αυτές. Σε μία μελέτη¹²⁷ χορηγήθηκαν υποθερμιδικές δίαιτες σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS για το διάστημα ενός μήνα, με στόχο την απώλεια βάρους. Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η επίδραση της μείωσης της ποσότητας των υδατανθράκων ή του λίπους αντίστοιχα με παράλληλη εκπαίδευση για επιλογή τροφίμων χαμηλού ΓΔ και φορτίου σε υπέρβαρες γυναίκες με PCOS στη περίοδο της διατήρησης της απώλειας σωματικού βάρους (6 μήνες). Και στις 2 περιπτώσεις (δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και ΓΔ, δίαιτα χαμηλή σε λίπος και ΓΔ) διατηρήθηκε η απώλεια βάρους και μειώθηκε εξίσου ο βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στο γλυκαιμικό φορτίο ανάμεσα στις δύο δίαιτες. Αντιθέτως, μια δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και ολικού λίπους είχε θετικά αποτελέσματα στην βελτίωση του δείκτη ινσουλινοευαισθησίας υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών με PCOS, σε σχέση με μία δίαιτα μόνο χαμηλού λίπους, μετά από τον ένα χρόνο της παρέμβασης¹³⁴. Επιπλέον, σε μία πρόσφατη μονά τυφλή κλινική δοκιμή¹³⁵ συμμετείχαν 60 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε υποθερμιδική δίαιτα (15% PRO), ενώ στη δεύτερη ομάδα υποθερμιδική δίαιτα (30% PRO) χαμηλού ΓΦ. Μετά από 3 μήνες, η μέση απώλεια βάρους ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες. Παρόλα αυτά, μόνο η υποθερμιδική δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλού ΓΦ μείωσε σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη μελέτη στη βιβλιογραφία που να έχει αξιολογήσει την τροποποίηση του γλυκαιμικού δείκτη της διαίτας, χωρίς να έχει τροποποιηθεί και η ποσότητα των υδατανθράκων σε γυναίκες με PCOS.

2.4 ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Οι αλλαγές του τρόπου ζωής προτείνονται για την αντιμετώπιση των κλινικών και μεταβολικών εκδηλώσεων του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και για την αντιμετώπιση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας^{50, 75, 80}. Τα αποτελέσματα παρεμβάσεων που έχουν γίνει σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής φαίνονται να είναι η πιο αποτελεσματική μορφή αντιμετώπισης για τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, την απώλεια βάρους, τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων^{11, 66, 78, 136}, ενώ παράλληλα υπερσχύει της χορήγησης αντιδιαβητικών δισκίων και εικονικών φαρμάκων (placebo)^{137, 138}. Το γεγονός αυτό, έχει αποτελέσει έναυσμα για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε γυναίκες με PCOS. Ο Guzik και οι συνεργάτες του¹³⁹ μελέτησαν για 3 μήνες τα αποτελέσματα της χορήγησης υποθερμιδικής διαίτας σε συνδυασμό με εκπαιδευτικές τεχνικές αλλαγής της διαιτητικής συμπεριφοράς σε 6 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν, εξίσου, από 6 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, οι οποίες δεν υποβλήθηκαν σε απώλεια βάρους. Η μέση απώλεια βάρους για

την ομάδα παρέμβασης ήταν 16,2 κιλά, ενώ παράλληλα τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο αίμα μειώθηκαν, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Σε μία άλλη RCT¹⁴⁰ συμμετείχαν 15 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και 6 παχύσαρκες γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες, οι οποίες αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής και σωματικής δραστηριότητας, με παράλληλη συμβουλευτική και υποστήριξη. Μετά από 6 μήνες, η μέση απώλεια βάρους στην ομάδα παρέμβασης ήταν 2-5% του αρχικού σωματικού βάρους. Επιπλέον, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας μειώθηκαν κατά 31% και η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε κατά 71%. Επιπρόσθετα, σε μία RCT¹⁰¹ συμμετείχαν 12 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Όλες οι γυναίκες παρακολούθησαν εβδομαδιαίες συνεδρίες με διατροφικές συμβουλές διάρκειας μίας ώρας. Επιπλέον, 7 από αυτές εντάχθηκαν σε δομημένο 40λεπτο πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας 3 φορές την εβδομάδα. Η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες. Στο τέλος της παρέμβασης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο σωματικό βάρος, ενώ η συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας στο αίμα μειώθηκε και στις 2 ομάδες της παρέμβασης. Τέλος, είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών^{141, 142}. Στην πρώτη από αυτές¹⁴¹, οι 40 παχύσαρκες συμμετέχουσες με PCOS χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, οι 20 γυναίκες ακολούθησαν ένα δομημένο 30λεπτο πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας 3 φορές την εβδομάδα, ενώ στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε υποθερμιδική διαίτα (θερμιδικό έλλειμμα 800 kcal/ημέρα, PRO 35%, CHO 45%, FAT 20%). Η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες. Η μέση απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της διαίτας, ενώ η συγκέντρωση της ινσουλίνης νηστείας, ο λόγος γλυκόζη νηστείας προς ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά και στις 2 ομάδες. Στη δεύτερη μελέτη¹⁴², οι 94 υπέρβαρες και παχύσαρκες συμμετέχουσες με PCOS τυχαιοποιήθηκαν σε 3 διαφορετικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής διάρκειας 12 εβδομάδων: μόνο υποθερμιδική διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη (~1400 kcal/ημέρα, 30% PRO, 40% CHO, 30% FAT), υποθερμιδική διαίτα και αερόβια άσκηση (25-30 λεπτά διάδρομος 5 φορές/εβδομάδα) και υποθερμιδική διαίτα και συνδυασμός αερόβιας άσκησης και ασκήσεων με αντιστάσεις (3 φορές/εβδομάδα διάδρομος, 2 φορές/εβδομάδα ασκήσεις με αντιστάσεις). Στο τέλος της παρέμβασης, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους και μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Παρά ταύτα, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών διαφορετικών παρεμβάσεων.

Τέλος, αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετά-ανάλυσης⁹⁸ που συμπεριέλαβε 6 RCTs (164 γυναίκες με PCOS) και σύμφωνα με την οποία οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής βελτιώνουν τη σύσταση σώματος, τον υπερανδρογονισμό (αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα και κλινικές εκδηλώσεις) και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αναφορικά με την επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στα επίπεδα της ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από 5 RCTs (144 γυναίκες με PCOS). Οι 3 RCTs συμπεριέλαβαν παρέμβαση με διαίτα,

σωματική δραστηριότητα και συμπεριφορικές τεχνικές, με στόχο την απώλεια βάρους και οι άλλες 2 RCTs χρησιμοποίησαν ένα δομημένο πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας, χωρίς να είναι απαραίτητη η απώλεια βάρους. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, ανεξάρτητα από το είδος τους, φάνηκαν να μειώνουν τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε καμία επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, η ανάλυση των αποτελεσμάτων τριών από τις παραπάνω RCTs (121 γυναίκες με PCOS) έδειξαν ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής φαίνεται να μειώνουν τη συγκέντρωση ινσουλίνης στο αίμα 2 ώρες μετά την πόση διαλύματος που περιέχει 75 γραμμάρια γλυκόζης στο OGTT, ενώ η συγκέντρωση της γλυκόζης φάνηκε να μένει ανεπηρέαστη. Παρόλα αυτά, τα παραπάνω δεδομένα δεν υποστηρίζονται καθ' ολοκλήρου από την επίσημη θέση της Androgen Excess Society⁷⁵, που υποστηρίζει ότι για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να αποτελούν το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης σε γυναίκες με PCOS και IGT, για την πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, είναι διαθέσιμες αρκετές κλινικές δοκιμές, που έχουν μελετήσει την επίδραση διατροφικών/διαιτητικών χειρισμών στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με PCOS. Οι κυριότεροι είναι η χορήγηση υποθερμιδικών διαιτών, η αλλαγή της σύστασης της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά και οι αλλαγές του τρόπου ζωής, μέσω δομημένων προγραμμάτων διατροφής, σωματικής δραστηριότητας και συμπεριφορικών αλλαγών. Σχεδόν όλες, είχαν ως αρχικό στόχο την απώλεια βάρους. Οι μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τον ενεργειακό περιορισμό, χωρίς το συνδυασμό σωματικής δραστηριότητας ή συμπεριφορικών τεχνικών οδήγησαν σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και σε βελτίωση της ινσουλinoευαισθησίας και της ανοχής της γλυκόζης. Επιπρόσθετα, η αλλαγή της σύστασης της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά είχε εξίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης και ινσουλίνης. Οι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη και μέτριες σε υδατάνθρακες είχαν παρόμοια αποτελέσματα με τις δίαιτες υψηλές σε υδατάνθρακες και μέτριες σε πρωτεΐνη στην απώλεια βάρους και στη διαχείριση των μεταβολικών διαταραχών. Από την άλλη, οι δίαιτες πολύ χαμηλές σε υδατάνθρακες φάνηκαν να είναι αποτελεσματικές στην απώλεια βάρους και στη μείωση της ινσουλίνης νηστείας στο αίμα και της ινσουλinoαντίστασης. Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, ούτε σύγκριση με κάποια άλλη διαιτητική παρέμβαση και η διάρκεια των μελετών ήταν μικρή (4-6 μήνες), με αποτέλεσμα να τίθεται ο προβληματισμός αν υπάρχει συμμόρφωση σε τέτοιου είδους δίαιτες για μεγαλύτερο διάστημα. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η

τροποποίηση του γλυκαιμικού δείκτη και φορτίου της δίαιτας επιφέρει πρόσθετα οφέλη στις γυναίκες με PCOS. Όσον αφορά στις παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής, ένας μικρός αριθμός RCTs και μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών είχαν μικρό αποτέλεσμα στην απώλεια βάρους και επέφεραν μείωση στην ινσουλίνη νηστείας στο αίμα και βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.

Ένα άλλο ένα θέμα που χρήζει προσοχής και διερεύνησης είναι ότι δεν εμφανίζουν μόνο οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση ινσουλινοαντίστασης, διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό σωματικό βάρος¹⁴³⁻¹⁴⁶. Το γεγονός αυτό, εγείρει τον προβληματισμό για το ποιος διαιτητικός χειρισμός μπορεί να είναι ευεργετικός για τις γυναίκες αυτές, ο οποίος πρέπει να στοχεύσει πέρα από την απώλεια σωματικού βάρους.

Συνεπώς, με δεδομένο ότι δεν προκύπτει κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα από τις διαθέσιμες μελέτες, απαιτείται περεταίρω διερεύνηση αναφορικά με το ποιοι διαιτητικοί χειρισμοί είναι ευεργετικοί για το διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με PCOS, μέσω της διεξαγωγής καλά σχεδιασμένων RCTs.

Πίνακας 4: Κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την επίδραση της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών με PCOS

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Ομάδα ελέγχου	Παρέμβαση	Μέση απώλεια βάρους	Αποτελέσματα
	N	ΔΜΣ (kg/m ²)					Μεταβολισμός γλυκόζης και ινσουλίνης
Pasquali et al. (1989) ¹¹¹	20	32,1	6-12 μήνες	Δεν υπήρχε	Υποθερμιδική διαίτα 1000-1500 kcal/d	9,7±3,1 κιλά	Βελτίωση OGTT, ↓επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και ινσουλίνης νηστείας
Kiddy et al. (1992) ¹¹²	24	34,1	6-7 μήνες	Οι γυναίκες που δεν κατάφεραν να χάσουν >5%ΣΒ (n=11)	Υποθερμιδική διαίτα 1000 kcal/d	13 έχασαν >5% ΣΒ	Απώλεια ΣΒ >5%: ↓Ινσουλίνης νηστείας και βελτίωση απόκρισης ινσουλίνης στο OGTT
Hamilton-Fairley et al. (1993) ¹¹³	6	34,2	1 μήνας	Δεν υπήρχε	VLCD- 330 kcal/d (Cambridge Diet)-33 g PRO, 40 g CHO, 3 g FAT	1,7-9,5 κιλά	↓IGFBP-1 και Ινσουλίνης στο OGTT μετά την παρέμβαση
Andersen et al. (1995) ¹¹⁴	9	33,6	1 ^η φάση: 4 εβδομάδες 2 ^η φάση: 20 εβδομάδες	Δεν υπήρχε	1^η φάση: VLCD-421 kcal/d- 51,1 g PRO, 25,4 g CHO, 5 g FAT/100 g 2^η φάση: Δίαιτα 1000-1500 kcal / ημέρα- 22% PRO, 59% CHO, 20% FAT	13% ↓ ΣΒ	Τέλος 1^{ης} φάσης: ↓γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. ↑IS κατά 93%. Τέλος 2^{ης} φάσης: ↑IS κατά 86%.
Holte et al., (1995) ¹¹⁵	57	32,3	~15 μήνες	21 γυναίκες με PCOS και 23 υγιείς ταιριασμένες ως προς ΔΜΣ μετά την παρέμβαση	Υποθερμιδική διαίτα 1200 kcal/ d (FAT 30%) (n=13) έναντι μη παρέμβασης	12,4 κιλά	Βελτίωση δείκτη IS (Matsuda) κατά 132%. ↓ IR.
Jakubowicz et al. (1997) ¹¹⁶	23	32	8 εβδομάδες	11 υγιείς παχύσαρκες γυναίκες	Υποθερμιδική διαίτα 1000-1200 kcal/d – 68 g PRO, 134 g CHO, 47 g FAT (n=12)	↓ΔΜΣ κατά: PCOS: 7,5% OE: 7,1%	Σημαντική ↓Ινσουλίνης νηστείας και AUC ινσουλίνης και στις 2 ομάδες.
Wahrenberg et al. (1999) ¹¹⁷	17	37,9	6-8 εβδομάδες	8 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS	VLCD (n=9) έναντι χαμηλής δόσης OCPs για 3 μήνες	8±3 κιλά	Βελτίωση IS (↓γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας) μόνο στην ομάδα απώλειας βάρους

Πίνακας 4: Κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την επίδραση της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών με PCOS (Συνέχεια)

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Ομάδα ελέγχου	Παρέμβαση	Μέση απώλεια βάρους	Αποτελέσματα Μεταβολισμός γλυκόζης και ινσουλίνης
	N	ΔΜΣ (kg/m ²)					
Pasquali et al. (2000) ¹¹⁸	40	39,6	1 μήνας 6 μήνες	20 υγιείς γυναίκες ταιριασμένες ως προς ηλικία και ΣΒ (μάρτυρες)	Υποθερμιδική δίαιτα 1200- 1400 kcal/d, 50% CHO, 20% PRO, 30% FAT 12 PCOS και 8 μάρτυρες: Δίαιτα και μετφορμίνη 8 PCOS και 12 μάρτυρες: Δίαιτα και placebo	5 κιλά	↓ Ινσουλίνης νηστείας σε όλες τις γυναίκες με PCOS ανεξάρτητα από τη λήψη μετφορμίνης. ↓ εκκρινόμενης ινσουλίνης ως απόκριση στη γλυκόζη μόνο στις γυναίκες της ομάδας Δίαιτα και μετφορμίνη.
Van Dam et al. (2002) ¹¹⁹	24	39	1 εβδομάδα	9 υγιείς γυναίκες ταιριασμένες ως προς ηλικία και ΔΜΣ	VLCD- 471 kcal/d- 13% PRO, 48% CHO, 39% FAT (n=15) έναντι μη παρέμβασης	↓ ΔΜΣ κατά 1 kg/m ²	↓ Γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας κατά 18% και 75% αντίστοιχα στην ομάδα παρέμβασης.
Van Dam et al. (2004) ¹²⁰	24	39	~6 μήνες	9 υγιείς γυναίκες ταιριασμένες ως προς ηλικία και ΔΜΣ	VLCD- 471 kcal/d- 13% PRO, 48% CHO, 39% FAT (n=15) έναντι μη παρέμβασης	↓ΣΒ κατά 10%	↓Ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας
Tolino et al. (2005) ¹²¹	143	35	6 μήνες	Οι γυναίκες που δεν κατάφεραν να χάσουν >5%ΣΒ (n=17)	Υποθερμιδική δίαιτα 1000 kcal/d χαμηλή σε λίπος	6 κιλά	↓Ινσουλίνης νηστείας και ινσουλίνης στο OGTT στις γυναίκες που έχασαν >5%ΣΒ.
Moran et al. (2007) ¹²²	32	35,6	8 εβδομάδες	17 υγιείς γυναίκες ταιριασμένες ως προς ΔΜΣ και καπνιστικές συνήθειες	Υποθερμιδική δίαιτα (~2/3 συνήθους πρόσληψης) με 2 υποκατάστατα γευμάτων Slim Fast (n=15) έναντι μη παρέμβασης	PCOS:3,9 κιλά OE: 4,5 κιλά	↓Ινσουλίνης νηστείας, ↓Μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης

Συντομεύσεις: PCOS: Polycystic ovary syndrome (Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), N: Αριθμός δείγματος, ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος), IGFBP-1: Insulin-like growth factor binding protein-1 (Πρωτεΐνη πρόσδεσης ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1), IS: Insulin Sensitivity (Ινσουλινοευαισθησία), IR: Insulin Resistance (Ινσουλινοαντίσταση), OCPs: Oral contraceptive pills (Αντισυλληπτικά χάπια από του στόματος), VLCD: Very Low Calorie Diet (Δίαιτα πολύ χαμηλή σε θερμίδες), PRO: Protein (Πρωτεΐνη), CHO: Carbohydrates (Υδατάνθρακες), FAT: Λίπος, ΣΒ: Σωματικό βάρος, OE: Ομάδα Ελέγχου

Πίνακας 5: Κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την επίδραση της αλλαγής της σύστασης της διαίτας στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών με PCOS

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Ομάδα ελέγχου	Παρέμβαση	Μέση απώλεια βάρους	Αποτελέσματα Μεταβολισμός γλυκόζης και ινσουλίνης
	N	ΔΜΣ (kg/m ²)					
Moran et al. (2003) ¹²³	28	37,4	3 μήνες ΕΠ 1 μήνας ΔΒ	Δεν υπήρχε	3 μήνες: Υποθερμιδική διαίτα 1400 kcal/d 1 μήνας: Ισοθερμιδική διαίτα HP: 30% PRO, 40% CHO, 30% FAT (n=14) HC: 15% PRO, 55% CHO, 30% FAT (n=14)	HP: 8,5 ± 1,1 κιλά vs HC: 6,9 ± 0,8 κιλά (NS)	↓Ινσουλίνης και HOMA-IR σε όλες τις γυναίκες με PCOS. ↓Μεταγεωμετρικής συγκέντρωσης γλυκόζης μόνο στην διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη
Stamets et al. (2004) ¹²⁴	26	37,5	4 εβδομάδες	Δεν υπήρχε	Υποθερμιδική διαίτα 1000 kcal/d HP: 30% PRO, 40% CHO, 30% FAT (n=13) HC: 15% PRO, 55% CHO, 30% FAT (n=13)	HP: 3,7 ± 1,9 κιλά vs HC: 4,4 ± 1,5 κιλά (NS)	↓Ινσουλίνης, ινσουλίνης στο OGTT, λόγου γλυκόζης/ινσουλίνη σε όλες τις γυναίκες με PCOS
Hays et al. (2003) ¹²⁵	15	36,1	24 εβδομάδες	Δεν υπήρχε	Διαίτα 1700 kcal/d υψηλή σε SFA και χαμηλή σε CHO (αποφυγή αμυλούχων)	↓ΣΒ κατά 14,3%	↓Ινσουλίνης νηστείας
Mavropoulos et al. (2005) ¹²⁶	5	38,5	6 μήνες	Δεν υπήρχε	Κετογονική διαίτα (<20g CHO/d) χαμηλή σε kcal (LCKD)	5 κιλά	↓ Ινσουλίνης νηστείας (-53,7%) και βελτίωση IR (Διατήρηση γλυκόζης νηστείας και HbA1c)
Moran et al. (2006) ¹²⁷	23	35,4	1 ^η φάση: 2 μήνες ΕΠ 2 ^η φάση: 6 μήνες ΔΒ	Δεν υπήρχε	1^η φάση: Υποθερμιδική διαίτα 1170±30 kcal/d με 2 υποκατάστατα γευμάτων/ημέρα 2^η φάση: Ισοθερμιδική διαίτα χαμηλή σε CHO (<120 g) (n=14) ή χαμηλή σε FAT (<50 g) (n=9). Οδηγίες για επιλογή τροφίμων με χαμηλό ΓΔ.	4,7±4,6 κιλά	↓Ινσουλίνης νηστείας (-2,8±1,1 mU/L) στο τέλος 1 ^{ης} φάσης. Διατήρηση στο τέλος 2 ^{ης} φάσης. Καμία διαφορά ανάμεσα στις 2 ισοθερμιδικές δίαιτες
Douglas et al. (2006) ¹⁰⁸	11	30	Κάθε διαίτα 16 μέρες και ανάμεσα 3 εβδ. περίοδος κάθαρσης	Δεν υπήρχε	Διαίτα υψηλή σε MUFA (17%) vs χαμηλή σε CHO (13%) vs 56% CHO, 31% FAT, 16% PRO	Ισοθερμιδικές δίαιτες	Η ινσουλίνη νηστείας και η οξεία απόκριση της ινσουλίνης στη γλυκόζη ήταν χαμηλότερες μετά τη διαίτα χαμηλή σε CHO. Η γλυκόζη νηστείας και η ινσουλινευαισθησία δε μεταβλήθηκαν.

Συντομεύσεις: PCOS: Polycystic ovary syndrome (Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), N: Αριθμός δείγματος, ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος), IR: Insulin Resistance (Αντίσταση στην ινσουλίνη), PRO: Protein (Πρωτεΐνη), CHO: Carbohydrates (Υδατάνθρακες), FAT: Λίπος, MUFA: Monounsaturated Fatty Acids (Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα), SFA: Saturated Fatty Acids (Κορεσμένα λιπαρά οξέα), LCKD: Low calorie ketogenic diet (Κετογονική διαίτα χαμηλή σε θερμίδες), ΣΒ: Σωματικό βάρος, ΕΠ: Ενεργειακός περιορισμός, ΔΒ: Διατήρηση βάρους, ΓΔ: Γλυκαιμικός δείκτης.

3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως συχνότητα γευμάτων ορίζεται ο αριθμός των γευμάτων που καταναλώνει το άτομο μέσα στην ημέρα. Στις αναπτυγμένες κοινωνίες τα ημερήσια γεύματα είθισται να διαχωρίζονται σε “κύρια γεύματα” και “σνακ”, χωρίς, όμως, να υπάρχει, μέχρι σήμερα, ένας σαφής ορισμός για το τι θεωρείται “κύριο γεύμα” και τι “σνακ”^{147, 148}. Παρόλα αυτά, υπάρχει η τάση να χρησιμοποιείται ο όρος “διατροφικό επεισόδιο”, επιτρέποντας στο άτομο να αποφασίζει το ίδιο αν κατανάλωσε “κύριο γεύμα” ή “σνακ”¹⁴⁷. Οι άνθρωποι, συνήθως, καταναλώνουν την τροφή τους σε πολλά διακεκομμένα “διατροφικά επεισόδια” ημερησίως¹⁴⁹, ο αριθμός των οποίων διαφοροποιείται με το χρόνο, την ιστορία και την κουλτούρα του κάθε πληθυσμού¹⁵⁰.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ενδιαφέρον από την κοινή γνώμη και από τους επιστήμονες υγείας για το ποια συχνότητα γευμάτων έχει ευεργετικά οφέλη στη διαχείριση του σωματικού βάρους, στο μεταβολισμό και σε διάφορες παραμέτρους υγείας. Ο Fabry, ο Gwinup και οι συνεργάτες τους αντίστοιχα ήταν οι πρωτοπόροι του ερευνητικού, αυτού, τομέα, οι οποίοι ανέδειξαν ευεργετική δράση της αυξημένης συχνότητας γευμάτων στην παχυσαρκία, στην υπερχοληστερολαιμία και στη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη¹⁵¹⁻¹⁵³. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία ομόφωνη γνώμη για το ποιος είναι ο ιδανικός αριθμός κυρίων και ενδιάμεσων γευμάτων, καθώς οι υπάρχουσες υποθέσεις και θεωρίες είναι, συχνά, αντικρουόμενες¹⁵⁴. Μία παλιά υποστηριζόμενη άποψη είναι ότι ο υψηλότερος αριθμός γευμάτων ημερησίως μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο της όρεξης^{155, 156} και στη διαχείριση του σωματικού βάρους^{149, 157-159}, ενώ μία χαμηλή συχνότητα γευμάτων έχει φανεί ότι μπορεί να αυξήσει το σωματικό βάρος, να επηρεάσει δείκτες υγείας, ενώ έχει σχετιστεί και με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου σε διαφόρους πληθυσμούς¹⁶⁰. Από την άλλη, δεν είναι λίγοι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι ο αυξημένος αριθμός γευμάτων έχει τα αντίθετα αποτελέσματα, καθώς το άτομο έχει περισσότερες ευκαιρίες για φαγητό κατά τη διάρκεια της ημέρας και επομένως μεγαλύτερες πιθανότητες για αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη^{161, 162}.

Η συχνότητα γευμάτων έχει, κυρίως, μελετηθεί ως προς την επίδρασή της στην απώλεια σωματικού βάρους και στη διατήρηση αυτού, σε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (διαταραγμένος μεταβολισμός γλυκόζης, υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη) και καρδιαγγειακών νοσημάτων (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών στο αίμα), καθώς και σε διάφορα νοσήματα, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης¹⁵⁴. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναφερθούν οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση της συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης.

3.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Αντικείμενο έρευνας της τελευταίας δεκαετίας είναι η διερεύνηση του αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, καθώς και με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Οι κυριότερες υποθέσεις που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι ότι ο αυξημένος αριθμός γευμάτων σχετίζεται με τα εξής: μείωση της συγκέντρωσης ινσουλίνης, βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη, επίτευξη χαμηλότερου γλυκαιμικού φορτίου μέσω του καταμερισμού των θρεπτικών συστατικών στα γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, αναστολή της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, η οποία προωθεί τη διάθεση της γλυκόζης στους ιστούς, μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και τέλος μικρότερη διάταση του στομάχου, η οποία οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στο έντερο, απαιτώντας την παραγωγή μικρότερης ποσότητας ινσουλίνης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου^{154, 163}. Το 1971 ο Young και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η ανοχή στη γλυκόζη μειώνεται μετά από υποθερμιδική διαίτα διάρκειας 5 εβδομάδων, η οποία περιελάμβανε ένα μόνο γεύμα, αναδεικνύοντας μία αρνητική επίδραση της χαμηλής συχνότητας γευμάτων¹⁶⁴. Έκτοτε, ακολούθησαν επιδημιολογικές μελέτες, που προσπάθησαν να μελετήσουν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε υγιείς πληθυσμούς (φυσιολογικού σωματικού βάρους και υπέρβαρους/παχύσαρκους), καθώς και την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα των κυριότερων από αυτές τις μελέτες συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**^{161, 165-179} και είναι αντικρουόμενα. Αρχικά, τρεις μελέτες απώλειας βάρους^{165, 172, 176}, δεν κατάφεραν να βρουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης με τη συχνότητα γευμάτων. Πρόκειται για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, διάρκειας από 2 μήνες μέχρι 1 έτος, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση τριών ή τεσσάρων γευμάτων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης, εν συγκρίσει με αυτήν των έξι γευμάτων. Μία άλλη κλινική δοκιμή^{166, 167} βρήκε ότι οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ήταν μικρότερες κατόπιν παρέμβασης διάρκειας 2 εβδομάδων με ισοθερμιδική διαίτα που περιείχε 17 μικρά γευματίδια, σε σχέση με την ισοθερμιδική διαίτα που περιείχε 3 γεύματα. Παρόλα αυτά, ο αριθμός του δείγματος ήταν πολύ μικρός. Επιπλέον, ακόμη μία κλινική δοκιμή¹⁶⁸ βρήκε ότι οι καμπύλες γλυκόζης/ινσουλίνης στο OGTT ήταν πιο επίπεδες, μετά από ισοθερμιδική διαίτα με 9 γεύματα διάρκειας 2 εβδομάδων, σε σχέση με εκείνη που περιείχε 3 γεύματα. Παρόλα αυτά, το εμβαδόν κάτω από τις καμπύλες (Area under the curve-AUC) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά, ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις. Αντιθέτως, μία άλλη κλινική δοκιμή¹⁷⁴ διάρκειας 6 μηνών δε βρήκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων (3 γεύματα/ημέρα έναντι 1 γεύματος/ημέρα) και σε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Όμως, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης

βρέθηκαν μικρότερες μετά την παρέμβαση με την ισοθερμιδική διαίτα που περιείχε 3 γεύματα, ενώ δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά για τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης¹⁷⁵.

Επιπρόσθετα, τρεις άλλες κλινικές δοκιμές μελέτησαν την επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ^{161, 169, 170} και άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη¹⁷⁰. Στη μία από αυτές δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά¹⁷⁰, ενώ στις υπόλοιπες 2 τα περισσότερα και συχνότερα γεύματα συσχετίστηκαν με μικρότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης¹⁶¹ και μικρότερο εύρος στην καμπύλη της γλυκόζης και χαμηλότερες απαντήσεις στην ινσουλίνη στην ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη¹⁶⁹. Παρόλα αυτά, και οι 3 παραπάνω μελέτες είχαν μικρή διάρκεια και μικρό αριθμό δείγματος.

Μέχρι σήμερα, δεν είναι, ακόμη, ξεκάθαρο εάν η μακροπρόθεσμη υιοθέτηση διατροφής με συχνά γεύματα οδηγεί σε βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη¹⁴⁹. Το γεγονός ότι κάποιες από τις διαθέσιμες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν καμία συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και το μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης, ίσως να οφείλεται στη μικρή τους διάρκεια. Πιθανότατα, χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης από τη συχνότητα γευμάτων^{180, 181}. Επιπλέον, τα μεταβολικά οφέλη της υψηλότερης συχνότητας γευμάτων που αναδείχθηκαν σε κάποιες μελέτες, ίσως να έχουν μεγεθυνθεί, κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων συνδυασμένων με απώλεια βάρους¹⁵⁴. Τέλος, ίσως να χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός γευμάτων για να φανεί κάποιο επιπλέον όφελος. Κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει μεταβολικά οφέλη μετά από παρέμβαση με μεγάλο αριθμό ημερήσιων γευμάτων (για παράδειγμα 17 γεύματα), ωστόσο, συνήθως, υπάρχει μειωμένος βαθμός προσκόλλησης και η συγκεκριμένη συχνότητα γευμάτων είναι δύσκολο να υιοθετηθεί από τα περισσότερα άτομα¹⁶³.

Συνοψίζοντας, δεν προκύπτει κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα για το ποια συχνότητα γευμάτων φαίνεται να είναι ικανή να επιφέρει οφέλη στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης. Τα οφέλη των μικρών και συχνών γευμάτων έχουν υποστηριχτεί από αρκετές μελέτες, παρόλα αυτά το γεγονός ότι κάποιες άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν αρνητικές επιδράσεις του μειωμένου αριθμού ημερήσιων γευμάτων, εγείρει τον προβληματισμό μήπως όλοι οι άνθρωποι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο και να εξατομικεύονται οι ανάγκες τους. Αδιαμφισβήτητα, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, διεξάγοντας καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με μεγαλύτερη διάρκεια και δείγμα, σε άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης για να μπορέσουν να απαντηθούν τα μέχρι τώρα ερωτήματα.

3.3 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Όπως έχει, ήδη, αναφερθεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, συνήθως, χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμία και διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, γεγονός που θέτει τις γυναίκες με PCOS σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II¹⁶.

Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί η επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Όμως, δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που να έχει μελετήσει την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS. Όπως αναφέρθηκε, τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών στους παραπάνω πληθυσμούς φαίνεται να είναι αντικρουόμενα. Κάποιες από τις μελέτες κατάφεραν να αναδείξουν μεταβολικά οφέλη της υψηλότερης συχνότητας γευμάτων, ενώ κάποιες άλλες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Το γεγονός, αυτό, ίσως να οφείλεται σε προβλήματα στο μεθοδολογικό σχεδιασμό των μελετών, αυτών, γεγονός που απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό καλά σχεδιασμένων μελετών. Τέλος, με δεδομένο ότι ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών με PCOS εμφανίζει διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης, γεγονός που τις θέτει σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων και σε αυτό τον πληθυσμό, το οποίο θα αποτελούσε ένα επιπλέον βήμα για την κατανόηση και εύρεση της κατάλληλης διαιτητικής διαχείρισης των κλινικών εκδηλώσεων και χαρακτηριστικών του συνδρόμου.

Πίνακας 6: Κλινικές δοκιμές που μελέτησαν την επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης.

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Παρέμβαση	Αποτελέσματα		
	N	ΔΜΣ			Απώλεια βάρους	Glu	Ins
Finkelstein et al. (1971) ¹⁶⁵	8	>25	~2 μήνες	1 ^η ομάδα: 3 γεύματα/ημέρα+1 σνακ (n=4) 2 ^η ομάδα: 6 γεύματα/ημέρα (n=4) 1 ^η περίοδος (1 μήνας): 1700 kcal/d 2 ^η περίοδος (1 μήνας): 1400 kcal/d	3 γεύματα: 6,1 κιλά 6 γεύματα: 5,5 κιλά (NS) Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.	NS	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Jenkins et al. (1989), (1995) ^{166, 167}	7	>30	2 εβδομάδες	Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 2 εβδοδ.: 3 γεύματα/ημέρα 2 εβδοδ.: 17 γεύματα/ημέρα Όχι αλλαγή στις ημερήσιες kcal.	NS Μικρότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης στα 17 γεύματα.	NS	↓ στα 17 γεύματα vs 3 γεύματα
Jenkins et al. (1992) ¹⁶¹	11 ΣΔτ2	>30	~3 εβδομάδες	Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 1^η φάση (1 μέρα): 1 ^η ομάδα: 3 γεύματα και 1 σνακ, 2 ^η ομάδα: 14 σνακ. 2^η φάση (1 μέρα): Το αντίθετο.	- Μικρότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης στα 14 σνακ.	↓ στα 14 σνακ	↓ στα 14 σνακ
Arnold et al. (1993) ¹⁶⁸	19	23,1	~2 μήνες	Διασταυρούμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Διατήρηση ΣΒ και διαιτητικών συνηθειών. 2 εβδοδ.: 3 γεύματα/ημέρα 2 εβδοδ.: 9 γεύματα/ημέρα	- Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 διαιτών. Η μόνη διαφορά που βρέθηκε ήταν όταν μετρήθηκαν οι τιμές Glu και Ins το απόγευμα 3 ώρες μετά το γεύμα η καμπύλη Ins/Glu ήταν πιο επίπεδη στα 9 γεύματα.	NS	NS
Bertelsen et al. (1993) ¹⁶⁹	12 ΣΔτ2	32,2	1 ημέρα	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. 1 ^η ομάδα: 6 ισοθερμιδικά γεύματα, 2 ^η ομάδα: 2 ισοθερμιδικά γεύματα	- Τα 2 γεύματα προκάλεσαν μεγαλύτερο εύρος στην καμπύλη γλυκόζης και υψηλότερες απαντήσεις στην ινσουλίνη στο IVGTT.	-	-
Arnold et al. (1997) ¹⁷⁰	13 ΣΔτ2 ή IGT	29,2	8 εβδομάδες	Διασταυρούμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. 1^η φάση (4 εβδοδ.): 1 ^η ομάδα: 3 γεύματα/ημέρα, 2 ^η ομάδα: 9 γεύματα/ημέρα. 2^η φάση (4 εβδοδ.): Το αντίθετο.	- Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.	NS	NS

Πίνακας 6: Κλινικές δοκιμές που μελέτησαν την επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης (συνέχεια).

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Παρέμβαση	Αποτελέσματα		
	N	ΔΜΣ			Απώλεια βάρους	Glu	Ins
Farshchi et al. (2004) ¹⁷¹	9	23,7	~1,5 μήνας	Τυχαιοποιημένη δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. 1^η φάση (14 ημέρες): 1 ^η ομάδα: Σταθερή συχνότητα γευμάτων (6 γεύματα/ημέρα) 2 ^η ομάδα: μεταβαλλόμενη συχνότητα γευμάτων (7, 4, 9, 3, 5, 8, 6, 5, 9, 8, 3, 4, 7 και 6 γεύματα/ημέρα αντίστοιχα). 2^η φάση (14 ημέρες): Το αντίθετο.	-	NS	NS
Poston et al. (2005) ¹⁷²	100 (50 snackers, 50 non snackers)	>30	24 εβδομάδες	Χορήγηση υποθερμιδικών διαιτών (♀:1200 kcal και ♂:1500 kcal). 2 ομάδες [3 κύρια γεύματα (25 snackers και 25 non snackers) και 3 κύρια γεύματα+ 3 ενδιάμεσα (25 snackers και 25 non snackers)]. Χρήση υποκατάστατων γεύματος Slim Fast.	4,6 κιλά	↓ (NS)	↓ (NS)
Farshchi et al. (2005) ¹⁷³	10	37,1	~1,5 μήνας	Τυχαιοποιημένη δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. 1^η φάση (14 ημέρες): 1 ^η ομάδα: Σταθερή συχνότητα γευμάτων (6 γεύματα/ημέρα) 2 ^η ομάδα: μεταβαλλόμενη συχνότητα γευμάτων (7, 4, 9, 3, 5, 8, 6, 5, 9, 8, 3, 4, 7 και 6 γεύματα/ημέρα αντίστοιχα). 2^η φάση (14 ημέρες): Το αντίθετο.	-	NS	NS
Stote et al. (2007) ¹⁷⁴	15	23,4	6 μήνες	Δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. Διατήρηση ΣΒ. 8 εβδο: 3 γεύματα/ημέρα 8 εβδο: 1 γεύμα/ημέρα	-	NS	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Carlson et al. (2007) ¹⁷⁵	15	23,4	6 μήνες	Δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. Διατήρηση ΣΒ. 8 εβδο: 3 γεύματα/ημέρα 8 εβδο: 1 γεύμα/ημέρα	-	↓ στα 3 γεύματα	NS

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες. Όμως, παρατηρήθηκε μειωμένη ινσουλινοευαισθησία μετά από τη μεταβαλλόμενη συχνότητα γευμάτων.

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες.

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες. Όμως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο OGTT και η AUC για την ινσουλίνη ήταν μικρότερες στη σταθερή συχνότητα γευμάτων.

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις.

Μικρότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης μετά τα 3 γεύματα, σε σχέση με το 1 γεύμα.

Πίνακας 6: Κλινικές δοκιμές που μελέτησαν την επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης (συνέχεια).

Αναφορά	Δείγμα		Διάρκεια	Παρέμβαση	Αποτελέσματα		
	N	ΔΜΣ			Απώλεια βάρους	Glu	Ins
Berteus Forslund et al. (2008) ¹⁷⁶	93	38	1 έτος	RCT. Υποθερμιδικές δίαιτες. 1 ^η ομάδα: 3 γεύματα/ημέρα, 2 ^η ομάδα: 3 γεύματα και 3 σνακ/ημέρα	NS	↓ (NS)	↓ (NS)
					Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες.		
Leidy et al. (2010) ¹⁷⁷	13	31,3	4×11 ώρες	Τυχαιοποιημένη δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. Ισοθερμιδικές δίαιτες: Normal Protein (14% PRO) και Higher Protein (25% PRO) . 1^η δοκιμασία (11 ώρες): Normal Protein 3 γεύματα, 2^η δοκιμασία (11 ώρες): Normal Protein 6 γεύματα, 3^η δοκιμασία (11 ώρες): Higher Protein 3 γεύματα, 4^η δοκιμασία (11 ώρες): Higher Protein 6 γεύματα.	-	↓ στα 6 γεύματα	↓ στα 6 γεύματα
					Μικρότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης μετά τα 6 γεύματα, ανεξάρτητα από την ποσότητα πρωτεΐνης.		
Heden et al. (2012) ¹⁷⁸	8	>30	2×12 ώρες	Δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. 2 12ωρες δοκιμασίες. 1500 kcal καταναμεημένες σε 6 γεύματα και 3 γεύματα αντίστοιχα σε υγρή μορφή.	-	-	-
					Η iAUC για την ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μετά τα 3 γεύματα, σε σχέση με τα 6 γεύματα.		
Munsters et al. (2012) ¹⁷⁹	12	21,6	2×36 ώρες	Δισταυρούμενη κλινική δοκιμή. 2 36ωρες δοκιμασίες. 1^η φάση (36 ώρες): Low frequency meals: 3 γεύματα, High frequency meals: 14 γεύματα. 2^η φάση (36 ώρες): Το αντίθετο. 2400 kcal, 55% CHO, 30% FAT, 15% PRO.	-	-	-
					↓AUC για τη γλυκόζη μετά τα 3 γεύματα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για την AUC για την ινσουλίνη.		

Συντομεύσεις/Επεξηγήσεις: N: αριθμός δείγματος, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΒ: Σωματικό βάρος, Glu: Γλυκόζη, Ins: Ινσουλίνη, IVGTT: Intravenous glucose tolerance test (Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη), OGTT: Oral glucose tolerance test (Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος), NS: Non significant (Μη στατιστικά σημαντικό), AUC: Area under the curve (Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη), iAUC: Incremental area under the curve, PRO: Πρωτεΐνες, CHO: Υδατάνθρακες, FAT: Λίπος, Snackers: άτομα που καταναλώναν >5,5 γεύματα ανά ημέρα πριν την έναρξη της μελέτης, Non snackers: άτομα που καταναλώναν <4,5 γεύματα ανά ημέρα πριν την έναρξη της μελέτης.

4. ΣΚΟΠΟΣ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρών ενδοκρινικών, μεταβολικών, καρδιαγγειακών, αναπαραγωγικών και ψυχολογικών διαταραχών. Τα τελευταία χρόνια η διαιτητική αντιμετώπιση του συνδρόμου, πέραν από τη φαρμακευτική έχει κερδίσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων υγείας. Μέχρι σήμερα, η γνώση σχετικά με το ποιος διατροφικός χειρισμός είναι ο πιο κατάλληλος για την αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με το σύνδρομο είναι περιορισμένη, ενώ αναδεικνύονται ευεργετικά οφέλη από την αλλαγή του τρόπου ζωής σε αρκετές μελέτες.

Ένα από τα πιο συχνά εμφανιζόμενα προβλήματα σε γυναίκες με PCOS είναι ο διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης και της ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη), γεγονός που τις θέτει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Η επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης έχει διερευνηθεί σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι μπορεί να επηρεάσει το γλυκαιμικό έλεγχο. Παρόλα αυτά, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία μελέτη που να έχει εξετάσει αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και το μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με PCOS. Θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί εξίσου σε αυτό τον πληθυσμό, για να καλυφθεί το υπάρχον βιβλιογραφικό κενό.

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μέρος μίας διασταυρούμενης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, που θέλησε να διερευνήσει για πρώτη φορά την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, σε ένα δείγμα γυναικών με PCOS. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης γυναικών με PCOS.

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ερευνητική, αυτή, μελέτη είναι μία διασταυρούμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, που έχει ως σκοπό να διερευνήσει εάν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με PCOS, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη απώλεια βάρους. Ξεκίνησε το Σεπτέμβριο του 2011 και δεν έχει, ακόμη, ολοκληρωθεί. Η έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "Αττικών".

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι τα ακόλουθα:

- Ηλικία: 17-45 ετών (προεμμηνοπαυσιακές).
- Διάγνωση του συνδρόμου. Η διάγνωση είχε τεθεί σε γυναίκες που πληρούσαν 2 από τα 3 παρακάτω κριτήρια (Διαγνωστικά κριτήρια του Rotterdam): (α) υπερναδρογονισμός, (β) χρόνια ανωορρηξία, (γ) πολυκυστικές ωοθήκες.
- Απουσία ΣΔ, καρδιαγγειακών και ηπατικών νόσων.
- Απουσία άλλων αιτιών υπερβολικής έκκρισης ανδρογόνων.

Επιπλέον, καμία από τις συμμετέχουσες δεν πρέπει να λαμβάνει από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια και αντιδιαβητικά δισκία.

Στα αποτελέσματα που θα ακολουθήσουν έχουν συμπεριληφθεί δεδομένα από 20 γυναίκες με PCOS (8 φυσιολογικού βάρους και 12 υπέρβαρες/παχύσαρκες) που είχαν εισαχθεί στη μελέτη μέχρι το Φεβρουάριο του 2012.

5.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Καθεμία από τις συμμετέχουσες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη την ημέρα της πρώτης τους επίσκεψης στα Εξωτερικά Ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "Αττικών" ενημερώθηκε για το σχεδιασμό της μελέτης. Όσες γυναίκες δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη υπέγραψαν ένα έντυπο συγκατάθεσης (Παράρτημα) και ήρθαν μία από τις επόμενες ημέρες στη Μονάδα Έρευνας της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου, μετά από 12ωρη νηστεία, για να υποβληθούν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, η οποία θα περιγραφεί παρακάτω. Μετά το πέρας της εξέτασης, τυχαιοποιήθηκαν για ένα διάστημα διάρκειας 3 μηνών σε μία από τις δύο δίαιτες της παρέμβασης. Οι 2 δίαιτες (%Υδατανθράκων:Πρωτεϊνών:Λίπους = 40:25:35) διέφεραν μόνο στον αριθμό των γευμάτων, στα οποία κατανεμήθηκαν οι θερμίδες και τα θρεπτικά συστατικά. Η πρώτη δίαιτα περιείχε 3 γεύματα την ημέρα (θερμιδική κατανομή: πρωινό 20%, μεσημεριανό 50%, βραδινό 30%), ενώ η δεύτερη 6 μικρότερα γεύματα την ημέρα (θερμιδική κατανομή:

πρωινό 20%, δεκατιανό 10%, μεσημεριανό 30%, απογευματινό 10%, βραδινό 20%, προ ύπνου 10%). Οι δύο δίαιτες ήταν ισοθερμιδικές και είχαν ως στόχο τη διατήρηση του σωματικού βάρους και γι' αυτό το λόγο ζητήθηκε στις συμμετέχουσες να μην τροποποιήσουν σημαντικά τη σωματική τους δραστηριότητα κατά το διάστημα της παρέμβασης. Εν συνεχεία, στο τέλος του πρώτου τριμήνου, επαναλήφθηκε η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και ακολούθησε η χορήγηση της δεύτερης δίαιτας. Μετά από τρεις μήνες ακολουθούσε η τελευταία δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και το τέλος της κλινικής δοκιμής (συνολική διάρκεια 6 μήνες). Ο σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται αναλυτικά στον **Πίνακα 1**.

5.3 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι συμμετέχουσες στη μελέτη έρχονταν στη Μονάδα Έρευνας της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου μετά από 12ωρη νηστεία. Στη συνέχεια τοποθετείτο ένας πλαστικός καθετήρας σε μία φλέβα του βραχίονα (μέσω του οποίου γίνονταν οι αιμοληψίες) και φυσιολογικός ορός. Στην αρχή γινόταν λήψη του πρώτου δείγματος αίματος (χρόνος 0) για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και διαφόρων βιοχημικών παραμέτρων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, ηπατικά ένζυμα, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη-HbA1c). Στη συνέχεια ακολουθούσε η λήψη 75 γραμμαρίων γλυκόζης διαλυμένα σε ένα ποτήρι νερό. Στη διάρκεια της δοκιμασίας λήφθηκαν ανώδυνα μέσω του φλεβοκαθετήρα άλλα 4 δείγματα αίματος στις χρονικές στιγμές 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά τη λήψη του διαλύματος γλυκόζης. Στο τέλος της δοκιμασίας, έγινε απομόνωση και διατήρηση ορού και πλάσματος σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) για μελλοντικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των βιοχημικών παραμέτρων. Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 3 δοκιμασίες ανοχής στη γλυκόζη στην αρχή (1^η εβδομάδα) και στο τέλος κάθε παρέμβασης (12^η εβδομάδα).

5.4 ΑΤΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Μετά την ένταξη στη μελέτη, πραγματοποιήθηκε σε όλες τις συμμετέχουσες λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, με έμφαση στην ηλικία διάγνωσης του συνδρόμου, στο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και στο γυναικολογικό ιστορικό (ηλικία εμμηναρχής, διάρκεια έμμηνου ρύσης, αριθμός κυήσεων και βάρος γέννησης παιδιών). Επιπλέον, αξιολογήθηκαν παράμετροι, όπως η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, οι καπνιστικές συνήθειες και η κατανάλωση αλκοόλ. Τέλος, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού, με έμφαση στο σακχαρώδη διαβήτη, στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στις ενδοκρινοπάθειες.

Στη συνέχεια, συλλέχθηκαν πληροφορίες για το παρόν επάγγελμα, για τα έτη σπουδών και για το ατομικό και οικογενειακό εισόδημα της τελευταίας τριετίας, με τη βοήθεια ενός δημογραφικού ερωτηματολογίου.

Πίνακας 1: Σχεδιασμός της μελέτης

Πρώτη επίσκεψη	Ενημέρωση Έγγραφη συγκατάθεση
Αρχή 1^η παρέμβασης	Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος με 75 g γλυκόζης. Χορήγηση ισοθερμιδικής δίαιτας (CHO 40%, PRO 25%, FAT 35%) με 3 ή 6 γεύματα αντίστοιχα. Καταγράφηκαν: Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ανθρωπομετρικές παράμετροι (ύψος, βάρος, περιφέρειες μέσης και ισχίων). Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας (HPAQ). Ερωτηματολόγια (Δημογραφικό, γνώσεων σχετικές με τον ΣΔ)
1^η-3^η συνεδρία (1^η, 3^η, 7^η, 9^η εβδομάδα)	Ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, περιφέρειες μέσης και ισχίων) Ανακλήσεις 24ωρου Εκπαίδευση στα ισοδύναμα τροφίμων. Κλίμακα πείνας, κορεσμού, επιθυμίας για φαγητό.
12^η εβδομάδα Αρχή 2^{ης} παρέμβασης	Τέλος 1 ^{ης} παρέμβασης. Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος με 75 g γλυκόζης. Χορήγηση ισοθερμιδικής δίαιτας (CHO 40%, PRO 20%, FAT 35%) με 6 ή 3 γεύματα αντίστοιχα. Ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, περιφέρειες μέσης και ισχίων). Ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας (HPAQ).
1^η-3^η συνεδρία (1^η, 3^η, 7^η, 9^η εβδομάδα)	Ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, περιφέρειες μέσης και ισχίων) Ανακλήσεις 24ωρου. Κλίμακα πείνας, κορεσμού, επιθυμίας για φαγητό.
12^η εβδομάδα	Τέλος 2 ^{ης} παρέμβασης. Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος με 75 g γλυκόζης. Ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, περιφέρειες μέσης και ισχίων). Ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας (HPAQ).

Επιπλέον, μοιράστηκε στις συμμετέχουσες ένα ερωτηματολόγιο γνώσεων πάνω στο σακχαρώδη διαβήτη, το οποίο περιελάμβανε 12 ερωτήσεις. Για παράδειγμα, μία από τις ερωτήσεις ήταν: "Όταν τρώει κανείς πολλά γλυκά και ζάχαρη θα εμφανίσει διαβήτη". Οι διαθέσιμες απαντήσεις για την κάθε ερώτηση ήταν 3: "ναι", "όχι", "δεν ξέρω". Κατά την επεξεργασία του ερωτηματολογίου υπολογίστηκε η συνολική του βαθμολογία. Η κάθε σωστή απάντηση βαθμολογείται με 1 βαθμό, οπότε η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου κυμαινόταν από 0 μέχρι 12. Τα δύο παραπάνω ερωτηματολόγια παρατίθενται στο Παράρτημα.

5.5 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Το σωματικό βάρος των γυναικών μετρήθηκε χωρίς να φορούν υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό, με χρήση ζυγοσταθμισμένης ζυγαριάς Seca με ακρίβεια ± 100 g. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort horizontal plane). Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο ΔΜΣ διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2000) οι συμμετέχουσες της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς για $\Delta M \Sigma < 18,5 kg/m^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5 kg/m^2 < \Delta M \Sigma \leq 24,9 kg/m^2$, ως υπέρβαρες για $25 kg/m^2 < \Delta M \Sigma \leq 29,9 kg/m^2$, ως παχύσαρκες 1^{ου} βαθμού για $30 kg/m^2 < \Delta M \Sigma \leq 34,9 kg/m^2$, ως παχύσαρκες 2^{ου} βαθμού για $35 kg/m^2 < \Delta M \Sigma < 39,9 kg/m^2$ και ως παχύσαρκες 3^{ου} βαθμού για $\Delta M \Sigma \geq 40 kg/m^2$. Παράλληλα, λήφθηκαν μετρήσεις για τις περιφέρειες μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων (μεγαλύτερη περιφέρεια στο ύψος των γλουτών) με μία μη-εκτατή ταινία με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm. Οι μετρήσεις του βάρους και των περιφερειών έγιναν στην αρχή και στο τέλος της κάθε παρέμβασης, καθώς και στις ενδιάμεσες συνεδρίες.

5.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, μέσω συμπλήρωσης ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food frequency questionnaire-FFQ), το οποίο στηρίζεται σε έγκυρο FFQ για ενήλικες¹⁸² και παρατίθεται στο Παράρτημα. Στην αρχή της πρώτης παρέμβασης, οι συμμετέχουσες στη μελέτη κλήθηκαν να απαντήσουν αν καταναλώνουν τρόφιμα από συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων (ομάδες δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών, αμυλούχων, φρούτων, λαχανικών, κρέατος, οσπρίων, ψαριών, γλυκών, αλκοόλ), όπως και μεμονωμένα τρόφιμα (έτοιμα φαγητά-σνακ, ξηροί καρποί, αναψυκτικά, σύνθετα τρόφιμα) και σε ποια συχνότητα γίνεται η κατανάλωση αυτή. Οι πιθανές απαντήσεις ήταν "Πάνω από 6 φορές την ημέρα", "4-6 φορές την ημέρα", "2-3 φορές την ημέρα", "1 φορά

την ημέρα”, “5-6 φορές την εβδομάδα”, “2-4 φορές την εβδομάδα”, “1 φορά την εβδομάδα”, “1-3 φορές το μήνα”, “Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ”. Στο τέλος του ερωτηματολογίου οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν στις εξής ερωτήσεις: 1) Αφαιρείτε το ορατό λίπος από το κρέας; 2) Αφαιρείτε την πέτσα από το κοτόπουλο; 3) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο μαγείρεμα; 4) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο ρύζι-στα μακαρόνια; 5) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στη σαλάτα; για μία καλύτερη αποτίμηση των διαιτητικών τους συνηθειών. Επιπλέον, συνοδευόταν από ένα έγχρωμο μεριδολόγιο με εικόνες τροφίμων σε δύο (μικρή, μεγάλη), τρεις (μικρή, μεσαία, μεγάλη) και τέσσερις (πολύ μικρή, μικρή, μεσαία και μεγάλη) προζυγισμένες μερίδες, έτσι ώστε να προσδιορίζει ο συμμετέχοντας την ποσότητα του εκάστοτε τροφίμου που καταναλώνει, δείχνοντας την αντίστοιχη εικόνα.

Από την επεξεργασία του προέκυψαν στοιχεία για τις προσλήψεις ομάδων τροφίμων και πιο συγκεκριμένα για τις ομάδες: γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί, τυρί από πίτσα, τυρί από πίτα και τυρί από fast food- πλήρη και άπαχα), αμυλούχων (ψωμί, παξιμάδια, φρυγανιές, δημητριακά πρωινού, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, ψωμί από hamburger, ψωμί από πίτα, ψωμί από πίτσα και πίτα από σουβλάκι – επεξεργασμένα και ολικής άλεσης), φρούτων (ωμά φρούτα και φρέσκοι φυσικοί χυμοί), λαχανικών (σαλάτα ωμή, σαλάτα βραστή, λαδερά φαγητά, χόρτα βρασμένα, κατεψυγμένα λαχανικά και λαχανικά από πίτα), κόκκινου κρέατος (άπαχο, κρέας από σουβλάκι, κρέας από hamburger, παχύ, κρέας από πίτσα, αλλαντικά), γλυκών (κρουασάν, παγωτά, πάστες, κέικ, μπισκότα, σοκολάτες γάλακτος, σοκολάτες υγείας, γλυκά ταψιού και γλυκά κουταλιού), λίπους (ελαιόλαδο, βούτυρο ή μαργαρίνη, άσπρη σάλτσα ή κρέμα γάλακτος και μαγιονέζα κανονική ή light) και αλκοόλ (κρασί, μπίρα και άλλα ποτά), καθώς και για μεμονωμένα τρόφιμα, όπως: ξηροί καρποί, πατάτες (τηγανιτές και βραστές/φούρνου), όσπρια, πουλερικά και κοτόπουλο από σουβλάκι, αυγά (βραστά, ομελέτα, τηγανιτά) και ψάρια (τηγανιτά και βραστά, θαλασσινά).

Αξιολόγηση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας

Με βάση την κατανάλωση των διαφόρων ομάδων τροφίμων που εκτιμήθηκαν μέσω του FFQ υπολογίστηκε για κάθε συμμετέχουσα ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής διαίτας με χρήση του δείκτη MedDietScore¹⁸³. Ο δείκτης MedDietScore λαμβάνει υπόψη την κατανάλωση 9 ομάδων τροφίμων και συγκεκριμένα την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (π.χ. ψωμί ολικής άλεσης), φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, πατάτας, ψαριού, κρέατος και προϊόντων κρέατος, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λίπος (τυρί, γιαούρτι, γάλα), καθώς και την κατανάλωση ελαιολάδου και αλκοόλ (**Πίνακας 2**). Για τη κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι είναι πλησιέστερα στο πρότυπο της μεσογειακής διαίτας (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρια και πατάτες) δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση και τιμές από 1 έως 5 για σπάνια έως

καθημερινή κατανάλωση αντίστοιχα. Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι αποκλίνουν από το πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας (κρέας και προϊόντα κρέατος, πουλερικά και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα) δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα (π.χ. από 5 για μηδενική κατανάλωση έως 0 για σχεδόν καθημερινή κατανάλωση). Όσον αφορά στο αλκοόλ, δίνεται η τιμή 0 για κατανάλωση μεγαλύτερη από 700ml αλκοολούχων ποτών την ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12g αιθανόλης) και τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600, 600-700ml την ημέρα αντίστοιχα. Ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55 και υψηλότερη βαθμολόγηση συνεπάγεται με μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα.

5.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με το ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας HPAQ (the Harokopio Physical Activity Questionnaire)¹⁸⁴, το οποίο παρατίθεται στο Παράρτημα και έχει αξιολογηθεί για την αξιοπιστία του από το εργαστήριο Κλινικής Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Το HPAQ συγκεντρώνει τις πληροφορίες για τη σωματική δραστηριότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 7 ημερών, κατόπιν αυτό-αναφοράς. Καταγράφονται οι ώρες που δαπανώνται σε δραστηριότητες ελαφριάς, μέτριας και υψηλής έντασης, καθώς και η διάρκεια ύπνου. Το ερωτηματολόγιο βασίζεται στον υπολογισμό των μεταβολικών ισοδυνάμων (MET) όλων των δραστηριοτήτων της προηγούμενης εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων της δουλειάς, του ελεύθερου χρόνου και της ανάπαυσης ή του ύπνου. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να εκτιμηθεί το μέσο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας του ατόμου. Το HPAQ συμπληρωνόταν στην αρχή και στο τέλος της κάθε παρέμβασης (συνολικά 3 φορές).

5.8 ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια των 2 παρεμβάσεων, προγραμματίζονταν ενδιάμεσες συνεδρίες για όλες τις συμμετέχουσες της μελέτης. Κατά κανόνα, επισκέπτονταν τα Εξωτερικά Ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου συνολικά 4 φορές κατά τη διάρκεια της κάθε παρέμβασης αντίστοιχα (1^η, 3^η, 7^η και 9^η εβδομάδα). Σε αυτές τις συνεδρίες πραγματοποιούνταν ανθρωπομετρήσεις (σωματικό βάρος και περιφέρειες μέσης/ισχίων), εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης με ανάκληση 24ώρου και συμπληρωνόταν ένα ερωτηματολόγιο πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό, το οποίο παρατίθεται στο Παράρτημα. Πιο συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε 3 ερωτήσεις: "Πόσο πεινασμένη νιώθατε;", "Πόσο χορτασμένη νιώθατε;", "Πόσο μεγάλη ήταν η επιθυμία σας για φαγητό;" και αναφερόταν στο διάστημα από την προηγούμενη συνεδρία, μέχρι την επόμενη.

Πίνακας 2: Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ (Med Diet Score)

Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες ανά εβδομάδα)					
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και προϊόντα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	≤10	10-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Ελαιόλαδο στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

Κάτω από την κάθε ερώτηση υπήρχε μία κλίμακα από το 0 μέχρι το 10. Οι εθελόντριες της μελέτης βαθμολογούσαν την κάθε ερώτηση με τον αριθμό, που κατά τη γνώμη τους τις αντιπροσώπευε καλύτερα. Στο τέλος κάθε παρέμβασης, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των απαντήσεων για την κάθε ερώτηση. Επιπλέον, αν το σωματικό βάρος κάποιας από τις συμμετέχουσες είχε αυξηθεί ή μειωθεί αντίστοιχα, προσαρμοζόταν το ενεργειακό περιεχόμενο της δίαιτας που της είχε, αρχικά, δοθεί με σκοπό τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Τέλος, την πρώτη εβδομάδα μετά την αρχή της πρώτης παρέμβασης πραγματοποιήθηκε εκπαίδευση στα ισοδύναμα τροφίμων, έτσι ώστε οι εθελόντριες να μπορούν να αντικαθιστούν τα τρόφιμα του διαιτολογίου που τους είχε, αρχικά, δοθεί, με τρόφιμα παρόμοιας σύστασης σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια.

5.9 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

Οι αναλύσεις των βιοχημικών εξετάσεων (λιπίδια, ηπατικά ένζυμα, HbA1c) πραγματοποιήθηκαν στη Μονάδα Έρευνας της Β' Προπαιδευτικής Κλινικής του νοσοκομείου, με τη χρήση κατάλληλων βιοχημικών αναλυτών στην αρχή και στο τέλος της κάθε παρέμβασης. Οι

τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο πλάσμα για τις 5 διαφορετικές χρονικές στιγμές του OGTT προσδιορίστηκαν με χρήση κατάλληλων μεθόδων στο Εργαστήριο Βιολογίας, Βιοχημείας και Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου στην αρχή και στο τέλος της κάθε παρέμβασης.

Πιο συγκεκριμένα οι τιμές της γλυκόζης προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο GOD/PAP, με χρήση αντιδραστηρίων προσδιορισμού σακχάρου της εταιρίας BIOSIS (Βιοτεχνολογικές εφαρμογές Ε.Π.Ε., Άγιος Δημήτριος, Αθήνα). Παρουσία του ενζύμου γλυκόζο οξειδάση (GOD) η γλυκόζη οξειδώνεται και παράγει H_2O_2 . Η αντίδραση του H_2O_2 με φαινολικό παράγωγο και 4-αμινοφαιναζόνη καταλύεται από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) και παράγει έγχρωμο προϊόν. Η αύξηση της απορρόφησης στα 510 nm είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο δείγμα. Οι τιμές της ινσουλίνης προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο Elisa, με χρήση του Human Insulin Elisa kit της εταιρίας Invitrogen (Invitrogen corporation, life technologies, Frederick, USA). Η μέθοδος Elisa είναι μία ανοσοενζυμική διαδικασία με την οποία προσδιορίζεται η ενζυμική δράση του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος-ενζύμου (τύπου "sandwich"). Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός του ίδιου προσδιορισμού και ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών για την ινσουλίνη ήταν <6% και <9 % αντίστοιχα.

Χρησιμοποιώντας τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος νηστείας υπολογίστηκε ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR, με τον ακόλουθο τύπο: $HOMA-IR = \text{ινσουλίνη ορού νηστείας (}\mu\text{U/mL)} \times \text{γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/M)} / 22,5$ ¹⁸⁵ για την αρχή και το τέλος της κάθε παρέμβασης. Οι ενδιάμεσες τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της ινσουλινοευαισθησίας κατά τη διάρκεια του OGTT, με τη βοήθεια της εξίσωσης των Matsuda και DeFronzo: $[10000 / \text{τετραγωνική ρίζα των (γλυκόζη νηστείας (mg/dL)} \times \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/mL)} \times (\text{μέση τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης 2 ώρες μεταγευματικά}) \times (\text{μέση τιμή συγκέντρωσης ινσουλίνης 2 ώρες μεταγευματικά})]$ ¹⁸⁶. Μία τιμή του δείκτη μικρότερη του 3 είναι ενδεικτική της ινσουλινοαντίστασης στο μεταγευματικό στάδιο¹⁸⁷. Επιπλέον, για την κάθε συμμετέχουσα υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης (Area under the curve-AUC) για τις χρονικές στιγμές 0-30, 30-60, 60-90 και 90-120 λεπτά αντίστοιχα, καθώς και το επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα (Incremental area under the curve-iAUC). Οι παραπάνω υπολογισμοί βασίστηκαν στο τραπεζοειδές μοντέλο.¹⁸⁸

5.10 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΘΜΟΥ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Για την εκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στην παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν ανακλήσεις 24ώρου στις 4 συνεδρίες (1^η, 3^η, 7^η, 9^η εβδομάδα) στα Εξωτερικά Ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου αλλά και τηλεφωνικές κατά τη διάρκεια

των 2 παρεμβάσεων αντίστοιχα. Οι ανακλήσεις έγιναν από το διαιτολόγο και ελήφθησαν έτσι ώστε να περιλαμβάνουν καθημερινές ημέρες και ημέρες Σαββατοκύριακου. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων των τροφίμων που καταλάωναν οι συμμετέχουσες στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν οικιακά σκεύη (π.χ. φλιτζάνι του τσαγιού) και άλλα γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτο). Στη συνέχεια επιλέχθηκαν τυχαία 12 ανακλήσεις 24ώρου (6 καθημερινές και 6 μέρες Σαββατοκύριακου) από την κάθε παρέμβαση αντίστοιχα (4 από την 1^η-2^η εβδομάδα, 4 από την 5-6^η εβδομάδα και 4 από την 11^η-12^η εβδομάδα). Οι ανακλήσεις αναλύθηκαν με το πρόγραμμα Diet Analysis Plus (ESHA Research, Version 6.1, 2003). Η βάση δεδομένων του προγράμματος τροποποιήθηκε, έτσι ώστε να περιλαμβάνει τρόφιμα, που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά (για παράδειγμα γαλακτοκομικά προϊόντα, δημητριακά πρωινού και τυποποιημένοι χυμοί φρούτων) και συνταγές. Από τις 12 ανακλήσεις της κάθε παρέμβασης υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι της ενέργειας, του συνολικού ποσοστού υδατανθράκων, πρωτεϊνών, ολικού λίπους, κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών, των φυτικών ινών και του αριθμού γευμάτων/ημέρα αντίστοιχα.

5.11 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Pasw Statistics 18 για τα Windows. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο, 75^ο τεταρτημόριο), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές ή ποσοστά (%). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Για τη σύγκριση ανεξάρτητων μεταβλητών που μετρήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (αρχή και τέλος της κάθε παρέμβασης) χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Repeated Measures ANOVA). Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις που μετρήθηκαν σε μία χρονική στιγμή (αρχή ή τέλος κάθε παρέμβασης) και ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t-test του Student, ενώ για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney U-test. Για τη σύγκριση των μεταβλητών, που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, ανάμεσα στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης αντίστοιχα, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος paired t-test του Student, ενώ για όσες δεν πληρούσαν το κριτήριο της κανονικότητας, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος λ του Wilcoxon. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Τα αποτελέσματα που ακολουθούν αφορούν δείγμα 20 γυναικών με PCOS (8 φυσιολογικού βάρους και 12 υπέρβαρες/παχύσαρκες). Στον **Πίνακα 3** παρατίθενται ορισμένα περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη κατά την εισαγωγή τους σε αυτή.

Πίνακας 3: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

Μεταβλητές	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση
Ηλικία (έτη)	27,1 ± 6,7
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,1 ± 6
Περιφέρεια μέσης (cm)	87 ± 14,9
Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL)	1,7 ± 0,4
MedDietScore (0-55)	32 ± 5,2
Σκορ ερωτηματολογίου γνώσεων πάνω στο διαβήτη (0-12)	6,7 ± 2,4
Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη	
Ναι	47,4% (N=9)
Έτη σπουδών (έτη)	15,2 ± 3,1
Ατομικό εισόδημα την τελευταία τριετία	
<12000 €	73,7% (N=14)
12000-18000 €	21,1% (N=4)
18000-25000 €	5,3% (N=1)

6.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΔΙΑΙΤΩΝ

Στον πίνακα, που ακολουθεί (**Πίνακας 4**) παρουσιάζονται τα διατροφικά χαρακτηριστικά των δύο διαιτών που δόθηκαν στις συμμετέχουσες, όπως αυτά προέκυψαν από την ανάλυση των ανακλήσεων 24ώρου. Παρατηρούμε ότι οι δύο δίαιτες διαφέρουν μόνο ως προς τον αριθμό γευμάτων ανά ημέρα, ενώ δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη συνολική ενέργεια ανά ημέρα, στα ποσοστά μακροθρεπτικών συστατικών και στο σύνολο των διαιτητικών ινών. Επιπλέον, ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στις 2 δίαιτες του ερευνητικού πρωτοκόλλου κρίνεται ικανοποιητικός, καθώς παρατηρούνται πολύ μικρές αποκλίσεις από τη διαιτητική εντολή που δόθηκε στις συμμετέχουσες στην αρχή της κάθε παρέμβασης αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Διατροφικά χαρακτηριστικά των δύο διαιτών.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20	6 γεύματα N=20	P
Ενέργεια (kcal)	1878,6 ± 405,6	2031,9 ± 317,6	0,266
Υδατάνθρακες (%)	40,9 ± 3,6	40,8 ± 4,3	0,936
Πρωτεΐνες (%)	23 ± 2,6	21,7 ± 2,3	0,153
Λίπη (%)	36,1 ± 3,1	37,3 ± 4,8	0,397
Κορεσμένα λίπη (%)	11,7 ± 1,1	17,3 ± 20	0,313
Μονοακόρεστα λίπη (%)	16,2 ± 2,4	17,2 ± 2,1	0,272
Πολυακόρεστα λίπη (%)	3,6 ± 0,6	4,1 ± 1,1	0,200
Διαιτητικές ίνες (g/ημέρα)	16,4 ± 5,2	18,2 ± 6,7	0,421
Αριθμός γευμάτων	3 ± 0,1	5,7 ± 0,4	<0,001

6.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ

Στους **Πίνακες 5-9**, που ακολουθούν, συγκρίνονται μεταξύ τους τα αποτελέσματα των δύο παρεμβάσεων όσον αφορά δείκτες πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, δεδομένα για την ημερήσια ενεργειακή δαπάνη, καθώς και βιοχημικές παραμέτρους.

Πίνακας 5: Δείκτες πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Πείνα*		3,9 ± 2,2		2,2 ± 1,6	0,009
Κορεσμός*		7,6 ± 1,4		8,4 ± 1,3	0,062
Επιθυμία για φαγητό*		4 ± 2,7		2,9 ± 2,1	0,140

*Χρήση κλίμακας βαθμολόγησης από το 0 έως το 10, με το 0 να αντιπροσωπεύει το καθόλου και το 10 το πολύ.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις ως προς το δείκτη πείνας, ο οποίος βρέθηκε χαμηλότερος στη δίαιτα με τα 6 γεύματα σε σχέση με τη δίαιτα με τα 3 γεύματα. Τέλος, οι δείκτες κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό παρουσιάζουν μία τάση να είναι χαμηλότεροι στη δίαιτα με τα 6 γεύματα.

Πίνακας 6: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και επίπεδο σωματικής δραστηριότητας στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
ΔΜΣ (kg/m ²)	28 ± 6,1	27,7 ± 6,1	27,9 ± 6,3	27,7 ± 6,1	0,992
Περιφέρεια μέσης (cm)	85,3 ± 13,6	84,4 ± 13,7	85,4 ± 14,6	82,8 ± 13,5	0,864
Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL)	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,114

Παρατηρούμε ότι ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL) δε μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια των δύο παρεμβάσεων αντίστοιχα. Επιπλέον, δεν

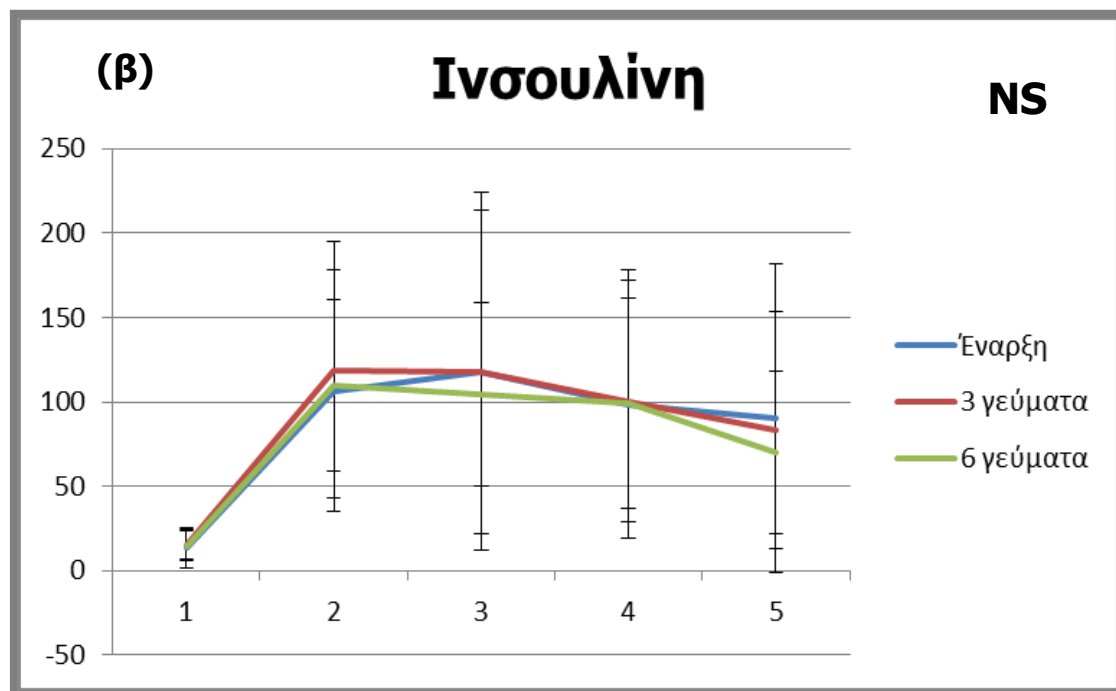
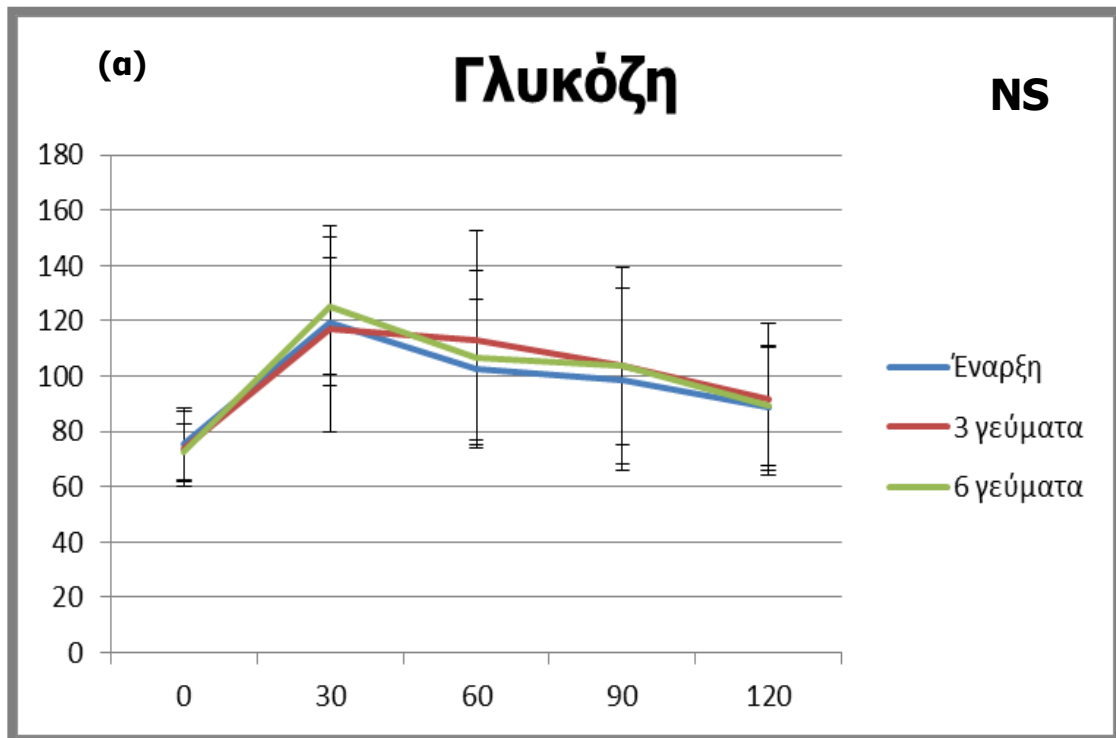
βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις όσον αφορά στις μεταβλητές αυτές.

Πίνακας 7: HbA1c και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HbA1c (%)	5,3 ± 0,4	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3	0,637
Γλυκόζη (mg/dL) - Έναρξη	76,1 ± 13,8	73,7 ± 13,4	73,1 ± 11,7	72,4 ± 10,6	0,516
Γλυκόζη (mg/dL) - 30 λεπτά	117,1 ± 22,9	118,7 ± 39,7	123,7 ± 31,3	125,3 ± 25	0,440
Γλυκόζη (mg/dL) - 60 λεπτά	103,1 ± 18	113,1 ± 39,4	106,7 ± 40,6	106,7 ± 31,5	0,861
Γλυκόζη (mg/dL) - 90 λεπτά	102,2 ± 34,9	108,6 ± 28,8	95 ± 27,9	104 ± 35,6	0,496
Γλυκόζη (mg/dL) - 120 λεπτά	88,8 ± 19,2	91,6 ± 27,5	87,5 ± 23	89,1 ± 21,5	0,713
Ινσουλίνη (μIU/mL)- Έναρξη	15,9 ± 11,9	15,5 ± 8,9	13,3 ± 9,4	14,5 ± 8,9	0,531
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 30 λεπτά	113,2 ± 70,2	112,8 ± 73,6	120,2 ± 76,8	110 ± 50,8	0,922
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 60 λεπτά	128,7 ± 103,3	117,6 ± 96	108,7 ± 95	104,5 ± 54,5	0,519
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 90 λεπτά	107,5 ± 75,5	106,9 ± 73,2	91,6 ± 74,8	98,9 ± 62,4	0,588
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 120 λεπτά	93,2 ± 96,4	83,6 ± 70,3	76,1 ± 72,7	70 ± 48,1	0,460

Παρατηρούμε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και οι τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις.

Στα γραφήματα, που ακολουθούν, απεικονίζονται γραφικά τα αποτελέσματα για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα).



Γράφημα 1: Απεικόνιση των 3 καμπύλων (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα) για το συνολικό δείγμα: (α) Γλυκόζη, (β) Ινσουλίνη.

NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 καμπύλες.

Πίνακας 8: Δείκτες HOMA-IR και Matsuda στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HOMA-IR	3,1 ± 2,6	2,8 ± 1,7	2,4 ± 1,7	2,6 ± 1,7	0,491
Matsuda Index	4,3 ± 2,9	4 ± 2,1	4,8 ± 2,3	4,5 ± 2,9	0,507

Οι δείκτες HOMA-IR και Matsuda δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις.

Πίνακας 9: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
AUC_Γλυκόζη (0-30 λεπτά)	2867 ± 510	2909 ± 677	2952 ± 530	2965 ± 461	0,656
AUC_Γλυκόζη (30-60 λεπτά)	3268 ± 436	3556 ± 1083	3456 ± 1041	3480 ± 693	0,807
AUC_Γλυκόζη (60-90 λεπτά)	3031 ± 676	3396 ± 963	3026 ± 991	3160 ± 939	0,626
AUC_Γλυκόζη (90-120 λεπτά)	2834 ± 663	3048 ± 705	2738 ± 668	2896 ± 751	0,478
AUC_Ινσουλίνη (0-30 λεπτά)	1951 ± 1191	1937 ± 1200	2002 ± 1246	1868 ± 841	0,981
AUC_Ινσουλίνη (30-60 λεπτά)	3042 ± 2058	3492 ± 2465	3434 ± 2479	3217 ± 1467	0,856
AUC_Ινσουλίνη (60-90 λεπτά)	3323 ± 2129	3422 ± 2562	3005 ± 2504	3050 ± 1681	0,621
AUC_Ινσουλίνη (90-120 λεπτά)	2794 ± 2395	2916 ± 2129	2516 ± 2180	2532 ± 1573	0,509
iAUC_Γλυκόζη	1655 ± 1030	2190 ± 1549	1810 ± 1634	2033 ± 1469	0,997
iAUC_Ινσουλίνη	5533 ± 3660	5450 ± 4176	5155 ± 4143	4878 ± 2525	0,743

Παρατηρούμε ότι οι τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης και της ινσουλίνης αντίστοιχα, καθώς και του επιμέρους εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις.

Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκαν οι παραπάνω αναλύσεις ξεχωριστά στις γυναίκες φυσιολογικού βάρους (n=8) και στις υπέρβαρες/παχύσαρκες (n=12). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους **Πίνακες 10-13**.

Πίνακας 10: Δείκτες πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό.

Μεταβλητές	Φυσιολογικού σωματικού βάρους N=8			Υπέρβαρες/παχύσαρκες N=12		
	3 γεύματα	6 γεύματα	P	3 γεύματα	6 γεύματα	P
Πείνα*	3,8 ± 2,2	2,1 ± 1,9	0,112	3,9 ± 2,3	2,2 ± 1,5	0,053
Κορεσμός*	7,5 ± 1,6	8,7 ± 1,2	0,122	7,7 ± 1,3	8,3 ± 1,4	0,290
Επιθυμία για φαγητό*	4,1 ± 2,9	2,6 ± 2,4	0,254	4 ± 2,7	3,1 ± 2	0,377

*Χρήση κλίμακας βαθμολόγησης από το 0 έως το 10, με το 0 να αντιπροσωπεύει το καθόλου και το 10 το πολύ.

Παρατηρούμε ότι ο δείκτης πείνας παρουσιάζει μία τάση να είναι χαμηλότερος στη διαίτα με τα 6 γεύματα για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους και για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες. Ο δείκτης κορεσμού παρουσιάζει μία τάση να είναι υψηλότερος στη διαίτα με τα 6 γεύματα μόνο στις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους. Ο δείκτης επιθυμίας για φαγητό δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις σε καμία από τις 2 υποομάδες του δείγματος.

Πίνακας 11α: HbA1c και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=8		6 γεύματα N=8		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HbA1c (%)	5,4 ± 0,6	5,2 ± 0,4	5 ± 0,4*	5,4 ± 0,3*	0,783
Γλυκόζη (mg/dL) - Έναρξη	72,7 ± 11,4	74,4 ± 15,3	74 ± 15,6	70 ± 10,5	0,787
Γλυκόζη (mg/dL) - 30 λεπτά	110,8 ± 18,2	121,6 ± 44,2	126,7 ± 33,7	117,1 ± 26	0,156
Γλυκόζη (mg/dL) - 60 λεπτά	100,4 ± 18	109,6 ± 37,1	104,1 ± 42,4	98,5 ± 33,7	0,759
Γλυκόζη (mg/dL) - 90 λεπτά	96,3 ± 39	103,4 ± 17,2	88,2 ± 26,8	97,4 ± 37,3	0,569
Γλυκόζη (mg/dL) - 120 λεπτά	90,5 ± 19,4	95,4 ± 29,9	88,9 ± 30,6	85,8 ± 15	0,597
Ινσουλίνη (μIU/mL)- Έναρξη	13,9 ± 10,5	11,9 ± 6	10,3 ± 7,1	11,5 ± 6,2	0,554
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 30 λεπτά	105,1 ± 31,8	88 ± 49,2	95,7 ± 36,9	102,5 ± 32,2	0,889
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 60 λεπτά	99,8 ± 50,5	86,8 ± 64,6	82,3 ± 62,3	98,6 ± 39,8	0,905
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 90 λεπτά	98,4 ± 48,3	104,4 ± 67,8	69,3 ± 62,9	78,8 ± 32	0,327
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 120 λεπτά	75,1 ± 64,5	77,3 ± 59,7	65,8 ± 64,5	69,8 ± 32,3	0,757

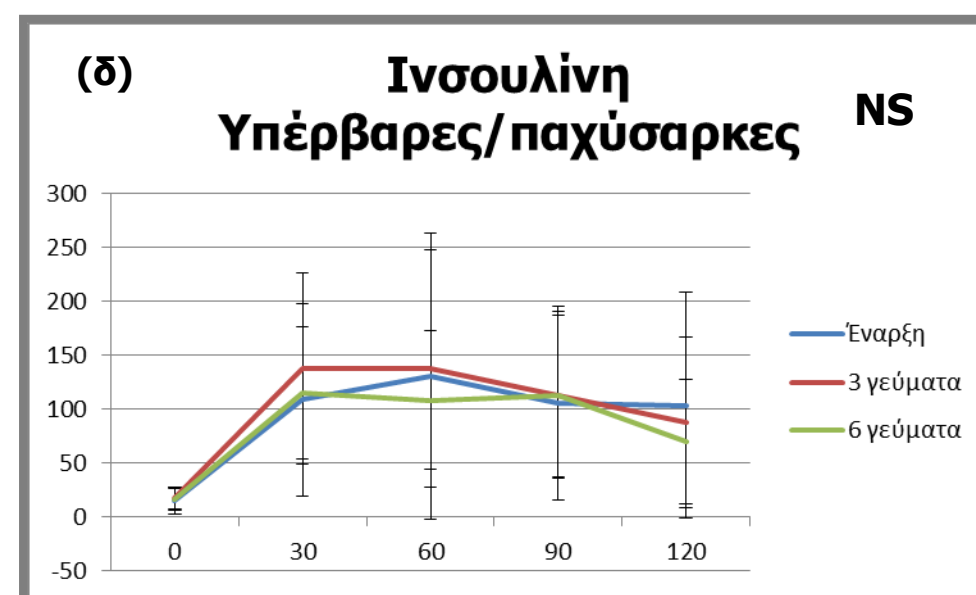
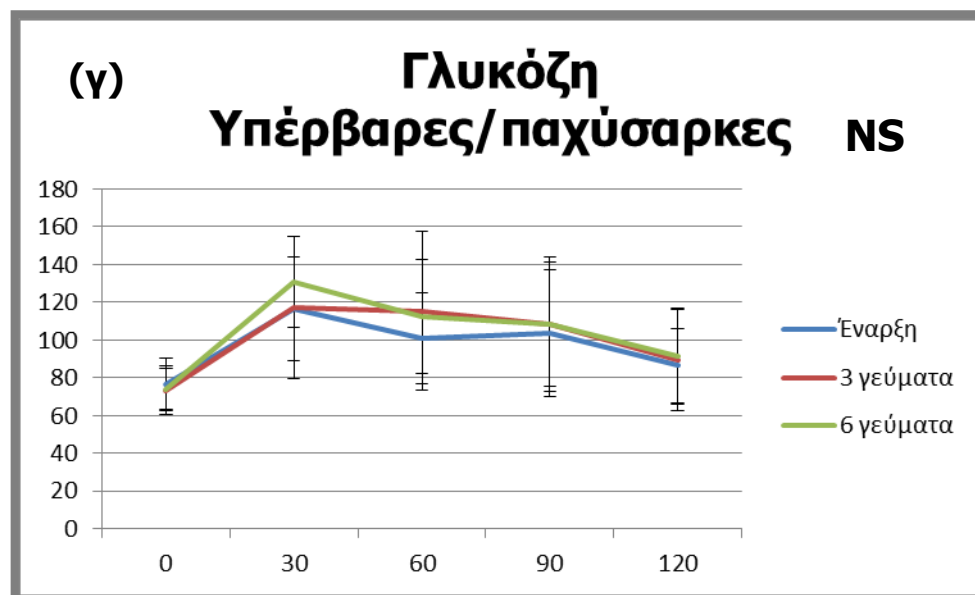
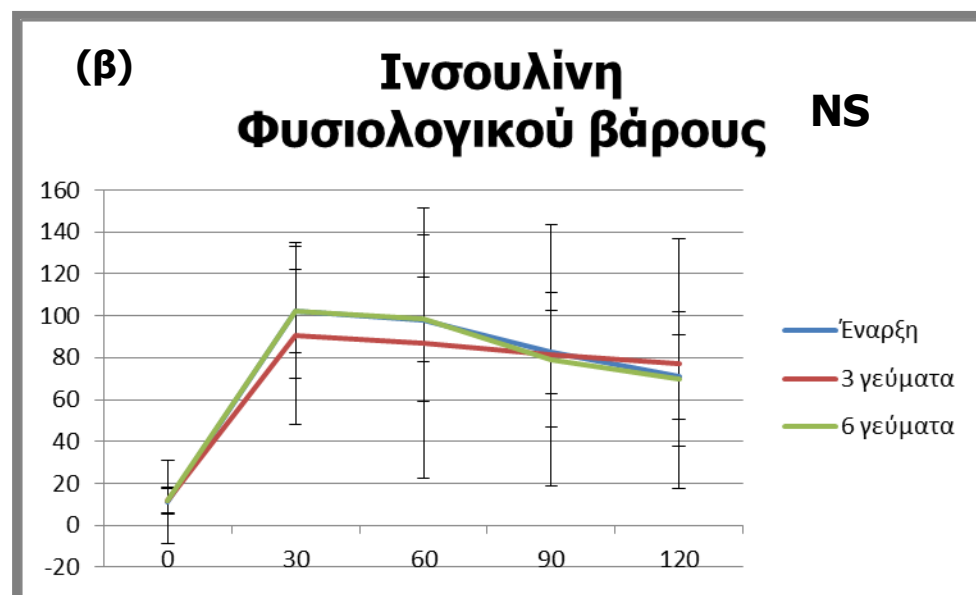
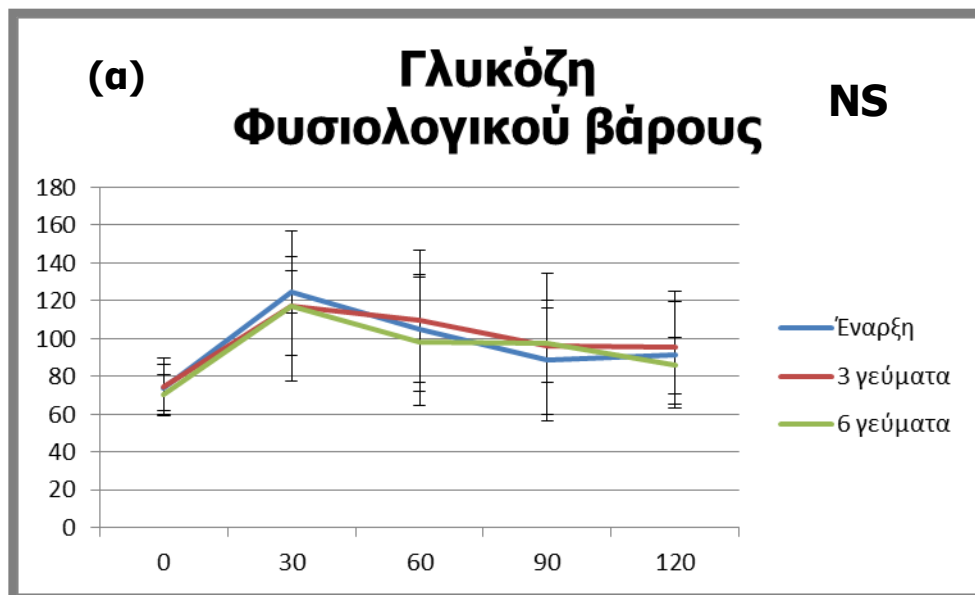
***P<0,01**

Πίνακας 11β: HbA1c και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=12		6 γεύματα N=12		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HbA1c (%)	5,2 ± 0,4	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,4	0,717
Γλυκόζη (mg/dL) - Έναρξη	78,3 ± 15,3	73,3 ± 12,8	72,5 ± 8,8	73,9 ± 10,8	0,556
Γλυκόζη (mg/dL) - 30 λεπτά	120,6 ± 25,2	117,1 ± 39,3	121,8 ± 30,9	130,8 ± 23,8	0,461
Γλυκόζη (mg/dL) - 60 λεπτά	104,9 ± 18,5	115,4 ± 42,2	108,4 ± 41,2	112,2 ± 30,2	0,987
Γλυκόζη (mg/dL) - 90 λεπτά	104,9 ± 34,6	110,9 ± 33,3	99,6 ± 28,9	108,3 ± 35,4	0,739
Γλυκόζη (mg/dL) - 120 λεπτά	87,7 ± 19,9	89,2 ± 26,8	86,5 ± 17,8	91,3 ± 25,3	0,938
Ινσουλίνη (μIU/mL)- Έναρξη	17,3 ± 13	17,9 ± 10	15,2 ± 10,6	16,5 ± 10	0,691
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 30 λεπτά	117,6 ± 85,6	126,3 ± 82,9	136,6 ± 92,7	115,1 ± 61,1	0,907
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 60 λεπτά	148 ± 125,7	138,2 ± 110	126,3 ± 110,7	108,4 ± 63,8	0,515
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 90 λεπτά	112,6 ± 86,7	108 ± 78,7	106,5 ± 80,9	112,2 ± 74,7	0,977
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 120 λεπτά	105,3 ± 105,3	87,8 ± 78,8	83 ± 79,6	70,1 ± 57,8	0,512

Παρατηρούμε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και οι τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους και για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες του δείγματος. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μία τάση η τιμή της γλυκόζης 30 λεπτά από τη λήψη 75 γραμμαρίων γλυκόζης στο OGTT να είναι χαμηλότερη μετά την παρέμβαση με τα 6 γεύματα στις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους. Επιπλέον, στο τέλος της παρέμβασης με τα 6 γεύματα παρατηρήθηκε αύξηση της HbA1c σε σχέση με την αρχή της παρέμβασης για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Στα γραφήματα, που ακολουθούν, απεικονίζονται γραφικά τα αποτελέσματα για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα) ξεχωριστά για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους και για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες.



Γράφημα 2: Απεικόνιση των 3 καρπύλων (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα): 1. Για τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους: (α) Γλυκόζη, (β) Ινσουλίνη 2. Για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες: (γ) Γλυκόζη, (δ) Ινσουλίνη.

NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 καρπύλες.

Πίνακας 12α: Δείκτες HOMA-IR και Matsuda στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=8		6 γεύματα N=8		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HOMA-IR	2,4 ± 1,5	2,1 ± 0,97	1,9 ± 1,2	2 ± 1,1	0,552
Matsuda Index	4,7 ± 2,3	4,9 ± 2,4	5,9 ± 2,7	5 ± 2,5	0,536

Πίνακας 12β: Δείκτες HOMA-IR και Matsuda στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=12		6 γεύματα N=12		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HOMA-IR	3,5 ± 3,2	3,2 ± 1,9	2,7 ± 2	3,1 ± 1,9	0,606
Matsuda Index	4 ± 3,3	4,9 ± 2,4	4,1 ± 1,9	4,1 ± 3,2	0,718

Οι δείκτες HOMA-IR και Matsuda δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις, τόσο για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους (**Πίνακας 12α**), όσο για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες (**Πίνακας 12β**).

Πίνακας 13α: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=8		6 γεύματα N=8		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
AUC_Γλυκόζη (0-30 λεπτά)	2683 ± 248	2990 ± 742	3010 ± 575	2809 ± 483	0,777
AUC_Γλυκόζη (30-60 λεπτά)	3065 ± 337	3630 ± 962	3462 ± 1091	3233 ± 843	1,000
AUC_Γλυκόζη (60-90 λεπτά)	2784 ± 557	3335 ± 573	2884 ± 990	2939 ± 924	0,686
AUC_Γλυκόζη (90-120 λεπτά)	2710 ± 675	3138 ± 553	2657 ± 835	2747 ± 705	0,463
AUC_Ινσουλίνη (0-30 λεπτά)	1801 ± 624	1510 ± 833	1590 ± 644	1709 ± 545	0,986
AUC_Ινσουλίνη (30-60 λεπτά)	3134 ± 1311	2848 ± 1693	2669 ± 1407	3015 ± 1027	0,820
AUC_Ινσουλίνη (60-90 λεπτά)	2995 ± 1681	3099 ± 2137	2273 ± 1869	2660 ± 983	0,486
AUC_Ινσουλίνη (90-120 λεπτά)	2818 ± 1834	3082 ± 1840	2026 ± 1898	2229 ± 930	0,342
iAUC_Γλυκόζη	1700 ± 997	2415 ± 1419	1679 ± 1931	1768 ± 1367	0,597
iAUC_Ινσουλίνη	4919 ± 2503	5157 ± 3297	4075 ± 2920	4554 ± 1532	0,582

Πίνακας 13β: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες.

	3 γεύματα N=12		6 γεύματα N=12		
Μεταβλητές	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	P
AUC_Γλυκόζη (0-30 λεπτά)	2968 ± 595	2865 ± 671	2913 ± 520	3069 ± 434	0,723
AUC_Γλυκόζη (30-60 λεπτά)	3379 ± 457	3516 ± 1187	3453 ± 1055	3645 ± 551	0,733
AUC_Γλυκόζη (60-90 λεπτά)	3143 ± 719	3423 ± 1121	3121 ± 1024	3308 ± 959	0,837
AUC_Γλυκόζη (90-120 λεπτά)	2891 ± 682	3007 ± 786	2792 ± 565	2995 ± 795	0,806
AUC_Ινσουλίνη (0-30 λεπτά)	2033 ± 1433	2170 ± 1337	2277 ± 1488	1974 ± 1001	0,964
AUC_Ινσουλίνη (30-60 λεπτά)	3548 ± 2419	3843 ± 2811	3944 ± 2940	3352 ± 1731	0,962
AUC_Ινσουλίνη (60-90 λεπτά)	3473 ± 2365	3568 ± 2818	3492 ± 2821	3310 ± 2021	0,905
AUC_Ινσουλίνη (90-120 λεπτά)	3045 ± 2690	2841 ± 2329	2843 ± 2372	2735 ± 1900	0,864
iAUC_Γλυκόζη	1634 ± 1093	2088 ± 1661	1898 ± 1490	2209 ± 1567	0,688
iAUC_Ινσουλίνη	5521 ± 4179	5583 ± 4664	5874 ± 4776	5094 ± 3065	0,968

Παρατηρούμε ότι οι τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης και της ινσουλίνης αντίστοιχα, καθώς και του επιμέρους εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις, τόσο για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους (**Πίνακας 13α**), όσο για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες (**Πίνακας 13β**) αντίστοιχα.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν οι παραπάνω αναλύσεις ξεχωριστά στις γυναίκες, που στο πρώτο OGTT (έναρξη της μελέτης) εμφάνισαν υπερινσουλιναιμία (n=11) και σε εκείνες που δεν εμφάνισαν υπερινσουλιναιμία (n=9) αντίστοιχα. Με δεδομένο ότι δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της υπερινσουλιναιμίας έγινε η εξής παραδοχή: ως υπερινσουλιναιμία χαρακτηρίστηκε κάθε τιμή ινσουλίνης πλάσματος >100 μIU/mL σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή του OGTT. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους **Πίνακες 14-17**.

Πίνακας 14: Δείκτες πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό.

Μεταβλητές	Υπερινσουλιναιμία (N=11)			Χωρίς υπερινσουλιναιμία (N=9)		
	3 γεύματα	6 γεύματα	P	3 γεύματα	6 γεύματα	P
Πείνα*	3,8 ± 2	2,3 ± 1	0,031	4 ± 2,7	2,1 ± 2,2	0,134
Κορεσμός*	7,3 ± 1,5	8,3 ± 1	0,095	8 ± 1	8,6 ± 1,6	0,393
Επιθυμία για φαγητό*	3,9 ± 2,5	3,2 ± 1,9	0,425	4,2 ± 3,1	2,5 ± 2,4	0,237

*Χρήση κλίμακας βαθμολόγησης από το 0 έως το 10, με το 0 να αντιπροσωπεύει το καθόλου και το 10 το πολύ.

Παρατηρούμε ότι ο δείκτης πείνας διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο διαιτών και φαίνεται να είναι χαμηλότερος στη δίαιτα με τα 6 γεύματα, ενώ ο δείκτης κορεσμού παρουσιάζει μία τάση να είναι υψηλότερος στη δίαιτα με τα 6 γεύματα για τις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία. Ο δείκτης επιθυμίας για φαγητό δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις. Όσον αφορά στις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία, ο δείκτης πείνας παρουσιάζει μία τάση να είναι χαμηλότερος στη δίαιτα με τα 6 γεύματα, ενώ οι δείκτες κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις.

Πίνακας 15α: HbA1c και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες με υπερινσουλιναμία.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=11		6 γεύματα N=11		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HbA1c (%)	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,4	5,4 ± 0,3	0,415
Γλυκόζη (mg/dL) - Έναρξη	79,9 ± 17,3	76 ± 16,6	73,7 ± 14,3	76,3 ± 10,1	0,578
Γλυκόζη (mg/dL) - 30 λεπτά	127,6 ± 26,3	134,4 ± 45	135,9 ± 34,5	140,4 ± 22,1	0,568
Γλυκόζη (mg/dL) - 60 λεπτά	102,9 ± 16,5	127,1 ± 41,3	117,8 ± 43,9	114,5 ± 38,2	0,918
Γλυκόζη (mg/dL) - 90 λεπτά	107,5 ± 36,8	115,8 ± 34,6	101,3 ± 28,9	112,7 ± 36,5	0,727
Γλυκόζη (mg/dL) - 120 λεπτά	85 ± 19,9	95,2 ± 28,1	89,4 ± 23,1	85,2 ± 24,9	0,711
Ινσουλίνη (μIU/mL)- Έναρξη	21,2 ± 13,1	18,2 ± 10,7	17 ± 11,2	17,7 ± 9,8	0,618
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 30 λεπτά	147,5 ± 78,6	145,2 ± 87,7	161,9 ± 81,2	137,9 ± 46,8	0,911
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 60 λεπτά	178,3 ± 115,5	164,9 ± 104,7	152,5 ± 109,3	129,5 ± 56,3	0,420
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 90 λεπτά	149,7 ± 84,6	143,2 ± 86,5	128,2 ± 83	125,3 ± 70,7	0,564
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 120 λεπτά	132,6 ± 105,3	107,5 ± 84,7	105,4 ± 86	78,3 ± 61,1	0,399

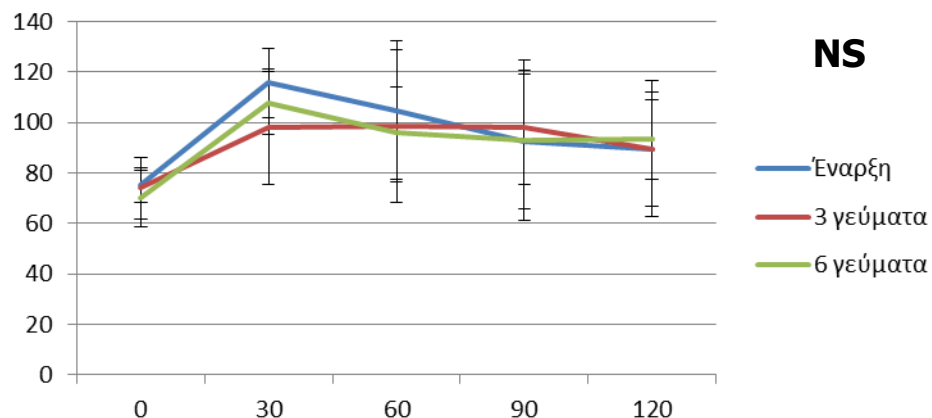
Πίνακας 15β: HbA1c και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=9		6 γεύματα N=9		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HbA1c (%)	5,2 ± 0,5	5,4 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,3 ± 0,4	1,000
Γλυκόζη (mg/dL) - Έναρξη	71,4 ± 5,9	70,9 ± 8,2	72,3 ± 8,1	67,6 ± 9,5	0,716
Γλυκόζη (mg/dL) - 30 λεπτά	105,3 ± 10,4	101 ± 25	108,8 ± 19,4	106,8 ± 13,2	0,374
Γλυκόζη (mg/dL) - 60 λεπτά	103,3 ± 20,7	96 ± 30,8	93,2 ± 33,8	97,2 ± 18,7	0,640
Γλυκόζη (mg/dL) - 90 λεπτά	96,9 ± 34,5	101,4 ± 21,6	87,4 ± 26,2	93,3 ± 33,5	0,404
Γλυκόζη (mg/dL) - 120 λεπτά	93,5 ± 18,5	87,3 ± 27,6	85,1 ± 24	93,8 ± 16,5	0,908
Ινσουλίνη (μIU/mL)- Έναρξη	9,5 ± 6	12,2 ± 5,1	8,6 ± 3,1	10,6 ± 6	0,498
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 30 λεπτά	74,7 ± 31,7	76,4 ± 26,8	69,3 ± 21,8	76 ± 31,9	0,799
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 60 λεπτά	68,2 ± 34,6	59,8 ± 36,5	55,1 ± 24,8	73,8 ± 34	0,966
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 90 λεπτά	65,3 ± 31,3	70,5 ± 31,2	46,8 ± 23,8	66,6 ± 29,4	0,296
Ινσουλίνη (μIU/mL)- 120 λεπτά	45,1 ± 28,4	54,3 ± 31,8	40,4 ± 26,1	59,7 ± 24,8	0,974

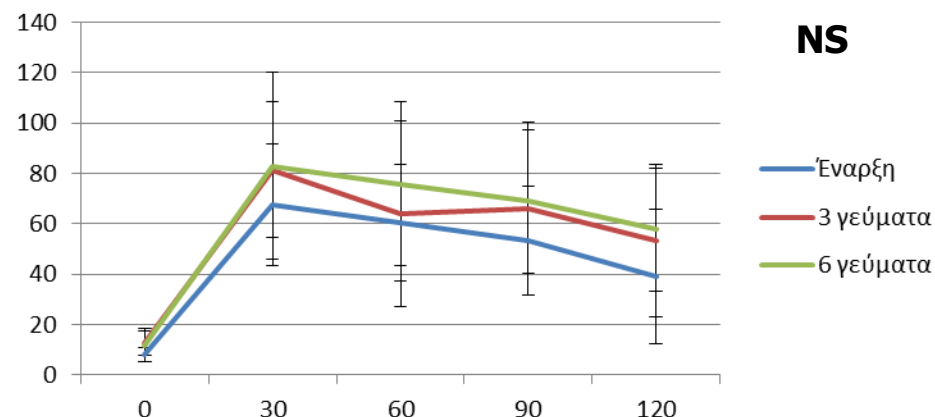
Παρατηρούμε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και οι τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις, τόσο για τις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία (**Πίνακας 15α**), όσο και για τις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία (**Πίνακας 15β**).

Στα γραφήματα, που ακολουθούν, απεικονίζονται γραφικά τα αποτελέσματα για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα) ξεχωριστά για τις γυναίκες με και χωρίς υπερινσουλιναιμία αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης.

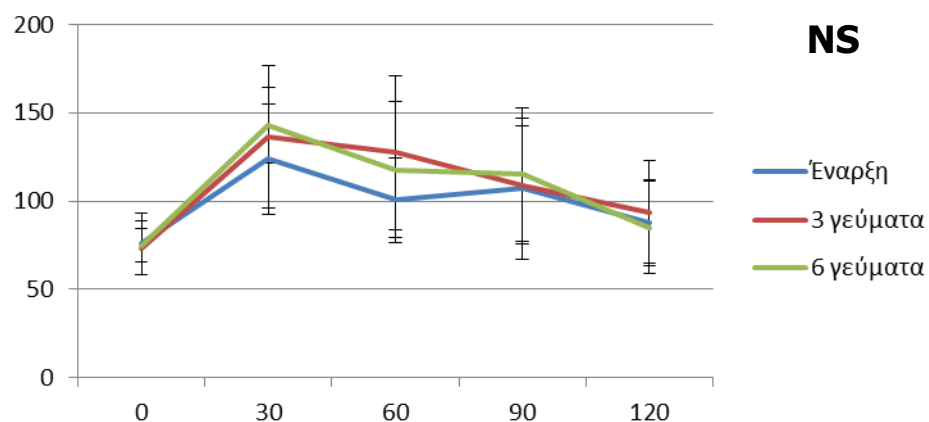
**(α) Γλυκόζη-
Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία**



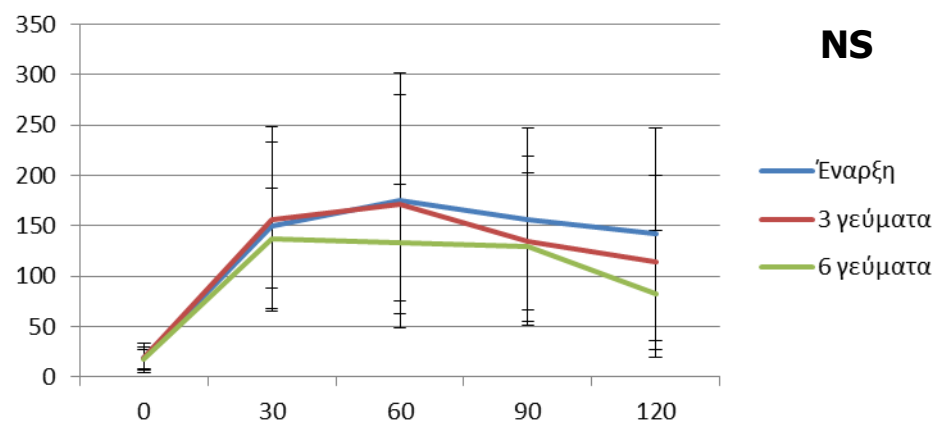
**(β) Ινσουλίνη-
Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία**



**(γ) Γλυκόζη-
Γυναίκες με υπερινσουλιναιμία**



**(δ) Ινσουλίνη-
Γυναίκες με υπερινσουλιναιμία**



Γράφημα 3: Απεικόνιση των 3 καμπύλων (έναρξη της μελέτης, μετά τα 3 γεύματα, μετά τα 6 γεύματα): 1. Για τις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναιμία: (α) Γλυκόζη, (β) Ινσουλίνη 2. Για τις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία: (γ) Γλυκόζη, (δ) Ινσουλίνη.
NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 καμπύλες.

Πίνακας 16α: Δείκτες HOMA-IR και Matsuda στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Γυναίκες με υπερινσουλιναμία.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=11		6 γεύματα N=11		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HOMA-IR	4,2 ± 3	3,3 ± 1,9	3,1 ± 2,1	3,3 ± 1,8	0,569
Matsuda Index	2,6 ± 1	3 ± 1,4	3,3 ± 1,7	3,1 ± 1,7	0,421

Πίνακας 16β: Δείκτες HOMA-IR και Matsuda στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναμία.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=9		6 γεύματα N=9		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
HOMA-IR	1,7 ± 1	2,2 ± 1,2	1,6 ± 0,6	1,8 ± 1,1	0,493
Matsuda Index	6,4 ± 3,1	5,3 ± 2,2	6,6 ± 1,6	6,1 ± 3,3	0,589

Οι δείκτες HOMA-IR και Matsuda δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις (**Πίνακας 16α**), (**Πίνακας 16β**).

Πίνακας 17α: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες με υπερινσουλιναίμια.

	3 γεύματα N=11		6 γεύματα N=11		
Μεταβλητές	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	P
AUC_Γλυκόζη (0-30 λεπτά)	3073 ± 616	3185 ± 741	3144 ± 590	3250 ± 370	0,767
AUC_Γλυκόζη (30-60 λεπτά)	3443 ± 452	4001 ± 1267	3806 ± 1150	3824 ± 721	0,782
AUC_Γλυκόζη (60-90 λεπτά)	3117 ± 756	3731 ± 1141	3286 ± 1038	3408 ± 1098	0,839
AUC_Γλυκόζη (90-120 λεπτά)	2832 ± 766	3209 ± 764	2861 ± 617	2969 ± 886	0,695
AUC_Ινσουλίνη (0-30 λεπτά)	2562 ± 1297	2472 ± 1431	2684 ± 1317	2334 ± 759	0,988
AUC_Ινσουλίνη (30-60 λεπτά)	4517 ± 2161	4713 ± 2862	4716 ± 2730	4012 ± 1377	0,798
AUC_Ινσουλίνη (60-90 λεπτά)	4638 ± 2186	4813 ± 2957	4212 ± 2819	3822 ± 1801	0,504
AUC_Ινσουλίνη (90-120 λεπτά)	4245 ± 2802	3883 ± 2658	3505 ± 2495	3054 ± 1881	0,448
iAUC_Γλυκόζη	1628 ± 1313	2772 ± 1893	2245 ± 1698	2215 ± 1871	0,960
iAUC_Ινσουλίνη	7389 ± 4125	7589 ± 5047	7198 ± 4619	6003 ± 2773	0,619

Πίνακας 17β: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναίμια.

	3 γεύματα N=9		6 γεύματα N=9		
Μεταβλητές	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	P
AUC_Γλυκόζη (0-30 λεπτά)	2636 ± 213	2599 ± 459	2716 ± 343	2617 ± 291	0,663
AUC_Γλυκόζη (30-60 λεπτά)	3071 ± 342	3056 ± 555	3030 ± 740	3061 ± 361	0,925
AUC_Γλυκόζη (60-90 λεπτά)	2945 ± 625	3061 ± 653	2709 ± 883	2858 ± 631	0,438
AUC_Γλυκόζη (90-120 λεπτά)	2836 ± 596	2887 ± 651	2587 ± 734	2807 ± 586	0,472
AUC_Ινσουλίνη (0-30 λεπτά)	1264 ± 547	1335 ± 413	1169 ± 320	1299 ± 546	0,724
AUC_Ινσουλίνη (30-60 λεπτά)	2148 ± 974	2119 ± 671	1867 ± 505	2247 ± 902	0,796
AUC_Ινσουλίνη (60-90 λεπτά)	2008 ± 992	2030 ± 944	1529 ± 709	2106 ± 915	0,528
AUC_Ινσουλίνη (90-120 λεπτά)	1703 ± 861	1949 ± 717	1308 ± 720	1894 ± 786	0,457
iAUC_Γλυκόζη	1682 ± 741	1609 ± 888	1279 ± 1470	1809 ± 806	0,785
iAUC_Ινσουλίνη	3276 ± 1423	3310 ± 1199	2657 ± 1157	3504 ± 1291	0,646

Παρατηρούμε ότι οι τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης και της ινσουλίνης αντίστοιχα, καθώς και του επιμέρους εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα, δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά, ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις, τόσο για τις γυναίκες με υπερινσουλιναίμια (**Πίνακας 17α**), όσο για τις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναίμια (**Πίνακας 17β**).

Στους **Πίνακες 18-20**, που ακολουθούν, συγκρίνονται μεταξύ τους τα αποτελέσματα των δύο παρεμβάσεων όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ σε ολόκληρο το δείγμα (**Πίνακας 18**), ξεχωριστά στις γυναίκες φυσιολογικού βάρους και στις υπέρβαρες/παχύσαρκες (**Πίνακες 19α και 19β**) και στις γυναίκες με υπερινσουλιναμία και χωρίς υπερινσουλιναμία (**Πίνακες 20α και 20β**) αντίστοιχα.

Πίνακας 18: Λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Όλο το δείγμα.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=20		6 γεύματα N=20		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	182,1 ± 35,7	172,4 ± 29,1	171,8 ± 25,6	173,1 ± 36,2	0,639
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	110,7 ± 29,5	107,1 ± 24,5	103,4 ± 19,5	103,9 ± 31,3	0,540
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	57,6 ± 14,1	54,8 ± 13,6	54,8 ± 16,8	53,6 ± 13,4	0,677
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	70,5 ± 27,8	69,9 ± 24,4	71,4 ± 28,3	71,5 ± 27,6	0,872

Παρατηρούμε ότι οι τιμές της ολικής, της LDL και της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις.

Πίνακας 19α: Λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=8		6 γεύματα N=8		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	191,1 ± 39,9	180,1 ± 25,2	180,3 ± 24,6	181,9 ± 34,6	0,766
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	111,1 ± 35	103 ± 21	104,6 ± 17,6	110,1 ± 33,2	0,981
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	66,7 ± 11,3	64,4 ± 11,3	65,3 ± 18,2	59,8 ± 12,7	0,654
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	66,1 ± 26,8	63,3 ± 24,5	56,1 ± 14,6	63,9 ± 21,5	0,643

Πίνακας 19β: Λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=12		6 γεύματα N=12		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	175,8 ± 33,1	167,1 ± 31,7	165,7 ± 25,8	166,7 ± 37,7	0,707
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	110,4 ± 27,2	109,9 ± 27,4	102,3 ± 22,1	98,4 ± 30,4	0,415
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	50,6 ± 12,2	47,3 ± 10,4	45,5 ± 8,3	48 ± 12	0,660
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	73,5 ± 29,5	74,5 ± 24,5	82,6 ± 31,2	77,1 ± 31,1	0,619

Παρατηρούμε ότι οι τιμές της ολικής, της LDL και της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις, τόσο για τις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους (**Πίνακας 19α**), όσο για τις υπέρβαρες/παχύσαρκες (**Πίνακας 19β**).

Πίνακας 20α: Λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης-Γυναίκες με υπερίσουλιναιμία.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=11		6 γεύματα N=11		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	174 ± 37,4	168,4 ± 29,1	166 ± 27	164,8 ± 36,5	0,684
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	106 ± 33	109,1 ± 27,1	99,3 ± 22,2	96,2 ± 30,7	0,432
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	52,9 ± 13,1	49,7 ± 14,5	50,3 ± 15,3	49,3 ± 11,2	0,812
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	75,6 ± 29,8	68 ± 25,6	77,1 ± 35,4	81,7 ± 31,2	0,545

Πίνακας 20β: Λιπιδαιμικό προφίλ στην έναρξη και στο τέλος της κάθε παρέμβασης- Γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναίμια.

Μεταβλητές	3 γεύματα N=9		6 γεύματα N=9		P
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	193,8 ± 32*	178,3 ± 31*	178,3 ± 23,9	182,4 ± 35,7	0,705
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	117,4 ± 25*	104,1 ± 22*	108 ± 16,1	112,6 ± 31,6	0,968
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	63,7 ± 14	61,3 ± 9,9	58,8 ± 17,9	57,4 ± 14,6	0,532
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	63,1 ± 25	72,6 ± 24,3	65,2 ± 17,6	60,2 ± 18,5	0,610

***P<0,05**

Παρατηρούμε ότι οι τιμές της ολικής, της LDL και της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις (**Πίνακας 20α**), (**Πίνακας 20β**). Ωστόσο, στο τέλος της παρέμβασης των 3 γευμάτων οι τιμές της ολικής και της LDL χοληστερόλης, αντίστοιχα βρέθηκαν να είναι μικρότερες σε σχέση με την αρχή της παρέμβασης για τις γυναίκες χωρίς υπερινσουλιναίμια.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως έχει, ήδη, αναφερθεί σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής ήταν να αναδείξει αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη απώλεια βάρους. Στα αποτελέσματα παρουσιάστηκε, αρχικά, αν μεταβλήθηκε το σωματικό βάρος και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης και αν υπήρξε προσκόλληση στη διαιτητική εντολή που τους δόθηκε κατά την εισαγωγή τους στο πρωτόκολλο. Επιπλέον, εξετάστηκε αν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις 2 διαφορετικές παρεμβάσεις αναφορικά με το αίσθημα πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό, καθώς και σε διάφορες βιοχημικές παραμέτρους. Τέλος, πέρα από το συνολικό δείγμα, επαναλήφθηκαν οι ίδιες αναλύσεις ξεχωριστά στις γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους και στις υπέρβαρες/ παχύσαρκες, καθώς και στις γυναίκες, που εμφάνισαν υπερινσουλιναιμία στην δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη κατά την εισαγωγή τους στο πρωτόκολλο και σε εκείνες που δεν εμφάνισαν αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το σωματικό βάρος και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων δεν μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, γεγονός που ήταν σύμφωνο με τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης. Επιπλέον, δεν βρέθηκαν διαφορές στην αρχή και το τέλος της κάθε παρέμβασης αντίστοιχα. Ο λόγος που επιλέχθηκε οι συμμετέχουσες να διατηρήσουν το σωματικό τους βάρος κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ήταν διότι έχει φανεί στη βιβλιογραφία ότι η απώλεια βάρους επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, τόσο στο γενικό πληθυσμό¹¹⁰, όσο σε γυναίκες με PCOS⁵⁰. Το γεγονός, αυτό, θα καθιστούσε δύσκολη την απομόνωση της επίδρασης της συχνότητας γευμάτων καθ' αυτή στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης.

Ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στις τιμές των δεικτών HOMA-IR και Matsuda, στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη και στο επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα. Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως συγκεχυμένα. Ομοίως με τα αποτελέσματα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, κάποιες μελέτες^{165, 170, 172, 174, 176}, δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης και τη συχνότητα γευμάτων, τόσο σε πληθυσμούς σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, όσο και σε διαβητικά άτομα. Αν το εύρημα, αυτό, όντως ισχύει και επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερο αριθμό μελετών, υπογραμμίζει τη σημασία της εξατομίκευσης των αναγκών και το σεβασμό των προσωπικών επιλογών του ατόμου, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία του. Πιθανότατα, το γεγονός ότι δεν αναδείχθηκε

καμία συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και το μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης, ίσως να οφείλεται στη μικρή διάρκεια των παραπάνω μελετών και να απαιτείται περισσότερος χρόνος προκειμένου να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης από τη συχνότητα γευμάτων^{180, 181}. Αντιθέτως, δεδομένα άλλων κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν ότι η αυξημένη συχνότητα γευμάτων σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και καλύτερη γλυκαιμική απόκριση κατά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη^{161, 166-169, 175}. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι ότι ο καταμερισμός των θρεπτικών συστατικών σε περισσότερα γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας συμβάλει στον έλεγχο της όρεξης^{155, 156} και στη διαχείριση του σωματικού βάρους^{149, 157-159}. Παράλληλα, αναστέλλει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό και προωθείται, με αυτό τον τρόπο, η διάθεση της γλυκόζης στους ιστούς και η μείωση της παραγωγής ινσουλίνης. Επιπλέον, επέρχεται μικρότερη διάταση του στομάχου, η οποία οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στο έντερο, απαιτώντας την παραγωγή μικρότερης ποσότητας ινσουλίνης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου^{154, 163}. Παρόλα αυτά, το μικρό δείγμα, η μικρή διάρκεια (<3 μήνες) και η μεγάλη συχνότητα γευμάτων (για παράδειγμα 14 γεύματα/ημέρα), η οποία, ίσως, είναι δύσκολο να ενταχθεί στην καθημερινότητα ενός ατόμου, αποτελούν περιορισμούς των μελετών, αυτών. Με δεδομένο ότι δεν προκύπτει κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα από τις διαθέσιμες μελέτες της βιβλιογραφίας και δεν έχει απαντηθεί το ερώτημα εάν η μακροπρόθεσμη υιοθέτηση μίας διατροφής με συχνά γεύματα μπορεί να βελτιώσει τη γλυκαιμική απόκριση και την ινσουλινοευαισθησία, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση μέσω καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών με μεγαλύτερο δείγμα και διάρκεια.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στις 2 διαφορετικές παρεμβάσεις αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων (ολική, HDL και LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια). Τα σχετικά διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν είναι σύμφωνα μεταξύ τους. Σε αρκετές μελέτες, η κατανάλωση περισσότερων και συχνότερων γευμάτων έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ, οδηγώντας σε μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης^{152, 163, 164, 166, 168, 174, 189}, τόσο σε μελέτες απώλειας σωματικού βάρους, όσο σε μελέτες διατήρησής του. Η συχνότητα γευμάτων στις μελέτες αυτές κυμαινόταν από τα 6 μέχρι τα 10 γεύματα, ενώ 2 από τις παραπάνω μελέτες, οι εθελοντές της μελέτης κατανάλωναν 17 μικρά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Παρόλα αυτά, δεν είναι λίγες οι μελέτες που δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση^{165, 172, 180, 190-192}. Όσον αφορά στην HDL χοληστερόλη, κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη συχνότητα γευμάτων και στα επίπεδά της¹⁷⁶. Τέλος, παραμένει άγνωστη μακροπρόθεσμη επίδραση της

συχνότητας γευμάτων στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν μικρή διάρκεια (<3 μήνες).

Αναφορικά στα αισθήματα πείνας, κορεσμού και επιθυμίας για φαγητό, το αίσθημα πείνας ήταν μικρότερο κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με τη δίαιτα των 6 γευμάτων, σε σχέση με εκείνη των 3 γευμάτων, ιδιαίτερα στις γυναίκες, που εμφάνισαν υπερινσουλιναμία στην δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη κατά την εισαγωγή τους στο πρωτόκολλο. Βιβλιογραφικά, έχει μελετηθεί η σχέση της συχνότητας γευμάτων με το αίσθημα πείνας, αλλά παραμένει σημείο αντιπαράθεσης, γιατί ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες, που είναι υποστηρικτικές, υπάρχουν κι άλλες, που υποστηρίζουν το αντίθετο. Πιο συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει ότι μεγαλύτερες συχνότητες γευμάτων σχετίζονται με μικρότερο αίσθημα πείνας^{155-157, 159, 193, 194}. Το γεγονός αυτό, πιστεύεται ότι οφείλεται στην επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο ρυθμό γαστρικής κένωσης, στη γλυκαιμική απόκριση και στα επίπεδα ορισμένων γαστρικών ορμονών ρύθμισης της όρεξης¹⁵⁵. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα άλλων μελετών είναι αντίθετα^{161, 179}, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Τέλος, ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στη μελέτη στις 2 δίαιτες του ερευνητικού πρωτοκόλλου κρίθηκε ικανοποιητικός, καθώς παρατηρήθηκαν πολύ μικρές αποκλίσεις από τη διαιτητική εντολή που τους είχε δοθεί κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο βαθμός προσκόλλησης σε μία δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες/υψηλή σε πρωτεΐνη φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε σχέση με μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος/υψηλή σε υδατάνθρακες¹⁹⁵. Κατά το σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής, αυτής, επιλέχθηκε να δοθεί στις συμμετέχουσες μία δίαιτα σχετικά χαμηλή σε υδατάνθρακες (40% της συνολικής ενέργειας). Όπως έχει αναφερθεί στο πρώτο και στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση για το ποιο θα πρέπει να είναι το περιεχόμενο της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά για τις γυναίκες με PCOS. Οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων υγείας και έχουν μελετηθεί σε άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και ινσουλίνης, επομένως επιλέχθηκε ο διαιτητικός σχεδιασμός, αυτός.

Στο σημείο αυτό κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Η μελέτη, αυτή, είναι μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με πρωτότυπο σχεδιασμό. Αποτελεί ένα πρώτο και σημαντικό βήμα για τη διερεύνηση της σχέσης της συχνότητας γευμάτων με το μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς τυγχάνει να είναι η μοναδική, στον ελλαδικό και στο διεθνή χώρο. Η επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο γλυκαιμικό έλεγχο έχει μελετηθεί σε διάφορους πληθυσμούς, παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να περιγράφουν πιθανή συσχέτιση σε γυναίκες με το σύνδρομο, αυτό, οι οποίες βρίσκονται σε

κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Επιπλέον πλεονέκτημα είναι ότι μελετήθηκε η επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη απώλεια βάρους, η οποία, ενδεχομένως, επηρέαζε τα αποτελέσματα, καθώς και ότι υπήρχε στενή παρακολούθηση της συμμόρφωσης στις παρεμβάσεις όσον αφορά στη σύσταση της δίαιτας, την ενεργειακή πρόσληψη και την συχνότητα των γευμάτων.

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης προέρχονται καταρχάς από συστηματικά σφάλματα, όπως το σφάλμα ανάκλησης. Πιο συγκεκριμένα, είναι αναμενόμενο να υπάρχει σχετική υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση κάποιων παραμέτρων, όπως για παράδειγμα η διαιτητική πρόσληψη, οι οποίες δεν είναι δυνατό να αποφευχθούν. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος που αναλύθηκε στην παρούσα εργασία μπορεί να μην ήταν επαρκές για να εξασφαλίσει την απαιτούμενη ισχύ και συνεπώς να αναδείξει τις πραγματικές επιδράσεις των δύο παρεμβάσεων. Η ανάλυση των δεδομένων μετά το πέρας της δειγματοληψίας και της ολοκλήρωσης της μελέτης κρίνεται απαραίτητη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης ή το λιπιδαιμικό προφίλ γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αντίστοιχα. Ωστόσο, αναδείχθηκε μια ευεργετική επίδραση των έξι γευμάτων στη μείωση του αισθήματος της πείνας, ιδιαίτερα στα άτομα με υπερινσουλιναιμία. Συνεπώς φαίνεται πως η χορήγηση τριών έως έξι γευμάτων ημερησίως δεν έχει διαφορά σε παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου και μπορούν να προσφέρονται ως επιλογές κατά την κατάρτιση διαιτολογίων ατόμων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dunaif A GJ, Haseltine FP, Merriam GR. Current issues in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell; 1992.
2. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 1996 Oct;7(8):267-71.
3. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. Clinical endocrinology. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Feb;32(2):213-20.
4. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. The Medical journal of Australia. [Case Reports Review]. 2004 Feb 2;180(3):132-7.
5. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. International journal of women's health. 2011;3:25-35.
6. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;25(2):544-51.
7. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? Fertility and sterility. [Historical Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Apr;95(5):1544-8.
8. Zawadzki JK DA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell; 1992.
9. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. American journal of obstetrics and gynecology. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1981 Aug 1;140(7):815-30.
10. Essah PA, Wickham EP, 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. Clinics in dermatology. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2006 Jul-Aug;24(4):289-98.
11. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2004 Jan;19(1):41-7.
12. Franks S. Diagnosing polycystic ovary syndrome. Women's Health Medicine: Elsevier; 2006.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. [Practice Guideline Review]. 2009 Feb;91(2):456-88.
14. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. Dermatologic therapy. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2008 Sep-Oct;21(5):354-61.
15. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. Journal of midwifery & women's health. [Review]. 2012 May-Jun;57(3):221-30.
16. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. Endocrine reviews. 2012 Oct 12.
17. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. Obstetrics and gynecology. [Practice Guideline]. 2009 Oct;114(4):936-49.
18. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. [Multicenter Study]. 2006 Oct;113(10):1210-7.
19. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and

- metabolic profile. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Nov;84(11):4006-11.
20. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*. [Review]. 2010;8:41.
 21. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Oct 23;166(19):2081-6.
 22. Legro RS. The genetics of polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. [Review]. 1995 Jan 16;98(1A):9S-16S.
 23. Norman RJ, Mahabeer S, Masters S. Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Jan;63(1):58-62.
 24. Katz VL. *Comprehensive gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
 25. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2007 Mar;92(3):787-96.
 26. Callahan TL, Caughey AB. *Obstetrics & gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 27. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. [Review]. 2003 Oct;24(5):633-67.
 28. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 Sep;34(3):677-705, x.
 29. Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *Medical hypotheses*. 2007;68(3):480-3.
 30. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jun;91(6):2100-4.
 31. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. [Review]. 2009 Sep;25(9):603-9.
 32. Kowalska I, Malecki MT, Straczkowski M, Skupien J, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, et al. The FTO gene modifies weight, fat mass and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, where its role may be larger than in other phenotypes. *Diabetes & metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;35(4):328-31.
 33. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1994 Nov;79(5):1328-33.
 34. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International journal of andrology*. [Review]. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 86-90.
 35. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2008 Dec;23(12):2791-8.
 36. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1131-5.
 37. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *The Journal of endocrinology*. [Review]. 2002 Jul;174(1):1-5.

38. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)*. [Review]. 2006 Jan-Mar;5(1):17-34.
39. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Current pharmaceutical design*. [Review]. 2012;18(3):270-82.
40. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. [Review]. 1995 Sep 28;333(13):853-61.
41. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 Mar 24;352(12):1223-36.
42. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical endocrinology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Oct;41(4):463-71.
43. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1997 Dec;18(6):774-800.
44. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VH, Franks S, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *The Journal of endocrinology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Feb;124(2):R1-3.
45. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical endocrinology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Apr;30(4):459-70.
46. Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinaemia in women. *Clinical endocrinology*. [Review]. 1993 Dec;39(6):623-32.
47. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. [Review]. 2000 May 25;163(1-2):49-52.
48. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Nov;83(11):3984-91.
49. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. [Review]. 2008 Jul;32(7):1035-41.
50. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and sterility*. [Practice Guideline]. 2009 Dec;92(6):1966-82.
51. Henle T, Miyata T. Advanced glycation end products in uremia. *Advances in renal replacement therapy*. [Review]. 2003 Oct;10(4):321-31.
52. John WG, Lamb EJ. The Maillard or browning reaction in diabetes. *Eye (Lond)*. [Review]. 1993;7 (Pt 2):230-7.
53. Nicholl ID, Bucala R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. [Review]. 1998 Nov;44(7):1025-33.
54. O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Critical reviews in food science and nutrition*. [Review]. 1989;28(3):211-48.
55. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2005 Jan;62(1):37-43.
56. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. [Consensus Development Conference Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Jun;30(4):293-342.

57. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Apr;51(2):165-9.
58. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, et al. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocrine journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Aug;53(4):485-91.
59. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertility and sterility*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Jan;77(1):167-72.
60. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(2):199-204.
61. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*. 2006;66(7):903-12.
62. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. [Review]. 2011 Feb;24(1):15-20.
63. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*. [Consensus Development Conference Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan;97(1):28-38 e25.
64. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Jun;43(6):706-13.
65. Yildirim 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 Jun;79(6):1358-64.
66. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.
67. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update*. [Review]. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72.
68. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2004 Feb;59(2):141-54.
69. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2002 Jun;77(6):1095-105.
70. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2011 Jan;95(1):210-5.
71. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Annals of the New York Academy of Sciences*. [Review]. 2006 Dec;1092:158-74.
72. Trakakis E, Basios G, Peppas M, Simeonidis G, Labos G, Creatsa M, et al. The prevalence of glucose metabolism abnormalities in Greek women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012 Nov;28(11):867-70.

73. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. [Meta-Analysis Review]. 2010 Jul-Aug;16(4):347-63.
74. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-7.
75. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Meta-Analysis Review]. 2007 Dec;92(12):4546-56.
76. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology*. 2005 Dec;4(4):198-203.
77. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*. [Review]. 2006 Apr;58(2):109-14.
78. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Apr;90(4):1929-35.
79. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2012 Aug 13.
80. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Review]. 2010 May;95(5):2038-49.
81. de Franca Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. [Review]. 2010 Oct;26(10):708-11.
82. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;21(12):2303-8.
83. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. [Meta-Analysis Review]. 2009 Sep;19(3):398-405.
84. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. [Review]. 2010 Oct;24(5):717-30.
85. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep medicine clinics*. 2008 Mar;3(1):37-46.
86. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Feb;26(2):380-4.
87. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Archives of internal medicine*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Apr 25;165(8):863-7.
88. Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May 1;27(3):440-4.

89. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep medicine reviews*. [Review]. 2003 Oct;7(5):377-89.
90. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. [Comparative Study]. 2003 May 1;167(9):1181-5.
91. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
92. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Feb;86(2):517-20.
93. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Mar;86(3):1175-80.
94. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Jan;117(1):145-52.
95. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstetrical & gynecological survey*. [Review]. 2006 Nov;61(11):723-32.
96. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human reproduction update*. [Review]. 2008 Jan-Feb;14(1):15-25.
97. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Comprehensive psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Nov-Dec;51(6):599-602.
98. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. [Meta-Analysis Review]. 2011(7):CD007506.
99. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. [Review]. 2006 Mar;35(1):137-55, vii.
100. Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *The British journal of nutrition*. [Review]. 2005 Aug;94(2):154-65.
101. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. [Randomized Controlled Trial]. 2006 Aug;31(4):384-91.
102. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive biomedicine online*. [Review]. 2006 May;12(5):569-78.
103. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. [Comment Editorial]. 2002 Jun 11;105(23):2696-8.
104. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2003 Oct;14(8):365-70.
105. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2012;5:CD003053.
106. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. [Consensus Development Conference Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Mar;89(3):505-22.

107. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. [Meta-Analysis]. 2008 Apr;111(4):959-68.
108. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2006 Mar;85(3):679-88.
109. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001 Jun;16(6):1255-60.
110. Colagiuri S, Brand Miller J. The 'carnivore connection'--evolutionary aspects of insulin resistance. *European journal of clinical nutrition*. [Review]. 2002 Mar;56 Suppl 1:S30-5.
111. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Jan;68(1):173-9.
112. 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*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Jan;36(1):105-11.
113. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V, Koistinen R, Seppala M, Franks S. 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*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Sep;39(3):363-7.
114. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Lovik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 1995 May;44(5):611-6.
115. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Sep;80(9):2586-93.
116. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Feb;82(2):556-60.
117. Wahrenberg H, Ek I, Reynisdottir S, Carlstrom K, Bergqvist A, Arner P. Divergent effects of weight reduction and oral contraception treatment on adrenergic lipolysis regulation in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Jun;84(6):2182-7.
118. Pasquali R, Gambineri 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 2000 Aug;85(8):2767-74.
119. Van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Helmerhorst FM, Frolich M, Meinders AE, et al. Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2002 Apr;282(4):E865-72.
120. van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Hogendoorn S, Westenberg J, Helmerhorst FM, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Apr;286(4):E615-20.

121. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Anto V, et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005 Mar 1;119(1):87-93.
122. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Belobrajdic DP, Norman RJ. C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Aug;92(8):2944-51.
123. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb;88(2):812-9.
124. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, 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*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Mar;81(3):630-7.
125. Hays JH, DiSabatino A, Gorman RT, Vincent S, Stillabower ME. Effect of a high saturated fat and no-starch diet on serum lipid subfractions in patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Nov;78(11):1331-6.
126. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutrition & metabolism*. 2005;2:35.
127. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jul;84(1):77-87.
128. Sorensen LB, Soe M, Halkier KH, Stigsby B, Astrup A. Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. [Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan;95(1):39-48.
129. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *Journal of the American College of Nutrition*. [Review]. 2005 Dec;24(6 Suppl):526S-36S.
130. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutrition & metabolism*. 2005 Sep 20;2:25.
131. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2006 Feb 13;166(3):285-93.
132. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obesity research*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2001 Mar;9 Suppl 1:1S-40S.
133. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Jr., Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. [Meta-Analysis Review]. 2012 Nov;13(11):1048-66.
134. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jul;92(1):83-92.
135. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *Journal of the American College of Nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Apr;31(2):117-25.

136. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Jun;89(6):2745-9.
137. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
138. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of internal medicine*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Apr 19;142(8):611-9.
139. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertility and sterility*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1994 Apr;61(4):598-604.
140. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Apr;84(4):1470-4.
141. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod*. [Comparative Study Controlled Clinical Trial]. 2008 Mar;23(3):642-50.
142. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Sep;93(9):3373-80.
143. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1983 Aug;57(2):356-9.
144. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987 May;64(5):1066-9.
145. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1989 Sep;38(9):1165-74.
146. 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 Jul;80(1):123-7.
147. Oltersdorf U, Schlettwein-gsell D, Winkler G. Assessing eating patterns-an emerging research topic in nutritional sciences: introduction to the symposium. *Appetite*. [Congresses Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Feb;32(1):1-7.
148. Johnson GH, Anderson GH. Snacking definitions: impact on interpretation of the literature and dietary recommendations. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010 Oct;50(9):848-71.
149. De Graaf C. Chapter 3: Nutritional definitions of the meal. In: Meiselman H, ed. *The Science, Culture, Business and Art of Eating*. . Gaithersburg: MD: Aspen Publication; 2006.
150. Meiselman HL. *Dimensions of the meal : the science, culture, business, and art of eating*. Gaithersburg, Md.: Aspen Publishers; 2000.

151. Fabry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K. The Frequency of Meals. Its Relation to Overweight, Hypercholesterolaemia, and Decreased Glucose-Tolerance. *Lancet*. 1964 Sep 19;2(7360):614-5.
152. Gwinup G, Byron RC, Roush WH, Kruger FA, Hamwi GJ. Effect of Nibbling Versus Gorging on Serum Lipids in Man. *The American journal of clinical nutrition*. 1963 Oct;13:209-13.
153. Gwinup G, Byron RC, Roush W, Kruger F, Hamwi GJ. Effect of nibbling versus gorging on glucose tolerance. *Lancet*. 1963 Jul 27;2(7300):165-7.
154. Palmer MA, Capra S, Baines SK. Association between eating frequency, weight, and health. *Nutrition reviews*. [Review]. 2009 Jul;67(7):379-90.
155. Speechly DP, Buffenstein R. Greater appetite control associated with an increased frequency of eating in lean males. *Appetite*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Dec;33(3):285-97.
156. Speechly DP, Rogers GG, Buffenstein R. Acute appetite reduction associated with an increased frequency of eating in obese males. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Nov;23(11):1151-9.
157. Kirk TR. Role of dietary carbohydrate and frequent eating in body-weight control. *The Proceedings of the Nutrition Society*. [Review]. 2000 Aug;59(3):349-58.
158. Louis-Sylvestre J, Lluch A, Neant F, Blundell JE. Highlighting the positive impact of increasing feeding frequency on metabolism and weight management. *Forum of nutrition*. [Review]. 2003;56:126-8.
159. Drummond S, Crombie N, Kirk T. A critique of the effects of snacking on body weight status. *European journal of clinical nutrition*. [Review]. 1996 Dec;50(12):779-83.
160. Kral JG, Buckley MC, Kissileff HR, Schaffner F. Metabolic correlates of eating behavior in severe obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001 Feb;25(2):258-64.
161. Jenkins DJ, Ocana A, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Katzman L, et al. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Feb;55(2):461-7.
162. Booth DA. Mechanisms from models--actual effects from real life: the zero-calorie drink-break option. *Appetite*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1988;11 Suppl 1:94-102.
163. Jenkins DJ. Carbohydrate tolerance and food frequency. *The British journal of nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1997 Apr;77 Suppl 1:S71-81.
164. Young CM, Frankel DL, Scanlan SS, Simko V, Lutwak L. Frequency of feeding, weight reduction, and nutrient utilization. *Journal of the American Dietetic Association*. 1971 Nov;59(5):473-80.
165. Finkelstein B, Fryer BA. Meal frequency and weight reduction of young women. *The American journal of clinical nutrition*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 1971 Apr;24(4):465-8.
166. Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao AV, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *The New England journal of medicine*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Oct 5;321(14):929-34.
167. Jenkins DJ, Khan A, Jenkins AL, Illingworth R, Pappu AS, Wolever TM, et al. Effect of nibbling versus gorging on cardiovascular risk factors: serum uric acid and blood lipids. *Metabolism: clinical and experimental*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Apr;44(4):549-55.
168. Arnold LM, Ball MJ, Duncan AW, Mann J. Effect of isoenergetic intake of three or nine meals on plasma lipoproteins and glucose metabolism. *The American journal of clinical nutrition*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Mar;57(3):446-51.
169. Bertelsen J, Christiansen C, Thomsen C, Poulsen PL, Vestergaard S, Steinov A, et al. Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects.

- Diabetes care. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Jan;16(1):4-7.
170. Arnold L, Mann JJ, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. Diabetes care. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 1997 Nov;20(11):1651-4.
171. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women. European journal of clinical nutrition. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jul;58(7):1071-7.
172. Poston WS, Haddock CK, Pinkston MM, Pace P, Karakoc ND, Reeves RS, et al. Weight loss with meal replacement and meal replacement plus snacks: a randomized trial. Int J Obes (Lond). [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Sep;29(9):1107-14.
173. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. The American journal of clinical nutrition. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Jan;81(1):16-24.
174. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. The American journal of clinical nutrition. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2007 Apr;85(4):981-8.
175. Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. Metabolism: clinical and experimental. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Intramural]. 2007 Dec;56(12):1729-34.
176. Berteus Forslund H, Klingstrom S, Hagberg H, Londahl M, Torgerson JS, Lindroos AK. Should snacks be recommended in obesity treatment? A 1-year randomized clinical trial. European journal of clinical nutrition. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Nov;62(11):1308-17.
177. Leidy HJ, Armstrong CL, Tang M, Mattes RD, Campbell WW. The influence of higher protein intake and greater eating frequency on appetite control in overweight and obese men. Obesity (Silver Spring). [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep;18(9):1725-32.
178. Heden TD, Liu Y, Sims LJ, Whaley-Connell AT, Chockalingam A, Dellsperger KC, et al. Meal Frequency Differentially Alters Postprandial Triacylglycerol and Insulin Concentrations in Obese Women. Obesity (Silver Spring). 2012 Jun 22.
179. Munsters MJ, Saris WH. Effects of meal frequency on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. PloS one. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;7(6):e38632.
180. Chapelot D, Marmonier C, Aubert R, Gausseres N, Louis-Sylvestre J. A role for glucose and insulin preprandial profiles to differentiate meals and snacks. Physiology & behavior. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Feb;80(5):721-31.
181. Fogteloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE. Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm. Hormone research. 2004;62(2):71-8.
182. Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Browne ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: comparison with a 1-year diet record. Journal of the American Dietetic Association. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1987 Jan;87(1):43-7.
183. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Preventive medicine. [Validation Studies]. 2007 Apr;44(4):335-40.

184. Kollia M, Kavouras, SA, Gioxari, A, Maraki, M, Sidossis, LS. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. In: Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Athens, Greece: Abstract Book, p. 130–1. 2006.
185. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1985 Jul;28(7):412-9.
186. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1999 Sep;22(9):1462-70.
187. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Feb;54(2):333-9.
188. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes care*. [Comparative Study]. 1990 Feb;13(2):172-5.
189. McGrath SA, Gibney MJ. The effects of altered frequency of eating on plasma lipids in free-living healthy males on normal self-selected diets. *European journal of clinical nutrition*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Jun;48(6):402-7.
190. Bortz WM, Wroldsen A, Issekutz B, Jr., Rodahl K. Weight loss and frequency of feeding. *The New England journal of medicine*. 1966 Feb 17;274(7):376-9.
191. King S, Gibney M. Dietary advice to reduce fat intake is more successful when it does not restrict habitual eating patterns. *Journal of the American Dietetic Association*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Jun;99(6):685-9.
192. Arnold L, Ball M, Mann J. Metabolic effects of alterations in meal frequency in hypercholesterolaemic individuals. *Atherosclerosis*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 1994 Aug;108(2):167-74.
193. Taylor E, Missik E, Hurley R, Hudak S, Logue E. Obesity treatment: broadening our perspective. *American journal of health behavior*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2004 May-Jun;28(3):242-9.
194. Leidy HJ, Campbell WW. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *The Journal of nutrition*. [Review]. 2011 Jan;141(1):154-7.
195. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Jan;10(1):36-50.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: 'Εξέταση των επιδράσεων της συχνότητας γευμάτων στην ινσουλινοευαισθησία και παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε λεπτές και υπέρβαρες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών'

Εισαγωγή

Αυτό το έντυπο συγκατάθεσης μπορεί να περιέχει ορισμένες λέξεις τις οποίες δεν καταλαβαίνετε. Παρακαλούμε, ρωτήστε το γιατρό που διενεργεί τη μελέτη, ώστε να σας εξηγήσει κάθε λέξη ή πληροφορία την οποία δεν καταλαβαίνετε επαρκώς. Υπογράψτε αυτή τη δήλωση συγκατάθεσης, μόνο εφόσον έχετε λάβει ικανοποιητικές απαντήσεις σε όλες τις ερωτήσεις.

Σκοπός και περιγραφή της δοκιμασίας

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση η οποία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο ΣΔ2 είναι μια από τις μεγαλύτερες απειλές της δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα και σε συνδυασμό με την αύξηση της παχυσαρκίας λαμβάνει διαστάσεις «επιδημίας». Η εξέταση στην οποία θα υποβληθείτε θα αποκαλύψει ενδεχόμενη επίδραση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών από το οποίο πάσχετε στο μεταβολισμό του σακχάρου και των λιπιδίων σας, καθώς επίσης και την επίδραση της σύστασης αλλά και της συχνότητας των γευμάτων στη διαταραχή αυτή. Οι πληροφορίες αυτές θα αξιοποιηθούν έτσι ώστε στο τέλος της μελέτης να σας δοθεί ένα εξατομικευμένο διαιτολόγιο το οποίο θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες και ιδιαιτερότητες του μεταβολισμού σας.

Εάν δεχτείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη, θα χρειαστεί να έρθετε στη Μονάδα Έρευνας της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στις 08:00 το πρωί νηστικός (ή). Εν συνεχεία θα τοποθετηθεί ένας πλαστικός καθετήρας σε μια φλέβα του βραχίονα μέσω του οποίου θα γίνονται οι αιμοληψίες. Η εξέταση (δοκιμασία φόρτισης με 75 γραμμάρια γλυκόζης) διαρκεί 3 ώρες στη διάρκεια των οποίων θα είστε καθισμένος σε πολυθρόνα σε κλιματιζόμενο χώρο. Θα σας τοποθετηθεί φυσιολογικός ορός και θα λάβετε 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε ένα ποτήρι νερό. Στη διάρκεια της δοκιμασίας θα ληφθούν ανώδυνα από φλεβοκαθετήρα 6 συνολικά δείγματα αίματος για προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης, βιοχημικών και ορμονικών παραμέτρων. Στη συνέχεια θα σας χορηγηθούν 2 δίαιτες (%Υδατανθράκων:Πρωτεϊνών:Λίπους= 40:25:35) που θα διαφέρουν μόνο στον αριθμό των γευμάτων στα οποία θα κατανέμονται οι θερμίδες και τα θρεπτικά συστατικά. Πιο συγκεκριμένα, θα τυχαιοποιηθείτε για διάστημα 3 μηνών σε μια από τις δύο δίαιτες, στις οποίες θα καταναλώσετε τα τρόφιμά είτε σε τρία γεύματα την ημέρα (με αντίστοιχη θερμιδική κατανομή: πρωινό 20%, μεσημεριανό 50%, βραδινό 30%) ή σε έξι μικρότερα γεύματα (με θερμιδική κατανομή: πρωινό 20%, δεκατιανό 10%, μεσημεριανό 30%, απογευματινό 10%, βραδινό 20%, προ-ύπνου 10%). Οι δίαιτες θα έχουν στόχο τη

διατήρηση του σωματικού βάρους και για αυτό το λόγο θα σας ζητηθεί να μη τροποποιήσετε σημαντικά τη σωματική σας δραστηριότητα κατά το διάστημα της παρέμβασης. Στο τέλος του κάθε 3μήνου θα επαναληφθεί η δοκιμασία φόρτισης με 75 γραμμάρια γλυκόζης. Επιπλέον στην αρχή της μελέτης καθώς και 1 φορά το μήνα θα σας μετρήσουμε το σωματικό βάρος, περίμετρο μέσης και ισχίων. Τέλος θα σας ζητήσουμε κάθε φορά που έρχεστε να έχετε καταγράψει τον αριθμό των γευμάτων και σνακ που καταναλώνετε καθημερινά.

Κίνδυνοι

Κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού της φλέβας για την αιμοληψία μπορεί να πονέσετε ή/και να δημιουργηθεί μώλωπας στο σημείο από όπου ελήφθη το αίμα.

Συμμετοχή

Η απόφασή σας να συμμετάσχετε στη μελέτη αυτή είναι εθελοντική.

Δήλωση του ασθενούς

Υπογράφοντας αυτή τη συγκατάθεση, αναγνωρίζω ότι έχω ενημερωθεί για τις μεθόδους της μελέτης, για τις ενοχλήσεις ή τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από τη διαδικασία. Βεβαιώνω ότι μου δόθηκε επαρκής χρόνος για να διαβάσω και να καταλάβω τις προαναφερθείσες πληροφορίες και ότι έλαβα απαντήσεις σε όλες μου τις ερωτήσεις.

Δίνω ελεύθερα τη συγκατάθεσή μου να υποβληθώ στην προτεινόμενη ιατρική πράξη.

Όνομα συμμετέχοντος (ολογράφως)

Υπογραφή συμμετέχοντος

Ημερομηνία

Όνομα του παρουσιαστή της συγκατάθεσης

Υπογραφή του παρουσιαστή της συγκατάθεσης

Ημερομηνία

M E P I Δ Α	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
-	ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ									
	Γάλα πλήρες (1 φλτζ.)									
	Γάλα ημίπαχο ή άπαχο (1 φλτζ.)									
	Γιαούρτι πλήρες (1 κεσεδάκι)									
	Γιαούρτι 0%-1,5-2% (1 κεσεδάκι)									
	Φέτα									
	Κίτρινα τυριά (γραβιέρα, gouda, ...)									
	Τυριά όπως μυζήθρα, ανθότυρο, milner ή άλλα light τυριά									
-	ΑΜΥΛΟΥΧΑ									
	Ψωμί λευκό (1 φέτα)									
	Ψωμί ολικής άλεσης (1 φέτα)									
	Φρυγανιές απλές (1)									
	Φρυγανιές ολικής (1)									
	Δημητριακά απλά/ με σοκολάτα (1/2 φλτζ)									
	Δημητριακά βρώμης (1/2 φλτζ.)									
	Παξιμάδι άσπρο (1 μικρό)									
	Παξιμάδι ολικής άλεσης (1 μικρό)									
	Κουλούρι Θεσ/ νίκης (1 μικρό)									
	Κριτσίνια (1)									
	Ζυμαρικά									
	Πατάτες τηγανητές									
	Πατάτες βραστές/ φούρνου									
	Ρύζι καστανό									
	Ρύζι λευκό/ κίτρινο									
	Σπανακόρυζο, λαχανόρυζο, κλπ.									

M E P I Δ A	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
	Πουρέ πατάτας									
-	ΦΡΟΥΤΑ									
	Φρέσκα φρούτα (1 τεμάχιο ή ½ φλιτζ)									
	Χυμοί (1/2 φλιτζ.)									
-	ΛΑΧΑΝΙΚΑ									
	Ντομάτα, αγγούρι, πιπεριά									
	Άλλα ωμά ή βραστά λαχανικά ως σαλάτα (μαρούλι, μπρόκολο)									
	Μαγειρεμένα λαχανικά (μπάμιες, φασολάκια)									
-	ΚΡΕΑΤΑ									
	Μοσχάρι ή χοιρινό ψητό									
	Μοσχάρι ή χοιρινό μαγειρευτό									
	Αρνί ή κατσίκι ψητό									
	Αρνί ή κατσίκι μαγειρευτό									
	Καλαμάκι χοιρινό (1)									
	Καλαμάκι κοτόπουλο (1)									
	Πίτα με γύρο ή καλαμάκι (1 πίτα)									
	Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (1 μπουτί ή 1 στήθος)									
	Hamburgers (1)									
	Αλλαντικά τύπου ζαμπόν, προσούτο κ.τ.λ. (1 φέτα)									
	Αλλαντικά τύπου μπέκον, σαλάμι κ.τ.λ. (1 φέτα)									
	Συκώτι ή αλλά εντόσθια									
	Μπιφτέκι ψητό									
	Κεφτεδάκια / σουτζουκάκια, κλπ									
	Αυγό βραστό (1)									
	Αυγά ομελέτα (2 αυγά)									
	Αυγό τηγανητό (1)									

Τα στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν ανώνυμα και εμπιστευτικά

LIMS-1

		Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								
M E P I Δ Α	Τρόφιμα & Ποσότητες	6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ.	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
-	ΟΣΠΙΡΙΑ-ΣΟΥΠΕΣ									
	Φακές, φασόλια, ρεβίθια (ως σούπα)									
	Σούπες (χορτόσουπα, ψαρόσουπα, κ.λπ)									
	Γίγαντες/ φάβα/ κουκιά/ αρακάς/									
	ΨΑΡΙΑ									
	Ψάρια σε κονσέρβα									
	Μικρά ψάρια (γαύρο, μαρίδα, σαρδέλα)									
	Μεγάλα ψάρια									
	Θαλασσινά (π.χ. γαρίδες, καλαμάρια) (1 μερίδα)									
	ΓΛΥΚΑ									
	Κέικ (1 κομμάτι) - μπισκότα (2 μέτρια)									
	Παγωτό (1 μπάλα)									
	Σοκολάτα									
	Του κουταλιού (1 κ. γλ.)									
	Παστέλι (1 μέτριο)									
	Κρουασάν (1 μέτριο)									
	Πάστα/ τούρτα (1 κομμάτι)									
	Μπακλαβά/ κανταίφι (1 κομμάτι)									
	ΔΙΑΦΟΡΑ									
	Παστίτσιο/ μουςακά									
	Γεμιστά (2 μέτρια) - ντολμαδάκια (4)									
	Πατατάκια, γαριδάκια (1 μικρό πακέτο)									
	Μαρμελάδα, ζάχαρη, μέλι (1 κγλ)									
	Αναψυκτικά (1 ποτ.)									
	Πίτες οπτικές (1 κομμάτι)									
	Πίτες, κρουασάν, αγοραστές (1 κομμάτι)									
	Πίτσα (1 κομμάτι)									

ΜΕΡ Ι Δ Α	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
	Ξηροί καρποί									
-	ΑΛΚΟΟΛ									
	Κρασί (1 ποτηράκι)									
	Μπύρα (1 ποτήρι)									
	Ούζο/ τσίπουρο (1 ποτηράκι)									
	Λικέρ ή άλλα γλυκά ποτά (1 ποτηράκι)									
	Άλλα ποτά όπως ουίσκι, βότκα, τζιν (1 ποτήρι)									

1) Αφαιρείτε το ορατό λίπος στο κρέας; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

2) Αφαιρείτε την πέτσα από το κοτόπουλο; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

3) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο μαγείρεμα;

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ βούτυρο ☐ μαργαρίνη

4) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε: στο ρύζι – στα μακαρόνια

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ βούτυρο ☐ μαργαρίνη

5) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στη σαλάτα:

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ μαγιονέζα ☐ σάλτσα

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα). Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;

Όχι ☐ → **προχωρήστε στην ενότητα 2**

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

- Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας(2)
- Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(3)
όρθια/ος		(4)
σε κίνηση		(5)
μεταφέροντας βάρος		(6)
Συνολικός χρόνος εργασίας		

- Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας **από και προς** τη δουλειά σας αυτές τις μέρες; _____ λεπτά/ ημέρα (7)
- **Εκ του οποίου χρόνου** πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(8)
β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) **την ημέρα**:

- κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)
- είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες **συνολικά** καταναλώσατε:

- για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)
- για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)
- για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες **συνολικά**:

	Ώρες/ εβδομάδα	
χορέψατε σε club ή/και bar;		(15)
ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;		(16)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά):		(17)

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;

Ναι ☐ Όχι ☐

- Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες **συνολικά** τις τελευταίες 7 μέρες:

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

- Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε **μόνο ένα**);

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐

Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐

Τα στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν ανώνυμα και εμπιστευτικά.