

**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΙΚΟΥ
ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ (PSA)
ΣΤΟΝ ΟΡΡΟ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗ
ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΚΟΚΚΑΛΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

**Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΙΚΟΥ
ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ (PSA)
ΣΤΟΝ ΟΡΡΟ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗ
ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΚΟΚΚΑΛΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ' ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ Ο,ΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ· ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΕΙ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ. ΔΕ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Ή ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Ή ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Ή ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Ή ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα.”

(Νόμος 5543/1932, άρθρον 202, παρ. 2)

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

*Αφιερώνεται στους γονείς μου,
Νικόλαο και Άννα*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- Ευχαριστώ ολόψυχα τον κ. Καθηγητή κ. Αθανάσιο Χρυσικόπουλο για την ανάθεση του θέματος της διδακτορικής διατριβής μου.
- Ευχαριστώ τον Καθηγητή μου κ. Δημήτριο Μπότση για την αμέριστη βοήθειά του στην περαίωση της διδακτορικής διατριβής μου.
- Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Οδυσσέα Γρηγορίου για τις εύστοχες παρατηρήσεις του.
- Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημήτριο Χασιάκο για την πολύτιμη βοήθειά του.

Περιεχόμενα

❖ Πρόλογος.....

❖ Γενικό Μέρος.....

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....

1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ.....

A. Ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων.....

B. Επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων.....

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΜΕΤΑΦΟΡΑ, ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ.....

3. ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ.....

A. Ωοθηκική υπερανδρογοναιμία.....

A1 Ορμονοπαραγωγοί όγκοι ωοθηκών.....

A2 Λειτουργική υπερανδρογοναιμία.....

B. Επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία.....

Γ. Εξωαδενική υπερανδρογοναιμία.....

4. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ –

ΤΡΙΧΟΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑ.....

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ.....

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ.....

7. ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

A'. F Testo: « ο καλύτερος δείκτης υπερανδρογοναιμίας»

B'. PSA: «Τι είναι και πώς εμπλέκεται στην
υπερανδρογοναιμία».....

❖ Ειδικό Μέρος.....

ΣΚΟΠΟΣ.....

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

α. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη.....

β. Μέθοδοι προσδιορισμού του PSA και της FTesto.....

γ. Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.....

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....

SUMMARY.....

❖ **Βιβλιογραφία.....**

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Α.ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δημήτριος Ν. Κόκκαλης

Ιατρός Μαιευτήρ – Γυναικολόγος

Τόπος γέννησης : Αθήνα

Κάτοικος : Αθηνών

Διεύθυνση ιατρείου : Αγίου Μελετίου 86

Τ.Κ 112 52 Αθήνα

Τηλέφωνα : 210 8668700 , 210 8660222 ,

694487960

Β.ΣΠΟΥΔΕΣ

Απόφοιτος του 19^{ου} Γυμνασίου – Λυκείου Αθηνών με
βαθμό 19 /

Εισαγωγή με πανελλήνιες εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του
Πανεπιστημίου Πατρών

Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών με
βαθμό λίαν καλώς .

Κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου έλαβα δύο υποτροφίες

Γ. ΥΠΗΡΕΣΙΑ

❖ *Υπηρεσία υπαίθρου* : Περιφερικό ιατρείο Χαλκείου του
κέντρου υγείας Νάξου (1 έτος και 3 μήνες)

❖ *Ειδικότητα* : Δ' Χειρουργική Κλινική Νοσοκομείου
Ευαγγελισμού . 1 έτος Γενικής Χειρουργικής .

Β' Πανεπιστημιακή Μαιευτική –
Γυναικολογική Κλινική Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών 1998-
2002.

- ❖ 4 έτη Μαιευτικής – Γυναικολογίας
- ❖ Εργασιακή απασχόληση ως ειδικευμένος Μαιευτήρ -
Γυναικολόγος
- ❖ 2003 – Σήμερα : Ελεύθερος επαγγελματίας ιατρός , μέλος
ιατρικού συλλόγου Αθηνών , συνεργάτης ιδιωτικών
μαιευτηρίων.

Δ. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά

Γαλλικά

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έγινε από τη Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών υπό τη διεύθυνση του καθηγητού Γ. Κρεατσά.

Προ της αναφοράς μου στο θέμα της διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίησή της .

Τον καθηγητή κ. Γεώργιο Κρεατσά, ο οποίος από τα πρώτα έτη της ειδικότητας ενεθάρρυνε και παρότρυνε την εκπόνηση διδακτορικών διατριβών των οποίων συνεχώς παρακολουθούσε την εξέλιξή τους βοηθώντας με τις χρήσιμες συμβουλές του.

Τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δημήτριο Μπότση για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον του, την επίβλεψη και καθοδήγηση του έως την ολοκλήρωση της διατριβής .

Τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Οδυσσέα Γρηγορίου για την επιστημονική του καθοδήγηση και τις εμπειριστατωμένες συμβουλές του.

Τον επίκουρο καθηγητή κ. Δημήτριο Χασιάκο για τη βοήθειά του στην εκτέλεση του ερευνητικού μέρους.

Τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Χρυσικόπουλο που μου ανέθεσε την εκπόνησή της προ της συνταξιοδότησής του.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Μοίρα για τη βοήθειά του και τις συμβουλές του με τις μετρήσεις του εργαστηρίου του, τα υπόλοιπα μέλη ΔΕΠ, το προσωπικό του Αρεταίειου και τις γυναίκες που συμμετείχαν στη διατριβή.

Η διατριβή αναφέρεται στην υπερανδρογοναιμία, ένα μείζον πρόβλημα που αντιμετωπίζουν πολλές γυναίκες το οποίο πέραν της γνωστής αισθητικής επιβάρυνσης (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία) και των συνεπακόλουθων ψυχολογικών διαταραχών, μπορεί να προκαλέσει και

- Ανωμαλίες κυκλικότητας της έμμηνης ρύσης (συχνομηνόρροια, αραιομηνόρροια, δευτεροπαθή αμηνόρροια).
- Υπογονιμότητα: (στείρωση λόγω ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, καθ' εξιν αποβολές).
- Αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με μακροπρόθεσμη εμφάνιση καρδιοαγγειακής νόσου.
- Αρρενοποιητικές εκδηλώσεις.
- Υπερπλασία – καρκίνος ενδομητρίου λόγω της μονομερούς δράσης των οιστρογόνων αφού η

υπερανδρογοναιμία συνυπάρχει συχνά με ανωοθυλακιορρηξία.

Τα αίτια της υπερανδρογοναιμίας είναι πολλά όπως και οι εξετάσεις που απαιτούνται για τη διερεύνηση τους. Ένα από τα πρώτα βήματα της διαγνωστικής προσέγγισης είναι ο ορμονολογικός έλεγχος με κυριότερο δείκτη την ελεύθερη τεστοστερόνη. Σκοπός αυτής της διατριβής ήταν να συγκρίνουμε την διαγνωστική αξία της ελεύθερης τεστοστερόνης σε μία ομάδα δασύτριχων γυναικών με το ειδικό προστατικό αντιγόνο P.S.A., το οποίο στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται ως νεοπλασματικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτου στους άνδρες.

Έχει βρεθεί όμως ότι αυτή η χυμοθρυψίνη P.S.A. υπάρχει στα περισσότερα βιολογικά υγρά των γυναικών πλην όμως με τις υπάρχουσες εργαστηριακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη δύσκολα ανιχνεύεται. Πιθανολογώντας ότι στις δασύτριχες γυναίκες, λόγω υπερανδρογοναιμίας, τα επίπεδα του είναι αυξημένα, πραγματοποιήσαμε την διατριβή.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια ευαίσθητων εργαστηριακών μεθόδων μέτρησης ορμονών στον ορό, δοκιμασιών διέγερσης και καταστολής ενδοκρινών αδένων, σύγχρονων απεικονιστικών εξετάσεων υψηλής ευκρίνειας και επεμβατικών καθετηριασμών αγγείων αδένων για ορμονικούς προσδιορισμούς, κατέστη δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός των ανδρογόνων και άλλων ορμονών στον ορό, καθώς και η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στα διάφορα αίτια της υπερανδρογοναιμίας.

Ορίζουμε ως **υπερανδρογοναιμία** την παθολογική αύξηση της στάθμης των ανδρογόνων στο αίμα των γυναικών, η οποία προκαλεί αυξημένη ανδρογονική δράση. Οι διαταραχές που παρουσιάζουν οι υπερανδρογονικές γυναίκες είναι:

- Δερματικές εκδηλώσεις: δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία.
- Ανωμαλίες κυκλικότητας της έμμηνης ρύσης: συχνομηνόρροια, αραιομηνόρροια, δευτεροπαθής αμηνόρροια.
- Αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με μακροπρόθεσμη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.
- Αρρενοποιητικές εκδηλώσεις
- Υπογονιμότητα: στειρώση λόγω ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, καθ' ἑξιν αποβολές.

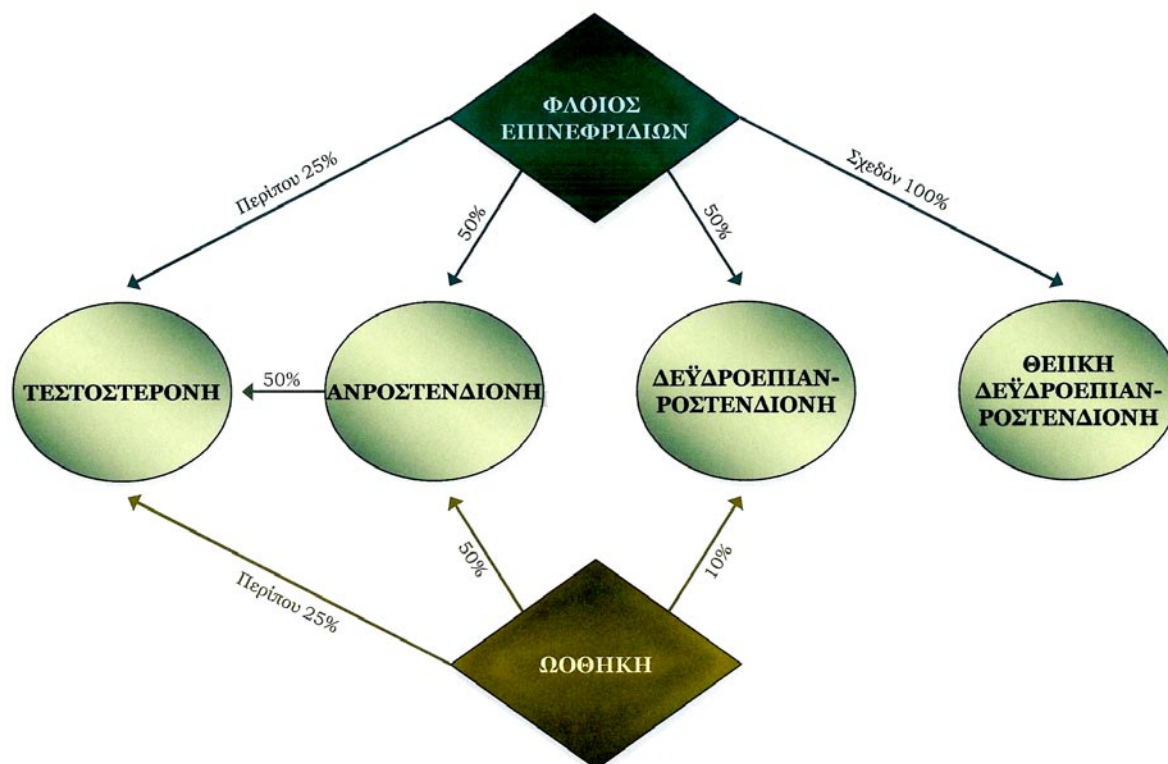
- Υπερπλασία – καρκίνος ενδομητρίου: λόγω της μονομερούς και παρατεταμένης δράσης των οιστρογόνων, αφού η υπερανδρογοναιμία συνυπάρχει συχνά με ανωοθυλακιορρηξία.

Από τα ανωτέρω υποδηλώνεται ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν τα ανδρογόνα στη φυσιολογική γυναίκα και κυρίως στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκονται τα ανδρογόνα, πρέπει να γνωρίζουμε τα κέντρα παραγωγής τους και τους αλληλορρυθμιστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν τη βιοσύνθεση, τον μεταβολισμό, τη μεταφορά και την απέκκριση στους ιστούς – κύτταρα στόχους.

1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Τα ανδρογόνα παράγονται στη φυσιολογική γυναίκα από δύο ενδοκρινείς αδένες, την ωθήκη και το φλοιό των επινεφριδίων, υπό τον έλεγχο του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα και τοπικής ρύθμισης από ουσίες με αυτοκρινή-παρακρινή δράση. Τα βασικά ανδρογόνα που παράγονται στην ωθήκη και τα επινεφρίδια είναι τέσσερα:

- ♦ Τεστοστερόνη (T)
- ♦ Δ4-Ανδροστενδιόνη (Δ4-A)
- ♦ Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)
- ♦ Θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S)



Σχήμα 1: Συμβολή της ωοθήκης, του φλοιού των επινεφριδίων και της περιφέρειας στην παραγωγή ανδρογόνων

Οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια συνεισφέρουν εξίσου στην παραγωγή Τεστοστερόνης κατά 25% το καθένα, ενώ το υπόλοιπο 50% προέρχεται από το μεταβολισμό της Δ4-Ανδροστενδιόνης.

Η Δ4-Ανδροστενδιόνη προέρχεται σε ποσοστό 50% από την ωοθήκη και 50% από τα επινεφρίδια.

Η Δεϋδροεπιανδροστερόνη παράγεται κατά 90% από τα επινεφρίδια και μόνο 10% από την ωοθήκη

Η Θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη προέρχεται σχεδόν εξ'ολοκλήρου από τα επινεφρίδια (Σχήμα 1).

A. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Η επικρατούσα σήμερα «θεωρία των δύο κυττάρων» εξηγεί την ορμονοπαραγωγή στην ωοθήκη, η οποία είναι χρονοεξαρτώμενη, ανάλογα με την ημέρα και τη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου. Ακολουθώντας τον υποθάλαμο-υποφυσιακό άξονα, βλέπουμε ότι η υποφυσιακή LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης να παράγουν ανδρογόνα, τα οποία αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα μέσω των αρωματοποιών ενζύμων, που αναπτύσσονται κάτω από την επίδραση της υποφυσιακής FSH στα κοκκώδη κύτταρα.

Η βασική μονάδα παραγωγής ανδρογόνων – οιστρογόνων στην ωοθήκη είναι το ωοθυλάκιο. Η εξελικτική διαδικασία της παραγωγής των ορμονών έχει ως εξής: ήδη στο μέσο της εμβρυϊκής ζωής, περί την 16^η – 20^η εβδομάδα, οι ωοθήκες φθάνουν να έχουν το μέγιστο αριθμό αρχέγονων ωοκυττάρων, που είναι 6-7 εκατομμύρια περίπου.

Στη συνέχεια, ξεκινά η διαδικασία της μειωτικής διαίρεσης, και στο στάδιο της διπλοταινίας της πρώτης μειωτικής προφάσεως

σχηματίζεται το αρχέγονο ωοθυλάκιο, το οποίο περιβάλλεται από ένα στοίχο επιθηλιακών κυττάρων, τα κοκκώδη κύτταρα.

Από την 20^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής, μέσω μιας δυναμικής διαδικασίας, η οποία συνεχίζεται σε όλες τις ηλικίες (εμβρυϊκή, παιδική, εφηβική, αναπαραγωγική, κλιμακτήριος), τα αρχέγονα ωοθυλάκια μεγαλώνουν και με το μηχανισμό της ατρησίας εξαφανίζονται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στη γέννηση να έχουμε 2 εκατομμύρια πρωτογενή ωοθυλάκια και στην εφηβεία 300-400.000, εκ των οποίων μόνο 400-500 θα προχωρήσουν σε πλήρη ωρίμανση και ωοθυλακορρηξία κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας.

Εξελικτικά, το πρωτογενές ωοθυλάκιο πολλαπλασιάζει τα κοκκώδη κύτταρα, αποκτώντας τρεις ή περισσότερες στιβάδες, και το ωοθυλάκιο χωρίς άντρο μετατρέπει τα περιβάλλοντα αδιαφοροποίητα κύτταρα σε ορμονοπαραγωγά.

Αυτό γίνεται με τη δημιουργία υποδοχέων για την LH¹ και την παραγωγή δύο σημαντικών ενζύμων, του ενζύμου αποκοπής πλευρικών αλύσεων (P450 scc)² και της 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (3β-HSD)³. Στο στάδιο αυτό, τα κύτταρα της θήκης αποκτούν την ικανότητα παραγωγής προγεστερόνης (P).

Ακολουθεί η δημιουργία του άντρου στο ωοθυλάκιο και ο μεταβολισμός της προγεστερόνης σε Δ4-ανδροστενδιόνη με το ενζυμικό σύστημα 17α υδροξυλάση - 17,20 δεσμολάση του κυτοχρώματος P450 (P450 c17)⁴.

Τα κοκκώδη κύτταρα τώρα αποκτούν αρωματοποιό ικανότητα με την επίδραση της FSH και μεταβολίζουν τα ανδρογόνα της θήκης σε οιστρογόνα, με κυριότερο εκπρόσωπο την οιστραδιόλη (E₂). Αν ακολουθήσει ωοθυλακορρηξία, κάτω από την επίδραση της

προωοθυλακιωρρηκτικής αιχμής της LH, τα κύτταρα της θήκης ωχρινοποιούνται και παράγουν προγεστερόνη.

Αν το ωοθυλάκιο οδηγηθεί σε ατρησία, τα κύτταρα της θήκης υπερτρέφονται και συνεχίζουν την παραγωγή Δ4-ανδροστενδιόνης, με τη βοήθεια του ενζυμικού συστήματος P450 c17, υπό την επίδραση της LH και της ινσουλίνης⁵.

Στη ρύθμιση της διαδικασίας παραγωγής ανδρογόνων ενέχονται αυξητικοί παράγοντες και κυτταροκίνες, που με αυτοκρινή και παρακρινή δράση μειώνουν τη βιοσύνθεση ανδρογόνων (Πίνακας 1).

Πίνακας 1

ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ – ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ	ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ
ΚΚ	FGF-β	↓
ΚΘ, ΚΚ	TGF-β (P450c17α↓)	↓
ΚΘ, ΚΚ	TGF-α	↓
ΚΚ	ΑΚΤΙΒΙΝΗ	↓
ΚΚ, ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ	IL-1β	↓
ΚΚ, ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ	TNF-α	↓

Οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας-Β (FGF-B)⁶, που παράγεται στα κοκκώδη κύτταρα, οι μετασχηματιστικοί αυξητικοί παράγοντες α και β (TGF_α, TGF_β)^{7,8} από τα κοκκώδη κύτταρα της θήκης και η ακτιβίνη⁹ από τα κοκκώδη κύτταρα.

Από τις κυτταροκίνες^{10,11} (ανοσορυθμιστικές ουσίες των κοκκωδών κυττάρων και των φαγοκυττάρων της ωοθήκης), αναφέρουμε την ιντερλευκίνη 1β (IL-1β)^{12,13} και τον ογκονεκρωτικό παράγοντα-α (TNF α)¹⁴. Οι παραπάνω ουσίες δρουν μειώνοντας τη δραστηριότητα του ενζυμικού συστήματος P450 c17, καταλήγοντας σε μείωση της βιοσύνθεσης – συσσώρευση ανδρογόνων, που οδηγεί σε ωοθυλακική ατρησία.

Στο κυρίαρχο όμως ωοθυλάκιο απαιτείται η ύπαρξη αυξημένου υποστρώματος ανδρογόνων, τα οποία, με τη βοήθεια των αρωματικών ενζύμων που διαθέτει, θα μετατραπούν σε οιστραδιόλη (E₂). Δηλαδή, παράλληλα με την αυξημένη βιοσύνθεση ανδρογόνων έχουμε και αυξημένη μετατροπή τους σε E₂.

Αυτό επιτυγχάνεται με τους εξής μηχανισμούς:

1. Η αυξημένη FSH παράγει φολλιστατίνη, η οποία αναστέλλει την ακτιβίνη που μειώνει την παραγωγή ανδρογόνων¹⁵.
2. Η διαρκώς αυξανόμενη E₂ από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο προκαλεί ελάττωση της ανασταλτικής δράσης του TGF β στην προκαλούμενη από την LH παραγωγή ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης¹⁶.
3. Η FSH και η E₂ αυξάνουν την παραγωγή IGF-1¹⁷, ο οποίος διεγείρει την εξαρτώμενη από την LH παραγωγή ανδρογόνων μέσω αυξημένης έκφρασης γονιδίων του ενζύμου P450 scc και αύξησης της δραστηριότητας του ενζύμου P450 c17^{18, 19}.
4. Η FSH διεγείρει την παραγωγή ανασταλτίνης στα κοκκώδη κύτταρα, ενισχύοντας την παραγωγή ανδρογόνων στα

κύτταρα της θήκης μέσω αυξημένης δραστηριότητας των ενζύμων P450 scc και 3β-HSD²⁰.

Αν κάποιος από τους ανωτέρω μηχανισμούς διαταραχθεί, με συνέπεια μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων άρα και ελάττωση της E₂, καταλήγουμε στην εκφύλιση του ωοθυλακίου. Αν η συνέπεια είναι μείωση της αρωματοποίησης λόγω ανεπαρκούς παραγωγής αρωματικών ενζύμων, καταλήγουμε σε υπερανδρογοναιμία και ατρησία του ωοθυλακίου.

B. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Τα επινεφρίδια αποτελούνται από το μυελό κεντρικά και το φλοιό περιφερικά. Και οι δύο αυτές περιοχές είναι ορμονοπαραγωγές, διαφέρουν όμως στην εμβρυϊκή προέλευση, στη λειτουργία και στις παραγόμενες ορμόνες. Ο μυελός των επινεφριδίων παράγει αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη, ενώ ο φλοιός γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή και γεννητικές ορμόνες, υπό μορφή 17-κετοστεροειδών.

Στο φλοιό διακρίνουμε 3 ζώνες με διαφορετική ορμονική παραγωγή, ποιοτικά και ποσοτικά, οι οποίες από έξω προς τα έσω είναι η σπειροειδής, η στηλιδωτή και η δικτυωτή ζώνη.

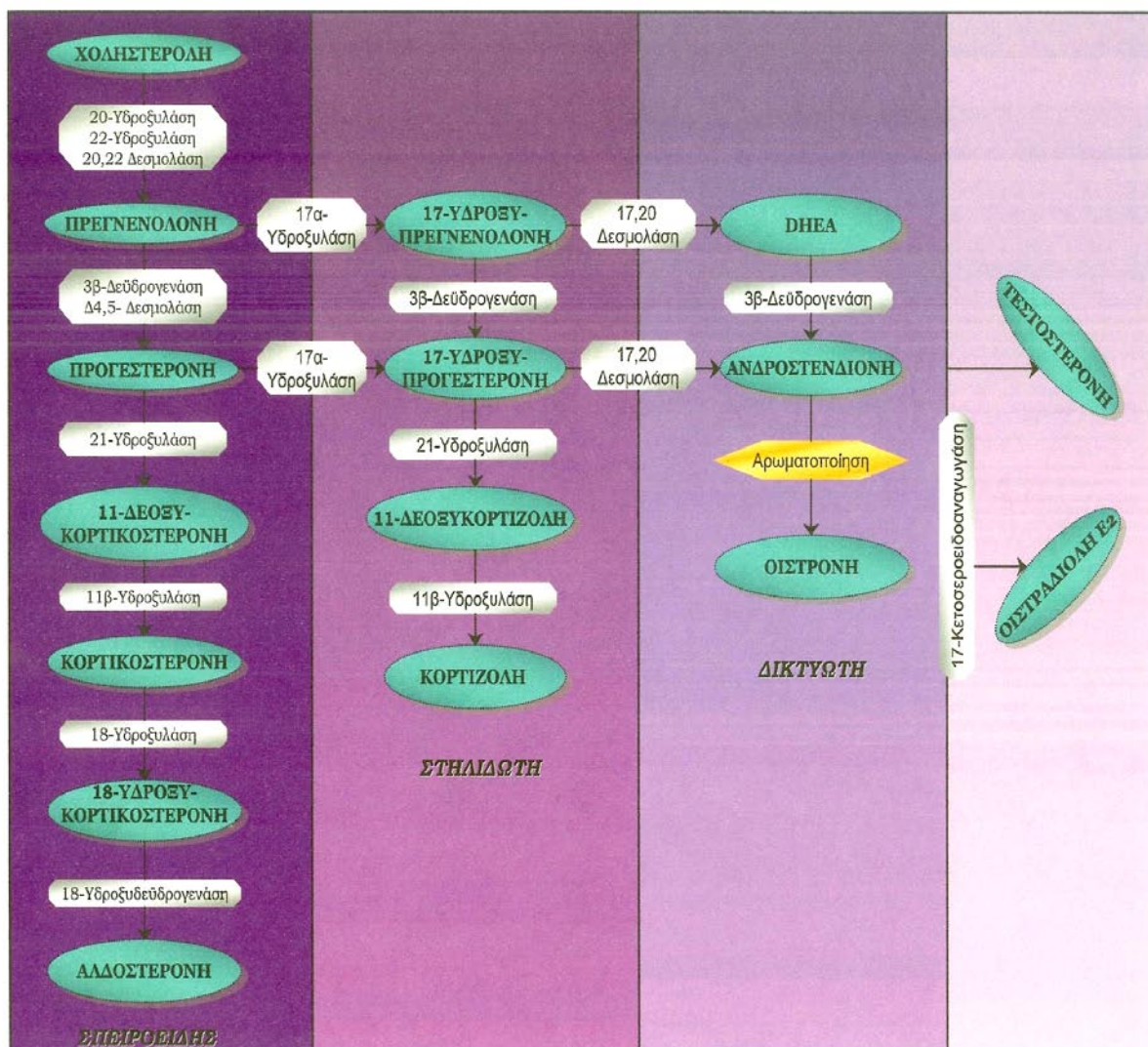
Λειτουργικά, ο φλοιός υπακούει στο αξίωμα του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Στον υποθάλαμο παράγεται ο CRH και στην υπόφυση η ACTH (αδενοκορτικοτρόπος).

Με την επίδραση των παραπάνω ορμονών και χρησιμοποιώντας ως πρόδρομο ουσία τη χοληστερίνη, έχουμε την παραγωγή κορτιζόνης, αλδοστερόνης, δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), θεικής δεϋδρο-

επιανδροστερόνης (DHEA-S), Δ4-ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης.

Στη στεροειδογένεση του φλοιού των επινεφριδίων²¹ συμμετέχουν πολλά ένζυμα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2, με κυριότερο την 21α-υδροξυλάση, η οποία παίζει κομβικό ρόλο στην ορμονοπαραγωγή και στις τρεις ζώνες του φλοιού.

Στη σπειροειδή ζώνη, μέσω του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης και με τα ένζυμα 21α-, 11β- και 18α-υδροξυλάση του



Σχήμα 2: Στεροειδογένεση στις τρεις ζώνες του επινεφριδιακού φλοιού (σπειροειδή, στηλιδωτή, δικτυωτή). Έλλειψη ή ελάττωση των ενζύμων στην κάθετη κλίμακα (ζώνες φλοιού) θα προκαλέσει συσσώρευση των πρόδρομων στεροειδών, με αποτέλεσμα οριζόντια εκτροπή της στεροειδογένεσης σε DHEA (δεϋδροεπιανδροστερόνη), με εγγενή δυνατότητα μετατροπής της Δ4-Ανδροστενδιόνης σε τεστοστερόνη.

κυτοχρώματος P450, παράγεται από την προγεστερόνη αρχικά 11-δεοξυκορτικοστερόνη (DOC), εν συνεχεία κορτικοστερόνη και τελικά αλδοστερόνη. Η αλδοστερόνη είναι σημαντική στην ηλεκτρολυτική ισορροπία του οργανισμού, αφού, δρώντας στους νεφρούς, προκαλεί επαναπορρόφηση νατρίου και απέκκριση καλίου.

Στη στηλιδωτή ζώνη, από τη 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OH P) μέσω της 21α-υδροξυλάσης, παράγεται 11-δεοξυκορτιζόνη και από αυτήν μέσω της 11β-υδροξυλάσης, κορτιζόνη.

Στη δικτυωτή, τέλος, ζώνη από την πρεγνενολόνη μέσω της 17α-υδροξυλάσης παράγεται 17-υδροξυπρεγνενολόνη και τελικά DHEA, ενώ από την προγεστερόνη μέσω της 17α-υδροξυλάσης 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OH P) και τέλος Δ4- ανδροστενδιόνη, η οποία δύναται να μεταβολισθεί σε τεστοστερόνη ή οιστρόνη μέσω αρωματοποίησης.

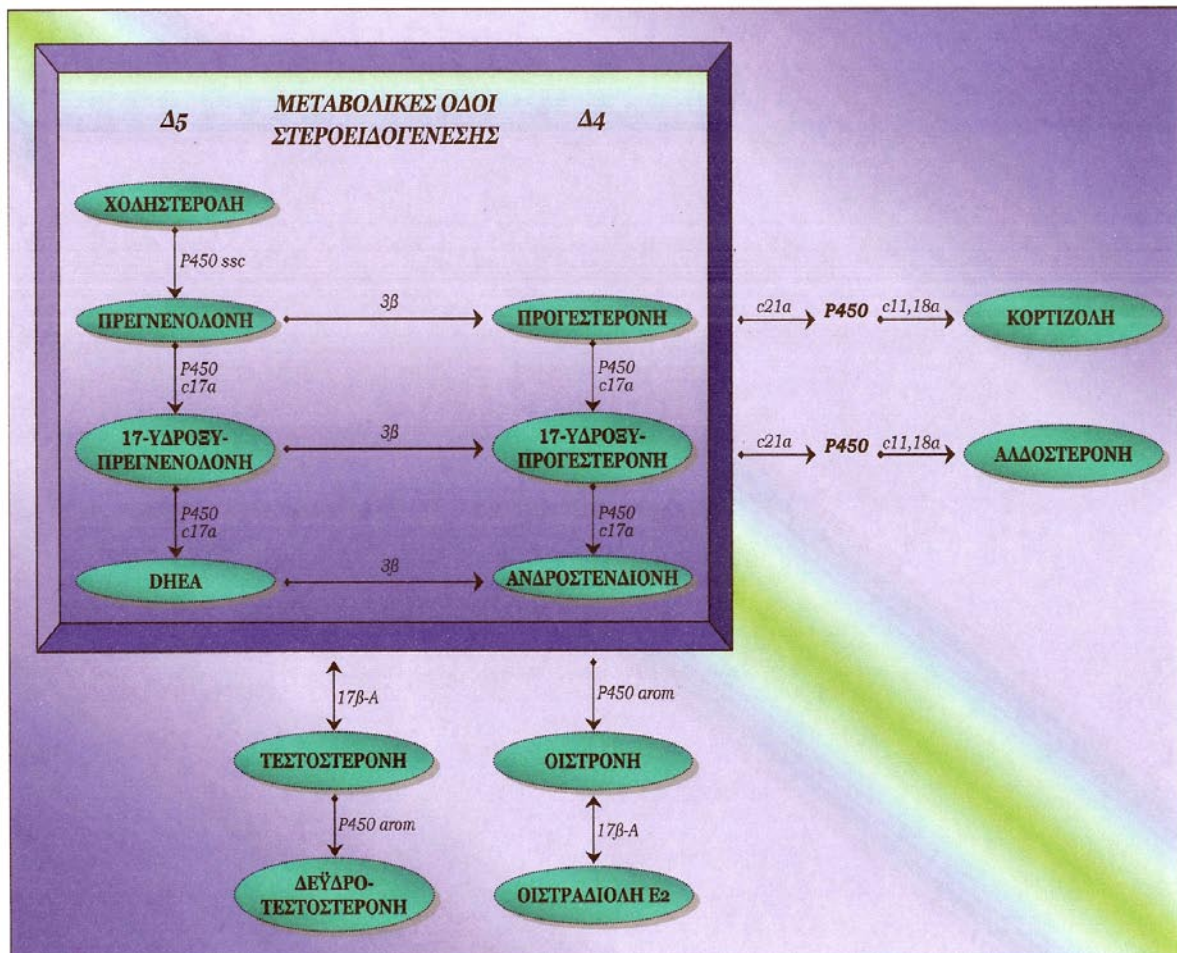
2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΜΕΤΑΦΟΡΑ, ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ

Τα ανδρογόνα στη γυναίκα αποτελούν ενδιάμεσους μεταβολίτες στη διαδικασία της παραγωγής οιστραδιόλης (E_2) από τις ωοθήκες και κορτιζόνης (F) από το φλοιό των επινεφριδίων (Σχήμα 3).

Ο μεταβολισμός των στεροειδών γίνεται με τις Δ4 - Δ5 οδούς και ένα σημαντικό τμήμα αυτών είναι κοινό στις ωοθήκες και τα επινεφρίδια. Τα στεροειδή στις Δ4,5 οδούς μεταβολίζονται με τα ένζυμα 17α-υδροξυλάση και 17,20-δεσμολάση του κυτοχρώματος P450.

Οι μεταβολίτες της Δ5 οδού μετατρέπονται σε μεταβολίτες της Δ4 οδού με το ένζυμο 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση.



Σχήμα 3: Η βιοσύνθεση των στεροειδών.

Εντός του πλαισίου απεικονίζεται η κοινή βιοσύνθεση σε ωοθήκες και επινεφριδιακό φλοιό.

P450: κυτόχρωμα 450, scc: αποκοπή πλευρικών αλύσεων, c17a: 17α-υδροξυλάση, c18a: 18α-υδροξυλάση, c11: 11β-υδροξυλάση, 17β-A: 17β-αναγωγή, 3β: 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση, 5α-A: 5α-αναγωγή, P450arom: αρωματικά ένζυμα.

Στις ωοθήκες, η Δ4-A μεταβολίζεται σε Τ στα κύτταρα της θήκης, ενώ στα κοκκώδη κύτταρα μέσω της 17β-αναγωγής σε οιστρόνη E₁, που θα καταλήξει στην παραγωγή οιστραδιόλης E₂.

Στο φλοιό των επινεφριδίων με τις υδροξυλάσες 21α, 11β, 18α του κυτροχρώματος P450, η προγεστερόνη P μεταβολίζεται σε αλδοστερόνη και η 17-OH P σε κορτιζόνη F.

Η τεστοστερόνη T, ο κυριότερος εκπρόσωπος των ανδρογόνων, κυκλοφορεί στο πλάσμα των γυναικών συνδεδεμένη σε ποσοστό 66% με τη φυλοσύνδετη σφαιρίνη SHBG, 33% με λευκωματίνες και μόνο το 1% του συνόλου αποτελεί την ελεύθερη – δραστική μορφή

Γίνεται αντιληπτό ότι η ολική τεστοστερόνη δεν αποτελεί πάντα καλό δείκτη υπερανδρογοναιμίας, γιατί σε φυσιολογικές τιμές T μπορεί να είναι αυξημένη η ελεύθερη τεστοστερόνη FTesto λόγω μείωσης της SHBG. Η SHBG παράγεται, όπως και οι περισσότερες πρωτεΐνες, στο ήπαρ και η παραγωγή της έχει θετική συσχέτιση με τα οιστρογόνα και τις θυρεοειδικές ορμόνες και αρνητική με τα ανδρογόνα, την ινσουλίνη και την παχυσαρκία (Πίνακας 2).

Πίνακας 2

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗ ΣΥΤΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ SHBG

↑ ↓

Οιστρογόνα

Υπερθυρεοειδισμός

Κίρρωση ήπατος

↑ ↓

Ανδρογόνα

Υποθυρεοειδισμός

Γλυκοκορτικοειδή

Υποσιτισμός

Παχυσαρκία, κυρίως στις γυναίκες

Η Τ με το ένζυμο 5α-αναγωγάση μετατρέπεται σε διϋδροτεστοστερόνη DHT, που είναι το τοπικά δραστικό ανδρογόνο του δέρματος. Η DHT, με τη σειρά της, αποδομείται σε 3α-ανδροστενδιόλη και αποβάλλεται στα ούρα υπό μορφή γλυκουρονιδίου.

Το ανδρογονικό προφίλ της δασύτριχης γυναίκας διαφέρει στο ότι η κύρια πηγή παραγωγής Δ4-Α και Τ είναι η ωοθήκη. Μόνο το 25% της Τ προέρχεται από το μεταβολισμό της Δ4-Α στην περιφέρεια και το ποσοστό της FTesto είναι συνήθως 2% ή και περισσότερο, ανάλογα βέβαια και με την αιτία της υπερανδρογοναιμίας. Υπάρχουν π.χ εξαιρετικά δασύτριχες γυναίκες με φυσιολογικό ορμονικό έλεγχο και ο δασυτριχισμός αποδίδεται στην τοπικά αυξημένη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης.

3. ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

Υπάρχουν 4 βασικές κατηγορίες αιτίων που προκαλούν υπερανδρογοναιμία:

- Ωοθηκική υπερανδρογοναιμία
- Επινεφριαδική υπερανδρογοναιμία
- Εξωαδενική υπερανδρογοναιμία
- Χρήση φαρμάκων ή ουσιών που προκαλούν υπερανδρογοναιμία

A. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Οφείλεται σε ορμονοπαραγωγούς όγκους των ωοθηκών και σε λειτουργικής αιτιολογίας παθήσεις, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών

ωοθηκών, η αντίσταση στην ινσουλίνη – υπερινσουλιναιμία, η παχυσαρκία και η απίσχναση (*Πίνακας 2*).

A1 Ορμονοπαραγωγοί όγκοι ωοθηκών

Κοκκιοκυτταρικός όγκος: Πρόκειται για στρωματικό, σχετικά συχνό όγκο της ωοθήκης, που παράγει κυρίως οιστρογόνα και σε ελάχιστες περιπτώσεις ανδρογόνα.

Όγκοι κυττάρων Sertoli-Leydig: Σπάνιοι στρωματικοί όγκοι, εμφανιζόμενοι συνήθως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αν και έχουν μεγάλο εύρος σε σχέση με την ηλικία (2-62 έτη). Παράγουν κυρίως τεστοστερόνη και σπάνια Δ4-ανδροστενδιόνη, προγεστερινοειδή, οιστρογόνα, α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη και ανασταλτίνη, με αποτέλεσμα να έχουμε κλινικά έκδηλο δασυτριχισμό, ακόμα και αρρενοποιητικά φαινόμενα.

Γοναδοβλάστωμα: Εξαιρετικά σπάνιος στρωματικός όγκος, εμφανιζόμενος σε νεαρές γυναίκες, ο οποίος παράγει ανδρογόνα και οιστρογόνα. Κλινικά, παρουσιάζεται με δασυτριχισμό και αρρενοποίηση.

Ωχρίνωμα στρώματος: Εμφανίζεται μεταξύ 28-74 ετών με μέσο όρο τα 60 έτη, παράγει ανδρογόνα – οιστρογόνα και εκδηλώνεται με δασυτριχισμό, αρρενοποίηση και λειτουργικές αιμορραγίες μήτρας.

Όγκοι κυττάρων της πύλης (τα κύτταρα μοιάζουν με Leydig): Εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες (μέσος όρος 61 έτη) και παράγουν μεγάλες ποσότητες τεστοστερόνης, προκαλώντας δασυτριχισμό και αρρενοποίηση.

Όγκοι κυττάρων πύλης (τα κύτταρα μοιάζουν με επινεφριδικά): Παράγουν κορτιζόνη, προκαλώντας εικόνα Cushing.

Τα ορώδη και βλενώδη κυστανεδώματα, οι όγκοι Brenner, τα καλοήγη κυστικά τερατώματα, τα δυσγερμινώματα και οι όγκοι Krükenberg περιστασιακά παράγουν ανδρογόνα.

Πίνακας 3

ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΟΓΚΟΙ ΩΟΘΗΚΗΣ	
ΑΥΞΙΝΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΟΡΜΟΝΟΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΟΓΚΟΙ
Όγκοι στρώματος	
Κοκκιοκυτταρικός	Οιστρογόνα (ανδρογόνα, προγεστερόνη)
Θήκωμα	Οιστρογόνα, ανδρογόνα
Όγκος κυττάρων Sertoli	Οιστρογόνα (ανδρογόνα)
Όγκος κυττάρων Leydig	Ανδρογόνα
Μικτός όγκος κυττάρων Sertoli – Leydig	Ανδρογόνα (οιστρογόνα, προγεστερινοειδή)
Γοναδοβλάστωμα	Ανδρογόνα, οιστρογόνα
Όγκοι ορμονοπαραγωγών κυττάρων	
Ωχρίνωμα	Ανδρογόνα, οιστρογόνα
Όγκος κυττάρων της πύλης	Ανδρογόνα
Όγκος επινεφριδικών κυττάρων	Κορτιζόλη
Όγκοι γεννητικών κυττάρων	
Δυσγερμίνωμα	hCG
Τεράτωμα	Σεροτονίνη, θυροξίνη
Χοριοκαρκινώμα	hCG
Γοναδοβλάστωμα	Ανδρογόνα, hCG

A2 Λειτουργική υπερανδρογοναιμία

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, PCO:

Χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωοθυλακορρηξία, αφού πρώτα αποκλειστούν δευτερογενείς αιτίες, όπως η όψιμη υπερπλασία των επινεφριδίων, η υπερπρολακτιναιμία και τα νεοπλάσματα που εκκρίνουν ανδρογόνα.

Αν και το ποσοστό του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό είναι ασαφές²², σε επιλεγμένες ομάδες, όπως γυναίκες με υπογονιμότητα, είναι περίπου 5%, ενώ σε γυναίκες με διαταραχές εμμήνου ρύσεως, δασυτριχισμό, ακμή και παχυσαρκία κυμαίνεται στο 19%.

Στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου PCO ενέχονται πολλοί παράγοντες, για την κατανόηση των οποίων πρέπει να γνωρίζουμε ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά. Στο PCO έχουμε αυξημένα επίπεδα LH, ινσουλίνης και IGF-1 ενώ είναι ελαττωμένη η FSH. Συνήθως το πηλίκο LH/FSH είναι μεγαλύτερο από 2-3. Οι μεσοκυκλικές αιχμές της LH – FSH, που αποτελούν χαρακτηριστικό του φυσιολογικού κύκλου, απουσιάζουν στο PCO, με αποτέλεσμα τους ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους^{23,24}. Με βάση τα παραπάνω, σε μια γυναίκα με PCO συμβαίνουν τα εξής:

Τα αρχέγονα ωοθυλάκια μπαίνουν σε διαδικασία ωρίμανσης. Υπό την επίδραση της LH παράγουν ανδρογόνα από τα κύτταρα της θήκης, ενώ η FSH τα αρωματοποιεί σε οιστρογόνα στα κοκκώδη κύτταρα. Η LH είναι αυξημένη, ενώ η δράση της ενισχύεται από την ινσουλίνη, που εμφανίζεται αυξημένη στο 50% των γυναικών με PCO και μαζί με τον αυξημένο IGF-1 προκαλούν άνοδο στην παραγωγή ανδρογόνων²⁶. Η ελαττωμένη FSH δεν βοηθάει στην αρωματοποίηση της πληθώρας

των ανδρογόνων, με αποτέλεσμα η στεροειδογένεση να είναι υπέρ των ανδρογόνων²⁶.

Τα ανδρογόνα, η ινσουλίνη και ο IGF-1 ελαττώνουν την SHBG²⁷, με αποτέλεσμα αύξηση των ελευθέρων –βιολογικά δραστικών– ανδρογόνων, τα οποία προκαλούν δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα δέρματος κ.α.

Η υπερανδρογοναιμία θα εμποδίσει την ωρίμανση του ωοθυλακίου, το οποίο θα καταλήξει σε ατρησία.

Η περίσσεια ανδρογόνων της θήκης μετατρέπεται στην περιφέρεια (δέρμα, υποδόριο λίπος) σε οιστρογόνα.

Η ελεύθερη E_2 είναι αυξημένη λόγω της ελάττωσης της SHBG, ασκώντας μιτωτική δράση στα λιπώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση παχυσαρκίας. Ταυτόχρονα, ελαττώνοντας την κατασταλτική δράση των οπιοειδών του εγκεφάλου και της ντοπαμίνης, διεγείρει την έκκριση GnRH και την ευαισθησία της υπόφυσης στην GnRH. Το αποτέλεσμα είναι αύξηση του πηλίκου LH/FSH, αφού η FSH είναι λιγότερο ευαίσθητη στις ώσεις GnRH. Τέλος, η αυξημένη E_2 ελαττώνει την απευθείας κατασταλτική δράση της ντοπαμίνης στην έκκριση LH.

Η ελαττωμένη FSH αυξάνει την παραγωγή ινχιμπίνης, η οποία με τη σειρά της έχει εκλεκτικά κατασταλτική δράση στην έκκριση FSH.

Για την αιτιολογία του PCOS, η οποία παραμένει άγνωστη, ενοχοποιούνται πολλοί παράγοντες, ωοθηκικοί, επινεφριδιακοί, υποθαλαμικοί, υποφυσιακοί, ενώ τα τελευταία χρόνια κερδίζει συνεχώς έδαφος η θεωρία της εμπλοκής της ινσουλίνης και IGF-1 στους περίπλοκους μηχανισμούς του συνδρόμου²⁸⁻³³.

Σχετικά με την κλινική εικόνα του συνδρόμου, θα μπορούσαμε να πούμε ότι κανένα σύμπτωμα δεν είναι τυπικό και ικανό για να τεθεί η διάγνωση. Αν και η φωτογραφία της γυναίκας με PCO είναι εκείνη της παχύσαρκης, δασυτρίχης και με διαταραχές κύκλου, στον αντίποδα η βιβλιογραφία αναφέρει ότι περίπου 59% των PCO δεν είναι παχύσαρκες, 31% δεν έχουν δασυτριχισμό και 71% έχουν φυσιολογικούς κύκλους. Οι ορμονολογικές παράμετροι και τα υπερηχογραφικά ευρήματα επίσης δεν έχουν απόλυτη διαγνωστική ακρίβεια. Έτσι η διάγνωση τίθεται από το συνδυασμό κλινικής εικόνας, ορμονολογικού profil και υπερηχογραφικής απεικόνισης των ωοθηκών:

• *Κλινική εικόνα*

- ✓ Δασυτριχισμός, 69%: Δεν εξαρτάται μόνο από την υπερανδρογοναιμία αλλά και από την ευαισθησία του βολβού των τριχών στα ανδρογόνα³⁴.
- ✓ Παχυσαρκία, 41%: Σημαντικό χαρακτηριστικό χωρίς απόλυτη διαγνωστική αξία³⁵.
- ✓ Υπογονιμότητα, 74%: Ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με PCO συλλαμβάνει χωρίς καμία βοήθεια. Γι' αυτό, η σκέψη της θεραπείας με σκοπό την πρόκληση ωοθυλακορρηξίας πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μετά από ένα χρόνο³⁶⁻³⁷.
- ✓ Διαταραχές του κύκλου, 29%: Αραιομηνόρροια – μηνομητρορραγίες από την ακατάπαυστη δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο, αφού οι ωοθυλακιορρηξίες είναι σπάνιες, με αποτέλεσμα να μην παράγεται προγεστερόνη. Οι γυναίκες με PCO μακροπρόθεσμα έχουν

σχετικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ενδομητρίου³⁸.

- ✓ Αμηνόρροια, 51%.
- ✓ Διφασικό θερμομετρικό διάγραμμα, 15%.
- ✓ Ωχροί σωμάτιο στη λαπαροσκόπηση, 22%.

Τα δύο τελευταία επιβεβαιώνουν ότι οι γυναίκες με PCO επιτυγχάνουν λίγες ωοθυλακιορρηξίες.

• *Εργαστηριακά ευρήματα*

- ✓ Αναλογία LH/FSH αυξημένη, συχνά 2-3 φορές υπέρ της LH. Χρειάζονται πολλαπλές μετρήσεις επειδή οι γοναδοτροπίνες εκκρίνονται κατά ώσεις, ενώ υπάρχουν γυναίκες με τυπικό PCO και φυσιολογική σχέση LH/FSH.
- ✓ LH αυξημένη ή φυσιολογική
- ✓ FSH φυσιολογική ή ελαττωμένη
- ✓ Τεστοστερόνη αυξημένη
- ✓ Ανδροστενδιόνη αυξημένη
- ✓ Οιστρόνη αυξημένη
- ✓ 17-β οιστραδιόλη φυσιολογική ή ελαττωμένη
- ✓ DHEA-S αυξημένη
- ✓ SHBG ελαττωμένη

• *Υπερηχογραφικός έλεγχος*

Ο υπερηχογραφικός χαρακτηρισμός των πολυκυστικών ωοθηκών απαιτεί την παρουσία δύο ευρημάτων:

- ✓ ύπαρξη πολλαπλών μικρών κυστικών σχηματισμών, τουλάχιστον 10 ανά τομή, διαμέτρου 2-8mm, αλλά συχνά και μεγαλύτερων, και
- ✓ αύξηση του στρώματος.

Ωστόσο ένα 10-25% των φυσιολογικών ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών έχουν υπερηχογραφικά ευρήματα πολυκυστικών ωοθηκών, ενώ 10% των PCO δεν έχουν στην υπερηχογραφική μελέτη ευρήματα πολυκυστικών ωοθηκών.

• *Παθολογοανατομικά δεδομένα*

Αν και ο ωοθηκικός ιστός είναι διαθέσιμος για μελέτη σε μικρό αριθμό γυναικών, πρέπει να πληρούνται τα εξής παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά:

- ✓ Διογκωμένες ωοθήκες
- ✓ Πεπαχυσμένος φλοιός
- ✓ Απουσία ωχρού σώματος
- ✓ Αυξημένος αριθμός άτρητων με άντρο ωοθυλακίων
- ✓ Αυξημένο στρώμα ή στρωματική υπερθήκωση.

Όμως, 40% των κλινικά αποδεδειγμένων PCO είχαν ωοθήκες φυσιολογικού μεγέθους και 46% δεν είχαν πεπαχυσμένο φλοιό. Άρα ούτε και παθολογοανατομικά μπορούμε να καθορίσουμε το PCO³⁹. Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις αμηνόρροιας, η δοκιμασία προγεστερόνης (χορήγηση 10mg μεδροξυπρογεστερόνης

για 5-7 ημέρες, διακοπή και εμφάνιση εμμήνου ρύσεως μετά 3-5 ημέρες) είναι θετική σε PCO.

Αφού δεν γνωρίζουμε το αίτιο του PCO, δεν υπάρχει και αιτιολογική θεραπεία. Η θεραπεία είναι μόνο συμπτωματική και περιλαμβάνει:

- ▲ Πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας: Χορήγηση κλομιφαίνης για 6 μήνες και επί αποτυχίας χρήση γοναδοτροπινών, HMG ή ανασυνδυασμένης FSH. Λαπαροσκοπική καυτηρίαση (drilling) της επιφάνειας των ωοθηκών⁴⁰ αντί της ιστορικής πλέον σφηνοειδούς εκτομής.
- ▲ Αντιανδρογόνα για κοσμητικούς λόγους, με παράλληλη αισθητική τοπική φροντίδα.
- ▲ Συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα οποία βελτιώνουν τον δασυτριχισμό, την ακμή και τη λιπαρότητα, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με αντιανδρογόνα, ενώ παρέχουν αντισυλληπτική προστασία και προφυλάσσουν από καρκίνο του ενδομητρίου.
- ▲ Δίαιτα και σωματική άσκηση.

Αντίσταση στην ινσουλίνη – Υπερινσουλιναμία⁴¹:

Όπως είδαμε και προηγουμένως, στο PCO εμφανίζεται μια αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Χαρακτηρίζουμε ως αντίσταση στην ινσουλίνη (Insulin Resistance, IR) την ελαττωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη συγκέντρωση της ορμόνης, με αποτέλεσμα για

να εκλυθεί η κανονική βιολογική απάντηση να εκκρίνεται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία).

Υπάρχουν τρεις τύποι που προκαλούν τη διαταραχή αυτή (Πίνακας 4):

Τύπος Α: Μειωμένη λειτουργικότητα των υποδοχέων ινσουλίνης λόγω ελαττωματικής δεσμευτικής ικανότητας της ινσουλίνης στον υποδοχέα της, οφειλόμενη συνήθως σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την ορμόνη – μείωση του αριθμού των υποδοχέων της ινσουλίνης, οφειλόμενη σε γενετική βλάβη ή παχυσαρκία· προκαλεί υπερανδρογοναιμία σοβαρής μορφής.

Εκδηλώνεται από την παιδική ηλικία με κλειτοριδομεγαλία και δασυτριχισμό στα κορίτσια. Κατά την εφηβεία, αυξάνεται η στάθμη της τεστοστερόνης στο πλάσμα και εμφανίζεται ωοθηκική στρωμάτωση. Κλινικά, οι έφηβες παρουσιάζουν διαταραχές εμμηνορρυσίας (αραιομηνόρροια, δευτεροπαθή αμηνόρροια), δερματικές εκδηλώσεις (δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα δέρματος), αύξηση μυϊκής μάζας, κλειτοριδομεγαλία, αλωπεκία και το σύνδρομο HAIR-AN.

Πίνακας 4

ΤΥΠΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ			
Α	Β	Γ	Δ
Μειωμένη λειτουργικότητα των υποδοχέων ινσουλίνης ή μικρότερος αριθμός τους	Αντισώματα ενάντια στους υποδοχείς ινσουλίνης	Μετα-υποδοχειακή βλάβη	Μείωση της ινσουλίνης
Γενετική βλάβη, Παχυσαρκία	Αυτοάνοσοι καταστάσεις του κολλαγόνου και των αγγείων	Παχυσαρκία	Μείωση της ινσουλίνης
Σοβαρής μορφής	Μικρής μέχρι μέτριας μορφής	Μέτριας μορφής	Μείωση της ινσουλίνης

Το σύνδρομο HAIR-AN (Hyper Androgenism Insulin Resistance Acanthosis Nigricans) είναι αποτέλεσμα έντονης υπερανδρογοναιμίας. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις υπόλοιπες εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας, εμφανίζεται η μελανίζουσα ακάνθωση, δερματική πάθηση στην οποία παρατηρείται υπερκεράτωση της επιδερμίδας και βαθυχρωματισμός ορισμένων περιοχών του σώματος όπως ο αυχένας, οι αγκώνες, τα γόνατα και η έσω επιφάνεια των μηρών.

Τύπος Β: Αντισώματα κατά των υποδοχέων ινσουλίνης. Παρατηρείται σε γυναίκες που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα του κολλαγόνου και των αγγείων (ρευματοειδής αρθρίτις, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.α.) και εκδηλώνεται με μικρού έως μετρίου βαθμού υπερανδρογοναιμία.

Τύπος Γ: Βλάβη στο μετά τον υποδοχέα της ινσουλίνης επίπεδο. Οφείλεται στην παχυσαρκία και η υπερανδρογοναιμία είναι μετρίου βαθμού.

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με τους υποδοχείς των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων IGF-1, IGF-2 και τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, EGF. Οι αυξητικοί αυτοί παράγοντες βρίσκονται σε διάφορα όργανα, όπως η ωοθήκη. Η υπερινσουλιναιμία, λοιπόν, ενεργοποιεί υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, ευνοώντας την παραγωγή ανδρογόνων. Οι γυναίκες με υπερινσουλιναιμία – υπερανδρογοναιμία παρουσιάζουν διαταραχές εμμήνου ρύσεως τύπου αραιομηνόρροιας – δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα

δέρματος, αλωπεκία ή και σοβαρότερες αρρενοποιητικές εκδηλώσεις σε υψηλότερες στάθμες ανδρογόνων στο αίμα.

Παχυσαρκία:

Η παχυσαρκία συνυπάρχει τόσο με την υπερινσουλιναίμια, όσο και με την υπερανδρογοναιμία, αλληλεπιδρώντας μαζί τους ως εξής:

- a) Η παχυσαρκία και τα ανδρογόνα ελαττώνουν την SHBG, με συνέπεια αύξηση του κλάσματος της ελεύθερης T.
- b) Η παχυσαρκία σχετίζεται ευθέως ανάλογα με την ινσουλίνη, ενώ η SHBG σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ινσουλίνη.
- c) Η παχυσαρκία και η υπερινσουλιναίμια προκαλούν μείωση της παραγωγής SHBG στο ήπαρ.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η παχυσαρκία έχει ευνοϊκό ρόλο στην αύξηση της βιοσύνθεσης ανδρογόνων και στη δημιουργία μιας υπερινσουλιναϊκής κατάστασης.

Η παχυσαρκία αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη (IR), χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει ότι όλοι οι παχύσαρκοι αναπτύσσουν IR.

Εκείνο που έχει ιδιαίτερη σημασία σχετικά με την υπερανδρογοναιμία και την ανάπτυξη IR είναι η ταξινόμηση της παχυσαρκίας σε δύο τύπους, την παχυσαρκία του άνω και του κάτω τμήματος του σώματος. Στον πρώτο τύπο, την παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος, έχουμε μεγάλη εναπόθεση λιπώδους ιστού στον αυχένα, τους ώμους και την κοιλιακή χώρα και γυναίκες αυτής της κατηγορίας από την αναπαραγωγική ηλικία εμφανίζουν μετρίου έως σοβαρού βαθμού χρόνια υπερινσουλιναίμια και στην πλειοψηφία

τους υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα στον δεύτερο τύπο, την παχυσαρκία του κάτω τμήματος του σώματος, η εναπόθεση του λιπώδους ιστού εντοπίζεται στους γλουτούς και τους μηρούς και οι γυναίκες αυτής της κατηγορίας σπανίως εμφανίζουν μικρού βαθμού IR και περιστασιακά υπερανδρογοναιμία. Η διαφορά αυτή πιθανολογείται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι τα λιπώδη κύτταρα του άνω τμήματος του σώματος στις παχύσαρκες γυναίκες έχουν μειωμένη ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης.

Απίσχυση:

Είναι γνωστό ότι το σωματικό λίπος πρέπει να κυμαίνεται σε ορισμένα φυσιολογικά πλαίσια για να έχουμε μια φυσιολογική, επαναλαμβανόμενη σε τακτά χρονικά διαστήματα, E.P.

Παρεκτροπές από τα φυσιολογικά αυτά πλαίσια σωματικού λίπους, είτε υπό την μορφή παχυσαρκίας, είτε υπό τη μορφή απίσχυσης, οδηγούν κατά σειρά σε ανεπάρκεια ωχρού σωματίου (συχνομηνόρροια), ανωοθυλακιόρρηξία (αραιομηνόρροια) και τέλος, σε δευτεροπαθή αμηνόρροια. Στην απότομη και ακραία απώλεια σωματικού λίπους, που γίνεται είτε οικειοθελώς για αισθητικούς λόγους (μόδα), είτε από παθολογικά αίτια, όπως στην ψυχογενή ανορεξία, έχουμε κάποιου βαθμού υπερανδρογοναιμία, που εκδηλώνεται με δασυτριχισμό. Ειδικά στην ψυχογενή ανορεξία, ο δασυτριχισμός είναι καθολικός, σε όλο το σώμα.

B. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Το αποτέλεσμα της επινεφριδιακής υπερλειτουργίας είναι η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κορτιζόνης και ανδρογόνων, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τόσο τον υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό, όσο και τον υποθαλαμο-υποφυσι-οωθητικό άξονα. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόνης, μέσω αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης, μειώνουν την έκκριση της ACTH, του CRH, της GnRH, των FSH-LH και της E₂. Σε περίπτωση που η υπερλειτουργία των επινεφριδίων οφείλεται σε υπερέκκριση CRH, επηρεάζεται αρνητικά η έκκριση GnRH μέσω β-ενδορφίνης. Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων επίσης επηρεάζουν αρνητικά την έκκριση των γοναδοτροπινών και τη δράση της E₂ στα όργανα στόχους⁴⁴.

Τα αίτια της επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας είναι:

- ❖ Πρώιμη αδρεναρχή
- ❖ Καλοήθεις και κακοήθεις νεοπλασίες επινεφριδίων
- ❖ Υπερπρολακτιναιμία
- ❖ Διαταραχές στο κυτόχρωμα P450
- ❖ Ανεπάρκεια επινεφριδιακών ενζύμων

Πρώιμη αδρεναρχή: Χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη ανάπτυξη αμφισεξουαλικού τριχώματος στη μασχάλη και το εφήβαιο, σε ηλικία μικρότερη των 8 ετών στα κορίτσια και των 9 ετών στα αγόρια, χωρίς αρρενοποιητικές εκδηλώσεις. Οφείλεται σε άγνωστης αιτιολογίας πρόωρη παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων και

χρειάζεται προσοχή στη διαφορική διάγνωση από τη μη κλασική μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων.

Καλοήθεις και κακοήθεις νεοπλασίες επινεφριδίων: Το αντιπροσωπευτικότερο παράδειγμα καλοήθους νεοπλασίας είναι το επινεφριδιακό αδένωμα, που οφείλεται στο σύνδρομο Cushing. Το σύνδρομο Cushing χαρακτηρίζεται από πανσεληνοειδές προσωπείο, παχυσαρκία, υπέρταση, λεπτά άκρα, υπεργλυκαιμία, δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αραιομηνόρροια ή και αμηνόρροια κ.α., τα οποία είναι αποτέλεσμα της συνεχούς υπερπαραγωγής κορτιζόνης. Οι κακοήθεις όγκοι των επινεφριδίων είναι σπάνιοι και χαρακτηρίζονται από συγκεντρώσεις $T > 1.5-2.0 \text{ mg/ml}$ και $\text{DHEA-S} > 7000 \text{ mg/ml}$ συνήθως. Στη διάγνυσή τους βοηθούν η αξονική – μαγνητική τομογραφία.

Υπερπρολακτιναιμία: Σε ένα ποσοστό 40% των περιπτώσεων υπερπρολακτιναιμίας υπάρχει δασυτριχισμός και υπερανδρογοναιμία. Στο πλάσμα είναι αυξημένες οι DHEA, DHEA-S, $\Delta 4\text{-A}$ και FTesto. Η επινεφριδιακή προέλευση των ανδρογόνων φαίνεται από την καταστολή τους μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Θεραπευτικά, χορηγούμε βρωμοκρυπτίνη για να ελαττώσουμε τη στάθμη της προλακτίνης.

Διαταραχές στο κυτόχρωμα P450: Πρόκειται για αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων 17υδροξυλάση - 17,20δεσμολάση, τόσο στις ωοθήκες, όσο και στα επινεφρίδια. Βασίζεται στην παρατήρηση γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁴⁵, όπου έγινε καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας χορηγώντας GnRH-ανάλογα και διεγείροντας τα επινεφρίδια με ACTH, προκαλώντας αυξημένες στάθμες 17-OH P, $\Delta 4\text{-A}$ και DHEA-S. Στην παθογένεια των παραπάνω

ενοχοποιείται ο IGF-1 (ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας), ο οποίος σε συνεργασία με την LH προκαλεί αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες, ενώ συμβάλλει και στην αύξηση και διαφοροποίηση των εμβρυϊκών επινεφριδιακών κυττάρων.

Ανεπάρκεια επινεφριδιακών ενζύμων: Πρόκειται για κληρονομικές παθήσεις της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης μεταβιβαζόμενες με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που οφείλονται σε μεταλλαγμένα γονίδια, υπεύθυνα για την κωδικοποίηση ενζύμων βιοσύνθεσης της κορτιζόνης. Τα ένζυμα αυτά είναι η 21-υδροξυλάση, η 11β-υδροξυλάση και η 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση (3β-HSD). Οι παραπάνω ανεπάρκειες περιγράφονται με τον κλινικό όρο «Συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων» (Congenital Adrenal Hyperplasia - CAH)^{46,47,48}.

α) Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης: Είναι το συχνότερο αίτιο συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, 90-95% όλων των περιπτώσεων CAH, αποτελεί τη συχνότερη αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσο^{49,50} και εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα^{51,52}. Ανάλογα με το βαθμό ανεπάρκειας του ενζύμου έχουμε μικρή ή ελάχιστη παραγωγή κορτιζόνης και αλδοστερόνης. Η ανεπάρκεια της κορτιζόνης F οδηγεί μέσω παλίνδρομης αλληλορύθμισης σε υπερέκκριση ACTH, διέγερση – υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και εκτροπή της στεροειδογένεσης στην οδό των ανδρογόνων. Κι αυτό συμβαίνει, επειδή οι συσσωρευόμενες ποσότητες προγεστερόνης και 17-OH προγεστερόνης, στην αδυναμία τους να μετατραπούν σε άλατο- και γλυκοκορτικοειδή αντίστοιχα, λόγω έλλειψης της 21-υδροξυλάσης, μεταβολίζονται σε Δ4-Ανδροστενδιόνη και Τεστοστερόνη, προκαλώντας σημαντική υπερανδρογοναιμία.

Υπάρχουν 3 μορφές της νόσου, ανάλογα με το βαθμό ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης.

1. Κλασσική μορφή με απώλεια άλατος (100% ανεπάρκεια ενζύμου)
2. Κλασσική μορφή με απλή αρρενοποίηση (ανεπάρκεια μεταξύ 50% και 100%)
3. Μη κλασσική μορφή (NC-CAH) (<50% ανεπάρκεια)

Η κλασσική μορφή εκδηλώνεται από την ενδομήτρια ζωή, ενώ η μη κλασσική εκδηλώνεται στην αρχή της εφηβείας, όπου η μερική ανεπάρκεια του ενζύμου δεν μπορεί να ανταπεξέλθει στον αυξημένο ρυθμό στεροειδογένεσης⁵³⁻⁵⁸.

Το $\frac{1}{3}$ των περιπτώσεων CAH εκδηλώνεται με απλή αρρενοποίηση (Simple Virilization), ενώ τα υπόλοιπα $\frac{2}{3}$ εμφανίζουν επιπρόσθετα και το σύνδρομο απώλειας άλατος (Salt Wasting), λόγω πλήρους ανεπάρκειας παραγωγής αλδοστερόνης. Στο σύνδρομο αυτό, το ερμαφρόδιτο νεογνό, εκτός από τις αρρενοποιητικές εκδηλώσεις, παρουσιάζει σοβαρή υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία, χαμηλή στάθμη αλδοστερόνης και αν δεν τεθεί έγκαιρα η διάγνωση, υπάρχει άμεσος κίνδυνος για τη ζωή του. Η αρρενοποίηση περιορίζεται μόνο στα εξωτερικά γεννητικά όργανα, αφού στο θήλυ έμβρυο η απουσία όρχεων δεν επιτρέπει την παραγωγή του ανασταλτικού παράγοντα των πόρων του Müller (Müllerian Inhibiting Factor, MIF).

Στην περίπτωση της NC-CAH παρατηρείται μερική ανεπάρκεια (<50%) της 21-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα να παράγονται επαρκείς ποσότητες κορτιζόνης και αλδοστερόνης κατά τη γέννηση και να απουσιάζουν τα φαινόμενα αρρενοποίησης και ηλεκτρολυτικών

διαταραχών. Η ανεπάρκεια αυτή εκδηλώνεται κλινικά λίγο πριν από την εφηβεία, όπου το ένζυμο δεν μπορεί να ανταπεξέλθει στο αυξημένο φορτίο στεροειδογένεσης. Στην NC-CAH, το κορίτσι εμφανίζει πρόωμη ανάπτυξη του τριχώματος στις σεξουαλικές περιοχές, ακμή και ήπια κλειτοριδομεγαλία. Η συμπτωματολογία επιτείνεται κατά την εφηβεία, εμφανίζοντας όμως πολυμορφία, και μοιάζει με πολυκυστική νόσο ωοθηκών. Έτσι, κλινικά έχουμε πρόωρη αδρεναρχή-εμμηναρχή, προχωρημένη οστική ηλικία με χαμηλό όμως τελικό ύψος, δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα, διαταραχές εμμήνου ρύσεως έως και δευτεροπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα. Εργαστηριακά υπάρχει αύξηση των 17-OH P, Δ4-A και Τα, ενώ φυσιολογικές ή ελαφρά αυξημένες είναι οι DHEA και DHEA-S.

Η κλινική, ορμονική ακόμα και η υπερηχογραφική εικόνα μοιάζουν με PCOS και χρειάζεται προσοχή στη διαφορική διάγνωση, αφού η αντιμετώπιση είναι τελείως διαφορετική.

Υπάρχει συσχετισμός της νόσου με το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA⁵⁹. Τα αντιγόνα HLA-BW₄₇, -BW₅₁, -DR₂, και -DR₇ σχετίζονται με την κλασική μορφή, ενώ τα HLA-B₁₄ και -DR₁ με την μη κλασική μορφή της νόσου. Η συχνότητα της NC-CAH ποικίλει γεωγραφικά, παρουσιάζοντας ιδιαίτερη αύξηση στην εβραϊκή φυλή, ενώ στην Ελλάδα η συχνότητα της είναι χαμηλή. Σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού, όπως άτομα με πρόωρη αδρεναρχή ή γυναίκες με δασυτριχισμό και αραιομηνόρροια, η συχνότητα της NC-CAH αυξάνεται σημαντικά.

β) Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης⁶⁰: Αποτελεί το 5-8% των περιπτώσεων CAH. Η 11β-υδροξυλάση είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό της 11-δεοξυκορτιζόνης σε κορτιζόνη και της

δεοξυξορτικοστερόνης σε κορτικοστερόνη. Σε ανεπάρκεια του ενζύμου, η υπόφυση μέσω της ACTH διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των παραπάνω πρόδρομων ουσιών, οι οποίες τελικά μετατρέπονται σε ανδρογόνα μέσω εκτροπής της μεταβολικής οδού, ενώ ο φλοιός των επινεφριδίων γίνεται υπερπλαστικός.

Υπάρχουν δύο τύποι ανεπάρκειας: η κλασική, με συχνότητα 5-8% των περιπτώσεων CAH και η, αρκετά σπανιότερη, μη κλασσική μορφή, που απαντάται σε ποσοστό μικρότερο του 1% των περιπτώσεων με υπερανδρογοναιμία. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό στην ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης αποτελεί η πρόωμη εμφάνιση υπέρτασης στα $\frac{2}{3}$ των περιπτώσεων κλασσικής μορφής. Η αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων είναι όμοια με αυτή της έλλειψης 21-υδροξυλάσης, όπως και τα φυσιολογικά έσω γεννητικά όργανα που γίνονται λειτουργικά μετά τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

γ) Ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (3β-HSD)⁶¹: Η 3β-HSD βρίσκεται στο φλοιό των επινεφριδίων, στις γονάδες και σε εξωαδενικούς ιστούς. Χρησιμεύει στη βιοσύνθεση της προγεστερόνης και της 17-OH προγεστερόνης, από τις οποίες παράγονται η αλδοστερόνη και η κορτιζόνη στο φλοιό των επινεφριδίων, και η Δ4-ανδροστενδιόνη και η Τεστοστερόνη στις ωοθήκες. Η ανεπάρκεια ή έλλειψη του ενζύμου οδηγεί σε ανεπαρκή παραγωγή κορτιζόνης με ή χωρίς ανεπαρκή παραγωγή αλδοστερόνης, με συνέπεια αυξημένη έκκριση ACTH, που έχει ως αποτέλεσμα την υπερπλασία των επινεφριδίων. Στους άνδρες κατά την εφηβεία, η ανεπάρκεια του ενζύμου προκαλεί διαφόρου βαθμού υπογοναδισμό και στις γυναίκες δασυτριχισμό, ανωμαλίες κύκλου και συμπτωματολογία PCOS.

Γ. ΕΞΩΑΔΕΝΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Το ήπαρ και το δέρμα παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των ανδρογόνων. Διαταραχές του μεταβολισμού των ανδρογόνων στα δύο αυτά όργανα οδηγούν σε λειτουργική υπερανδρογοναιμία. Στις φυσιολογικές γυναίκες, η ωοθηκική και επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων μεταβολίζεται σε ανενεργή παράγωγα. Στις υπερανδρογοναιμικές γυναίκες αντιθέτως, σημαντική ποσότητα T και Δ4-A μεταβολίζεται στο δέρμα στο ισχυρό ανδρογόνο DHT (διϋδροτεστοστερόνη) μέσω του ενζύμου 5α-αναγωγάση, το οποίο είναι αυξημένο σε υπερανδρογοναιμικές καταστάσεις. Η πληθώρα ανδρογόνων αναστέλλει τη σύνθεση της SHBG, με αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης δραστικής T, που μέσω φαύλου κύκλου ελαττώνει περισσότερο τη σύνθεση της SHBG από το ήπαρ.

Τέλος, στο περιφερικό λίπος, που σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες είναι συνήθως πιο αυξημένο, σημαντικές ποσότητες Δ4-A μεταβολίζονται σε E₁. Αυτός ο υπεροιστρογονισμός μέσω GnRH προκαλεί υπερέκκριση LH, που με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων.

Από την παραπάνω περιγραφή διαφαίνεται ότι η υπερανδρογοναιμία είναι μια σύνθετη και πολύπλοκη διαταραχή, στην οποία ενέχονται παθήσεις υποθαλάμου, υπόφυσης, ωοθήκης, φλοιού επινεφριδίων, περιφερικού μεταβολισμού στεροειδών ορμονών και η υπερινσουλιναίμία.

4. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ – **ΤΡΙΧΟΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑ**

Οι συχνότερες, εντυπωσιακότερες και πιο ενοχλητικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας είναι οι δερματικές (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία), γι αυτό θα γίνει ιδιαίτερη μνεία. Για την κατανόηση της παθογένειάς τους είναι απαραίτητη η γνώση της φυσιολογίας της τριχοσμηγματογόνου μονάδας.

Το τρίχωμα στον άνθρωπο, σε αντίθεση με το υπόλοιπο ζωικό βασίλειο, περιορίζεται σε ορισμένες περιοχές του σώματος, ως αποτέλεσμα της εξελικτικής διαδικασίας. Ο θύλακας της τρίχας πρωτοεμφανίζεται μεταξύ 8^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής και η κατασκευή του ολοκληρώνεται την 22^η εβδομάδα περίπου. Το σώμα του νεογνού καλύπτεται από ένα λεπτό τρίχωμα, το χνούδι (lanugo), το οποίο βαθμιαία αποπίπτει και αντικαθίσταται από λεπτές, ελαφρά χρωματισμένες τρίχες που αποτελούν το παιδικό τρίχωμα.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες τριχώματος στον άνθρωπο:

α) το εκ γενετής τρίχωμα άσχετο με το φύλο (μη σεξουαλικό) που εντοπίζεται στην κεφαλή, στα φρύδια, τα βλέφαρα και τα άνω-κάτω άκρα.

β) τρίχωμα και των δύο φύλων (αμφισεξουαλικό), το οποίο αναπτύσσεται στο εφήβαιο και τη μασχάλη υπό την επήρεια των επινεφριδιακών ανδρογόνων, τα οποία μετατρέπουν το παιδικό τρίχωμα αυτών των περιοχών σε χοντρές, μακριές και έντονα χρωματισμένες τρίχες, τις ονομαζόμενες τελικές τρίχες.

γ) τρίχωμα ανδρικού τύπου (σεξουαλικό): Αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας στις ονομαζόμενες σεξουαλικές περιοχές

(γένεια, μουστάκι, ρουθούνια, αυτιά, στήθος, πλάτη, υπογάστριο, γλουτοί, έσω επιφάνεια μηρών).

Είναι χαρακτηριστικό ότι η παθολογική τριχοφυΐα στις υπερανδρογοναιμικές γυναίκες εντοπίζεται σ' αυτές τις περιοχές. Στη διάρκεια της εφηβείας υπάρχει διαφοροποίηση της ανάπτυξης του τριχώματος στα δύο φύλα. Υπό την επίδραση των ανδρογόνων των όρχεων, οι προεφηβικοί θύλακες των τριχών μετατρέπονται σε θύλακες τελικών τριχών, ενώ ταυτόχρονα αρχίζει η παραγωγή σμήγματος από τους σμηγματογόνους αδένες. Το φαινόμενο αυτό είναι μη αναστρέψιμο ακόμα και σε μείωση της συγκέντρωσης των ανδρογόνων στο αίμα. Άρα, στις υπερανδρογοναιμικές γυναίκες, εφ' όσον δημιουργηθούν θύλακες τελικών τριχών από την αυξημένη στάθμη των ανδρογόνων, αυτοί διατηρούνται ακόμα κι όταν τα ανδρογόνα επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα⁶².

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δοθούν ορισμοί σε δύο όρους που αρκετές φορές δημιουργούν σύγχυση:

Υπερτρίχωση ονομάζεται η ανάπτυξη τριχοφυΐας σε ολόκληρο το σώμα που παρουσιάζεται και στα δύο φύλα και είναι αποτέλεσμα γενετικής βλάβης, φαρμακευτικών ή χημικών ουσιών.

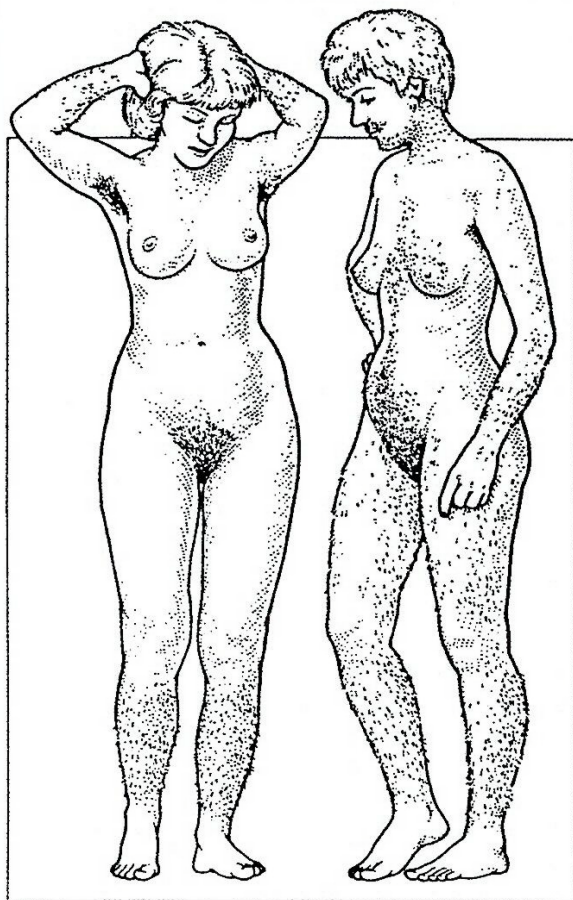
Δασυτριχισμός καλείται η ορμονοεξαρτώμενη ανάπτυξη τριχώματος στις σεξουαλικές περιοχές και σχετίζεται μόνο με το γυναικείο φύλο (*Εικόνες 1,2*).

Η τρίχα, ανάλογα με την περιοχή του σώματος, έχει μια χρονική διάρκεια ζωής που ονομάζεται βιολογικός κύκλος⁶³ και περιλαμβάνει τρεις φάσεις:

α) φάση ανάπτυξης, όπου έχουμε μιτωτική ανάπτυξη των κυττάρων του θυλάκου και αναγέννηση της τρίχας,

β) καταβολική φάση, όπου διακόπτεται η ανάπτυξη και ο θύλακας παλινδρομεί και

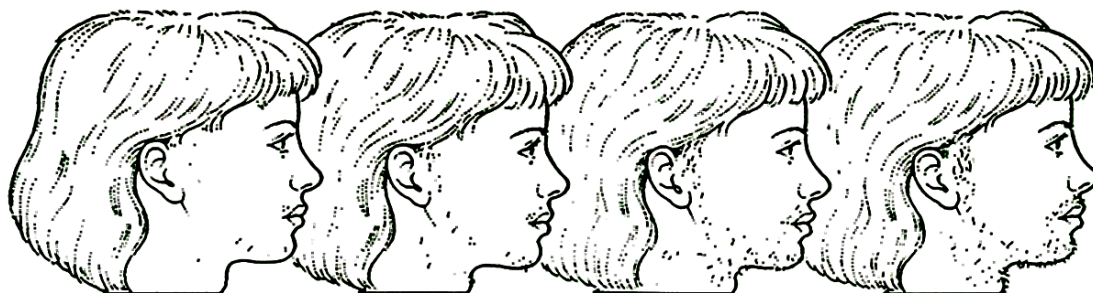
γ) φάση ηρεμίας, μέχρι να γίνει η απόπτωση της τρίχας.



Εικόνα 1: Δασυτριχισμός στο σώμα.

Η χρονική διάρκεια του βιολογικού κύκλου των θυλάκων της τρίχας διαφέρει ανάλογα με την περιοχή του σώματος όπου βρίσκεται. Στο τριχωτό της κεφαλής διαρκεί 5-7 έτη ενώ στα άκρα 2-4 μήνες. Αυτό είναι σημαντικό ως προς τη γνώση του χρόνου αναμονής των θεραπευτικών αποτελεσμάτων ενός φαρμάκου. Εμφανής βελτίωση γίνεται επισκοπικά αντιληπτή αφού εξαντληθεί η χρονική διάρκεια του

βιολογικού κύκλου της τρίχας. Πέραν του γενετικού προκαθορισμού ανάπτυξης των θυλάκων της τρίχας, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που την επηρεάζουν σε κάποιο βαθμό. Πχ. η θυροξίνη επιμηκύνει τη φάση ηρεμίας ενώ τα οιστρογόνα τη μειώνουν.



Εικόνα 2: Δασυτριχισμός διαφόρων βαθμών στο πρόσωπο.

Ο δασυτριχισμός^{64,65} στις γυναίκες οφείλεται σε δύο διαφορετικά αίτια, τα οποία δρουν, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό:

1) Υπερανδρογοναιμία

2) Αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου 5α-αναγωγή στο δέρμα και στο θύλακα της τρίχας.

Ο μηχανισμός δράσης των δύο αυτών παραγόντων είναι ο εξής:

Το ελεύθερο-δραστικό κλάσμα των ανδρογόνων του πλάσματος, εισερχόμενο στο κύτταρο του θυλάκου της τρίχας, μεταβολίζεται σε τεστοστερόνη. Το ένζυμο 5α-αναγωγή μετατρέπει την τεστοστερόνη στην τοπικά δραστική ουσία δευδροτεστοστερόνη (DHT). Η πλεονάζουσα ποσότητα DHT αποδομείται σε 3α-ανδροστανεδιόλη και αποβάλλεται στα ούρα υπό μορφή γλυκουρονιδίου. Επομένως, για να διαπιστώσουμε αν υπάρχει αυξημένη τοπικά δραστηριότητα της DHT, μετράμε τη συγκέντρωση του γλυκουρονιδίου της 3α-ανδροστανεδιόλης στα ούρα. Η συγκέντρωση της 5α-αναγωγής,

συνεπώς και ο ρυθμός παραγωγής DHT, εξαρτάται από την περιοχή του σώματος και είναι αυξημένη στις σεξουαλικές περιοχές.

Ο αριθμός των ανδρογονικών υποδοχέων στα κύτταρα-στόχους είναι γενετικά προκαθορισμένος και δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση των ανδρογόνων στο αίμα. Αντιθέτως, η στάθμη των ανδρογόνων ελέγχει τη συγκέντρωση της 5α-αναγωγάσης, με αποτέλεσμα η συνδυαστική δράση των δύο αυτών παραγόντων να δημιουργεί δασυτριχισμό. Η μοναδική περιοχή όπου τα ανδρογόνα όχι μόνο δεν προκαλούν δασυτριχισμό, αλλά αντιθέτως τριχόπτωση, είναι το τριχωτό της κεφαλής ενηλίκων ανδρών αλλά και δασύτριχων γυναικών, οι οποίες εμφανίζουν διαφόρου βαθμού αλωπεκία (Εικόνα 3).

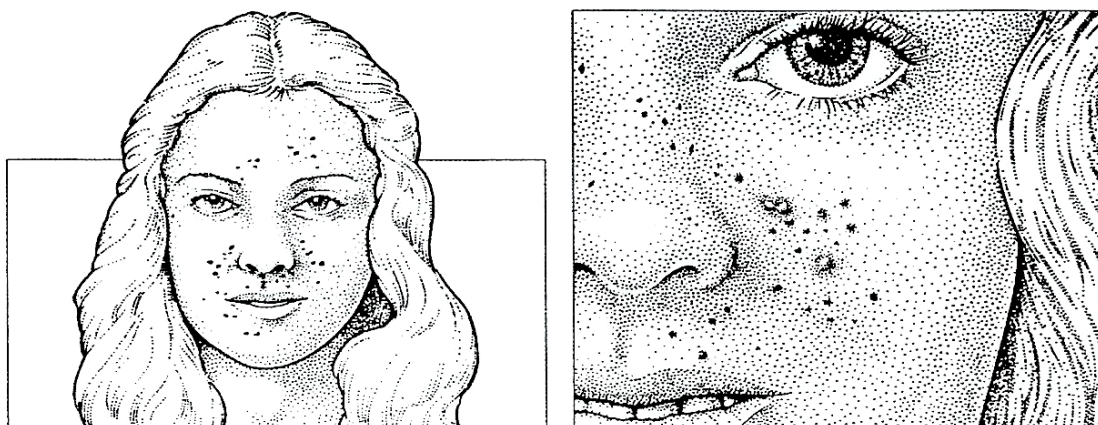


Εικόνα 3: Διάφορες μορφές αλωπεκίας.

Υπάρχουν ορισμένες γυναίκες, οι οποίες εκδηλώνουν δασυτριχισμό παρά το γεγονός ότι έχουν φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων, κανονική έμμηνο ρύση και ικανοποιητική γονιμότητα. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ιδιοπαθής δασυτριχισμός και οφείλεται στην τοπικά αυξημένη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης και όχι

στον αυξημένο αριθμό ανδρογονικών υποδοχέων, όπως πιστεύαμε παλαιότερα.

Εκτός από τον θύλακα της τρίχας, σημαντικό ρόλο στην τριχοσηγηματογόνο μονάδα έχει ο σηγηματογόνος αδένας, που παράγει σμήγμα κάτω από την επίδραση των ανδρογόνων. Σε υπερπαραγωγή σμήγματος από τον αδένά, όταν επικρατούν υπερανδρογοναιμικές συνθήκες, παρουσιάζεται κατά σειρά λιπαρότητα δέρματος, θυλακίτιδα και ακμή (Εικόνα 4). Η τελευταία εμφανίζεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της εφηβείας και υποχωρεί βαθμιαία έως το 20^ο έτος της ηλικίας.

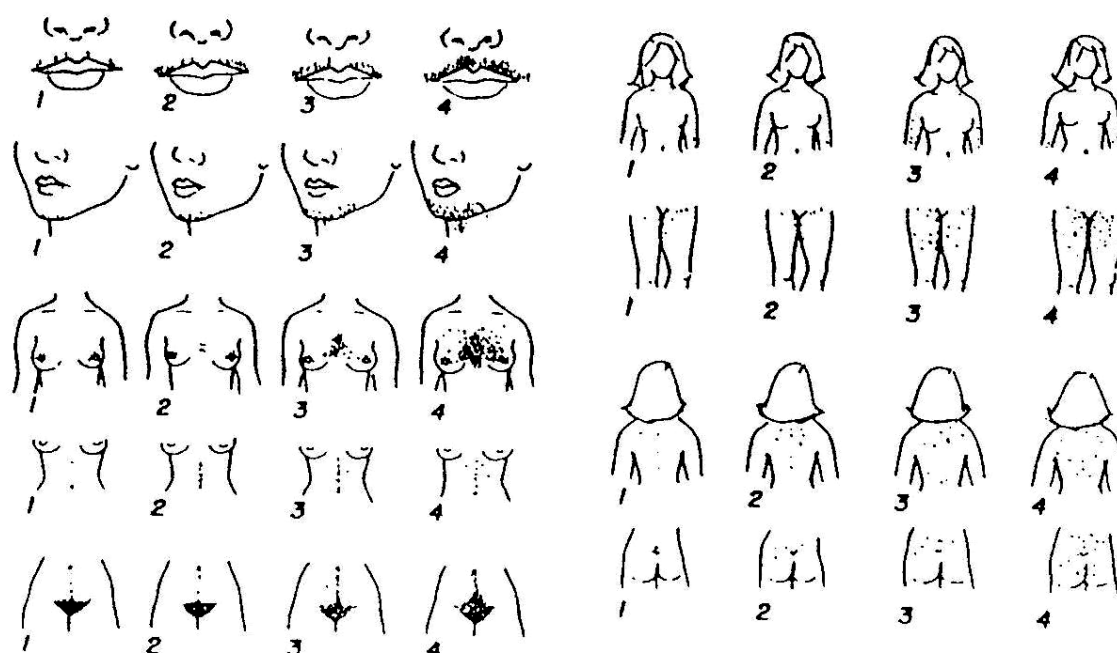


Εικόνα 4: Ακμή στο πρόσωπο.

Ο δασυτριχισμός συνυπάρχει συνήθως με ακμή διαφόρου βαθμού. Αν η ακμή αποτελεί ανεξάρτητη εκδήλωση, τότε συνήθως είναι αυξημένη η στάθμη των επινεφριδικών ανδρογόνων (DHEA, DHEA-S). Για να υπάρχει μια αριθμητική εκτίμηση του βαθμού δασυτριχισμού, η οποία επιτρέπει την καλύτερη συνεννόηση μεταξύ των ιατρών, αλλά και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, χρησιμοποιείται η βαθμολογία του συστήματος Ferriman-Gallwey⁶⁶.

Ο υπολογισμός γίνεται αξιολογώντας σε 9 περιοχές του προσώπου και του σώματος, όπου αναπτύσσεται σεξουαλικού τύπου τρίχωμα, την πυκνότητα τριχοφυΐας, την ύπαρξη και το μήκος των τελικών τριχών. Η βαθμολογία για κάθε περιοχή είναι από 0-4 όπου το 0 αντιστοιχεί σε καμία τελική τρίχα και το 4 σε πυκνή τριχοφυΐα. Θεωρητικά, η συνολική βαθμολογία είναι 0-36. Ένα άθροισμα από 0-8 θεωρείται φυσιολογικό ενώ από 9 και άνω θεωρείται δασυτριχισμός. Οι 9 αξιολογούμενες περιοχές είναι το άνω χείλος (μουστάκι), το γένειο, το στήθος, η κοιλία (μέση γραμμή), το υπογάστριο, οι βραχίονες, οι μηροί, η πλάτη και η οσφυογλουτιαία χώρα (Εικόνα 5).

Η λιπαρότητα του δέρματος, η ακμή και η τριχόπτωση αξιολογούνται με τη μέθοδο Cremoncini⁶⁷⁻⁷¹.



Εικόνα 5: Η πυκνότητα της τριχοφυΐας και το μήκος των τελικών τριχών βαθμολογούνται από 1 ως 4 σε περιοχές του προσώπου και του σώματος. Η τελική αξιολόγηση προκύπτει από την πρόσθεση των βαθμολογήσεων.

Εκτός από τις δερματικές εκδηλώσεις και τις ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως, που αποτελούν βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της υπερανδρογοναιμίας και αναλύθηκαν προηγουμένως, υπάρχουν μακροπρόθεσμα εμφανιζόμενες επιπτώσεις, με ιδιαίτερη σημασία και βαρύτητα για την υγεία της γυναίκας.

1. Διαταραχές λιποπρωτεϊνών και καρδιαγγειακή νόσος⁷²

Η διαταραχή αυτή εξαρτάται άμεσα από το αίτιο της υπερανδρογοναιμίας εξαιτίας των διαφορετικών ορμονικών συσχετισμών, πχ. στο PCOS, η υπερανδρογοναιμία συνδυάζεται με υπεροιστρογονισμό, ενώ στην NC-CAH με υποοιστρογονισμό. Είναι φανερό ότι η συνύπαρξη IR, υπερινσουλιναιμίας και παχυσαρκίας επιδεινώνει τη λιπιδαιμική κατάσταση της υπερανδρογοναιμικής γυναίκας. Στο PCOS έχουμε αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλή συγκέντρωση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης HDL. Επί παρουσίας IR, υπάρχει επιπρόσθετη μείωση της HDL. Γενικότερα, η αύξηση των τριγλυκεριδίων και της LDL, η μείωση της HDL, η παχυσαρκία, η διαταραχή του μεταβολισμού υδατανθράκων – ινσουλίνης, που είναι συνήθεις καταστάσεις υπερανδρογοναιμικών γυναικών, σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

2. Υπερπλασία και καρκίνος ενδομητρίου⁷³⁻⁷⁵

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τη συχνότερη γυναικολογική κακοήθεια, αν εξαιρέσουμε τον καρκίνο του μαστού. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ατοκία και η παρατεταμένη οιστρογονική διέγερση οφειλόμενη σε ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (συνήθης διαταραχή σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες και ιδίως σε PCOS), οιστρογονοπαραγωγούς όγκους και εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων

(ιδίως όταν η τελευταία είναι μονομερής, χωρίς την κυκλική χορήγηση προγεστερόνης). Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος καρκίνου ενδομητρίου είναι ο ενδομητριοειδής, ο οποίος αποτελεί το 80% του συνόλου και είναι ορμονοεξαρτώμενος. Πρόδρομες καταστάσεις του ενδομητριοειδούς καρκινώματος αποτελούν οι διάφορες μορφές υπερπλασίας και ιδίως η άτυπη υπερπλασία, που συχνά συνυπάρχει στον καρκίνο του ενδομητρίου. Η υπερπλασία του ενδομητρίου οφείλεται στη συνεχή, μη διακοπτόμενη έκθεση του ενδομητρίου στα οιστρογόνα.

Η κακοήθης εξαλλαγή του ενδομητρίου που παρουσιάζουν οι υπερανδρογοναιμικές γυναίκες είναι ενδομητριοειδούς τύπου στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν ορισμένοι κοινοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην υπερανδρογοναιμία και τον καρκίνο του ενδομητρίου, όπως είναι η ανωοθυλακιόρρηξη, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία σχετικά με τους IGF.

Στη χρόνια ανωοθυλακιόρρηξη είναι αυξημένη η πιθανότητα μιτωτικής εξεργασίας στο ενδομήτριο λόγω της συνεχούς επίδρασης της υπεροιστρογοναιμίας, χωρίς κάποια διαλείμματα δράσεως της αντιμιτωτικής προγεστερόνης. Η Δ4-Ανδροστενδιόνη, αλλά και η τεστοστερόνη, οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένη βιοσύνθεση στο φλοιό των επινεφριδίων και τις ωοθήκες, μεταβολίζονται στο περιφερικό λίπος σε οιστρόνη E_1 κυρίως, καθώς και σε οιστραδιόλη E_2 . Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων μειώνουν την SHBG, αυξάνοντας το κλάσμα της ελεύθερης δραστικής E_2 , επιτείνοντας έτσι την υπεροιστρογοναιμία.

Η παχυσαρκία προκαλεί ενίσχυση της υπεροιστρογοναιμίας, διότι υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις αρωματάσης, λόγω του

πλεονάζοντος λιπώδους ιστού. Παράλληλα, η ίδια η παχυσαρκία ελαττώνει τη συγκέντρωση της SHBG.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου, ενώ είναι γνωστό ότι σε αρκετές περιπτώσεις υπερανδρογοναιμίας (PCOS, ωοθηκική στρωμάτωση) συνυπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη–IR– και υπερινσουλιναιμία. Η ινσουλίνη είναι μιτογόνο ουσία και χρησιμοποιείται για την αύξηση των κυττάρων ορισμένων όγκων σε καλλιέργειες. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης και των IGFs ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης και θεωρούνται ογκογενείς. Έχει διαπιστωθεί ότι mRNA των IGFs υπάρχει στο ανθρώπινο ενδομήτριο και ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του συμπίπτουν με τις υψηλότερες στάθμες E_2 στην προχωρημένη παραγωγική φάση του κύκλου. Οι IGFs^{76,77} κυρίως, καθώς και η ινσουλίνη, επάγουν τη σύνθεση DNA και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι ελεύθερες βιολογικά δραστικές μορφές των IGFs εξαρτώνται από έξι διαφορετικά είδη συνδετικών σφαιρινών (IGF-BPs), η βιοσύνθεση των οποίων μειώνεται σε καταστάσεις υπερανδρογοναιμίας.

3. Υπογονιμότητα

Στις περισσότερες γυναίκες, η υπερανδρογοναιμία εγκαθίσταται κατά την παιδική και κυρίως την εφηβική ηλικία, προκαλώντας, εκτός από τις αισθητικές, και αναπαραγωγικές συνέπειες⁷⁸⁻⁸¹. Επειδή η επίδραση της υπερανδρογοναιμίας στη μελλοντική γονιμότητα μπορεί να είναι δραματική, έφηβες και νεαρές γυναίκες με ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και υπερανδρογοναιμία που επιμένουν 2 χρόνια μετά την εμμηναρχή, πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία⁸².

4. Οστική πυκνότητα

Αποτελεί τη μοναδική περίπτωση που η υπερανδρογοναιμία έχει θετική επίδραση, γι' αυτό και παρουσιάζεται τελευταία. Είναι πλέον εδραιωμένος ο σημαντικός ρόλος των οιστρογόνων στη διατήρηση της οστικής μάζας.

Τα ανδρογόνα επηρεάζουν την οστική πυκνότητα με δύο τρόπους.

a) Αρωματοποιούμενα σε οιστρόνη E_1 στον λιπώδη ιστό. Παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλές συγκεντρώσεις E_1 στον ορό και μεγαλύτερη οστική πυκνότητα⁸³. Άλλωστε υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη αρωματάσης στον οστίτη ιστό⁸⁴.

b) Με άμεση δράση τους στον οστίτη ιστό⁸⁵ και έμμεση, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της IL-6, που αυξάνει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών^{86,87}.

Επιβεβαίωση των παραπάνω αποτελεί το γεγονός ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπερανδρογοναιμία έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα, σε σύγκριση με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ίδιας ηλικίας, σωματικού βάρους και οιστρογονικής κατάστασης⁸⁸.

Η εξωγενής χορήγηση ανδρογόνων (σταναζολόλη)⁸⁹ ή συμπληρωματική με οιστρογόνα χορήγηση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁹⁰ αυξάνουν σημαντικά την οστική πυκνότητα. Γι' αυτό, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερανδρογοναιμίας, ιδίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία.

Αν κριθεί αναγκαία η θεραπεία, κυρίως με χορήγηση GnRH αναλόγων⁹¹ ή αντιανδρογόνων (σπιρονολακτόνη)⁹², τα οποία μειώνουν σημαντικά την οστική πυκνότητα μετά 6 έως 12 μήνες, πρέπει να προστεθούν μικρές ποσότητες οιστρογόνων (add back therapy)⁹³.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Οποιαδήποτε γυναίκα ανεξαρτήτως ηλικίας με ανωμαλίες εμμήνου ρύσεως, υπογονιμότητα, δασυτριχισμό, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία, αρρενοποίηση πρέπει να εξετάζεται για υπερανδρογοναιμία (Πίνακας 5).

Πίνακας 5

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ
Ανωμαλίες εμμήνου ρύσεως (αραιομηνόρροια, β' παθής αμηνόρροια)
Αραιο-ανωοθυλακιορρηκτική υπογονιμότητα
Δασυτριχισμός
Ακμή
Λιπαρότητα δέρματος
Αλωπεκία
Αρρενοποίηση
Παχυσαρκία
Μελανίζουσα ακάνθωση

Τρεις είναι οι κυριότεροι οι άξονες της διαγνωστικής προσέγγισης μιας υπερανδρογοναιμικής γυναίκας:

1. Αποκλεισμός ύπαρξης αρρενοποιητικού όγκου ωοθήκης ή φλοιού επινεφριδίων.
2. Αποκλεισμός σπάνιων αιτίων υπερανδρογοναιμίας, όπως σύνδρομο Cushing, υπερπρολακτιναιμία, χορήγηση – λήψη κορτιζόνης, ανδρογόνων και αναβολικών.
3. Αν αποκλειστούν τα δύο ανωτέρω, η διαφορετική διάγνωση θα γίνει ανάμεσα στα συχνότερα αίτια υπερανδρογοναιμίας, που είναι το PCOS, η υπερινσουλιναιμία και η NC-CAH.

Το ιστορικό, η φυσική εξέταση, ο ορμονολογικός και απεικονιστικός έλεγχος θέτουν με ακρίβεια τη διάγνωση (*Πίνακας 6*).

Το **ιστορικό** σε ορισμένες περιπτώσεις αποδεικνύεται σημαντικό στην ακολουθία της σωστής διαγνωστικής κατεύθυνσης. Η ταχεία εξέλιξη δασυτριχισμού, αρρενοποίησης, όπως και η πρόωμη αδρεναρχή, θέτουν την υποψία αρρενοποιητικού όγκου ωοθήκης ή φλοιού επινεφριδίων⁹⁴. Αν η ασθενής αναφέρει φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους, μειώνονται οι πιθανότητες ύπαρξης υπερανδρογοναιμίας, η οποία συνοδεύεται συνήθως από αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια. Κορίτσι με εμφάνιση αμφισεξουαλικού τριχώματος νωρίς στην παιδική ηλικία, μάλλον έχει πρόωμη αδρεναρχή. Δασυτριχισμός, ακμή και λιπαρότητα κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ιδίως όταν συνδυάζεται με αυξημένο σωματικό βάρος, συγκλίνει σε PCOS. Οι ίδιες εκδηλώσεις στην εφηβεία παρατηρούνται σε NC-CAH. Είναι αυτονόητο βέβαια ότι, πριν από οποιαδήποτε κίνηση, αναζητούμε από το ιστορικό πιθανή λήψη-χρήση κορτιζόνης, ανδρογόνων, αναβολικών ουσιών.

Πίνακας 6

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ	
ΞΥΤΞ	ΞΤΞΥ
ΞΑΤΑΤΑΥΕΥΕ	
Ωοθήκες	Υπερανδρογοναιμική χρόνια ανωοθυλακιορρηξία (συνδρ. πολυκυστικών ωοθηκών, λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία) Ωοθηκική στρωμάτωση Όγκοι ωοθηκών
Φλοιός επινεφριδίων	Σύνδρομο Cushing Μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων Όγκοι των επινεφριδίων
Περιφερικά	Ιδιοπαθής υπερανδρογοναιμία
Εγκυμοσύνη	Ωχρίνωμα
Ιατρογενώς	Εξωγενής χορήγηση ανδρογόνων, αναβολικών

Στη **φυσική εξέταση**, τα κυριότερα ευρήματα που θα αναζητήσουμε είναι δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα, κλειτοριδομεγαλία, αυξημένη μυϊκή μάζα, παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση, αλωπεκία, γαλακτόρροια κ.α .

Πανσεληνοειδές προσωπείο, παχυσαρκία με χαρακτηριστική κατανομή στον κορμό, ραβδώσεις, υπέρταση, οστεοπόρωση και υποκαλιαιμία παρατηρούνται κυρίως στο σύνδρομο Cushing⁹⁵. Η μελανίζουσα ακάνθωση σε νέες γυναίκες με δασυτριχισμό και υπερινσουλιναίμία τύπου A είναι εκδήλωση του συνδρόμου HAIR-AN⁹⁶. Μικρού βαθμού μελανίζουσα ακάνθωση μπορεί να παρατηρηθεί σε PCOS. Η συνύπαρξη αυτοάνοσων παθήσεων μάς κατευθύνει στην υπερινσουλιναίμία τύπου B και την αναζήτηση των ειδικών αντισωμάτων.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται και στοιχειοθετείται με τον **ορμονολογικό** και **απεικονιστικό έλεγχο**.

Η αιμοληψία για τη μέτρηση των ορμονών γίνεται τις πρώτες ημέρες της παραγωγικής φάσης του κύκλου (3^η – 4^η ημέρα), το πρωί, σε γυναίκες νηστικές που κοιμήθηκαν 6-8 ώρες την προηγούμενη νύχτα. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η προγεστερόνη, η οποία μετριέται περί την 21^η ημέρα του κύκλου. Εάν η γυναίκα έχει αμμηνόρροια, επιχειρούμε την πρόκληση εμμήνου ρύσεως με τη χορήγηση προγεσταγόνου. Σε αμφίβολες περιπτώσεις γίνονται δοκιμασίες διέγερσης – καταστολής ή εκλεκτικός καθετηριασμός φλεβών κάποιου αδένος για τοπικό προσδιορισμό ορμονών. Οι σύγχρονες μέθοδοι απεικόνισης, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση.

Οι κυριότεροι δείκτες υπερανδρογοναιμίας είναι η τεστοστερόνη T και η θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη DHEA-S. Όταν και οι δύο είναι σημαντικά αυξημένες, η διαφορική διάγνωση θα γίνει μεταξύ αρρενοποιητικού όγκου ωοθήκης – επινεφριδίων ή ωοθηκικής στρωμάτωσης. Η αξονική – μαγνητική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα και, σε ελάχιστες περιπτώσεις, ο τοπικός προσδιορισμός ορμονών με εκλεκτικό καθετηριασμό του αδένος, εντοπίζουν το σημείο της νεοπλασίας. Εάν η T και η DHEA-S είναι μετρίως αυξημένες, προσανατολιζόμαστε σε PCOS και την επινεφριδιακή υπερλειτουργία του συνδρόμου Cushing ή της NC–CAH. Στην NC–CAH, η πρωινή μέτρηση της 17-OH P είναι αυξημένη συνήθως, ενώ η κορτιζόνη βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Για τη διάγνωση της NC–CAH που οφείλεται σε ανεπάρκεια της 21α-υδροξυλάσης, απαιτείται δοκιμασία διέγερσης με ACTH και μέτρηση των συσσωρευμένων πρόδρομων ορμονών, δηλαδή της προγεστερόνης και 17-OH προγεστερόνης⁹⁷⁻⁹⁹. Όταν η νεαρή ασθενής παρουσιάζει αυξημένη αρτηριακή πίεση, μετά τη δοκιμασία της διέγερσης προσδιορίζουμε και την 11-δεοξυκορτιζόνη (ουσία S), η οποία είναι αυξημένη σε ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης. Όταν η κορτιζόνη είναι αυξημένη, θα γίνει έλεγχος συνδρόμου Cushing (υποφυσιακής ή επινεφριδιακής αιτιολογίας) και εκτόπου παραγωγής ACTH. Οι δυναμικές δοκιμασίες και ο απεικονιστικός έλεγχος θα εντοπίσουν την περιοχή της βλάβης. Αυξημένες τιμές Δ4-A, 17-OH P, PRL και πηλίκο LH/FSH>2 θέτουν υπόνοια PCOS μετά ή άνευ συνοδού υπερινσουλιναϊμίας. Η υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών ενισχύει κάπως τη διάγνωση.

Σε αμφίβολες περιπτώσεις, η χορήγηση GnRH αναλόγων με σκοπό την καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας, αν προκαλέσει

μείωση των ανδρογόνων, δείχνει ότι πρόκειται για PCOS. Όταν τα ανδρογόνα αυξάνονται μετά διέγερση από ACTH και μειώνονται μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη, τότε η προέλευση τους είναι επινεφριδιακή. Φυσιολογικά επίπεδα T – DHEA-S σε γυναίκες με δασυτριχισμό και κανονικούς κύκλους μάζα κατευθύνουν στον ιδιοπαθή δασυτριχισμό, όπου παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης στο δέρμα. Η επιβεβαίωση γίνεται με τον προσδιορισμό του γλυκουρινιδίου της 3α-ανδροστανεδιόλης στα ούρα¹⁰⁰.

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

Επειδή η υπερανδρογοναιμία δεν είναι νόσος αλλά το αποτέλεσμα κάποιας νόσου, είναι φανερό ότι η αντιμετώπιση πρέπει να είναι αιτιολογική. Τα κυριότερα προβλήματα που σχετίζονται με την υπερανδρογοναιμία και από τα οποία οι γυναίκες επιθυμούν να απαλλαγούν, είναι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (αραιοαμηνόρροια, αμηνόρροια), οι δερματικές εκδηλώσεις (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία, μελανίζουσα ακάνθωση) και η υπογονιμότητα.

Η θεραπεία εξαρτάται από το αίτιο, την ηλικία της ασθενούς, την επιθυμία κύησης και το κόστος. Για παράδειγμα, στο PCOS η αιτιολογική θεραπεία θα βασιζόταν στη μηνιαία πρόκληση ωοθυλακιόρρηξης. Ενώ αυτό είναι συμβατό σε μια γυναίκα που επιθυμεί κύηση, έχει πλήρη ασυμβατότητα σε μια γυναίκα όπου η εγκυμοσύνη είναι ανεπιθύμητη. Γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχουν ιδιαιτερότητες στη θεραπεία και σύμφωνα με αυτές ακολουθούμε τη

θεραπευτική στρατηγική μας. Τα φάρμακα του θεραπευτικού οπλοστασίου είναι:

1) Ανασταλτικά ωοθυλακιορρηξίας (αντισυλληπτικά)

Ο συνδυασμός οιστρογόνου – προγεσταγόνου, που περιέχουν τα αντισυλληπτικά δισκία, έχει διπλό ευεργετικό αποτέλεσμα. Το οιστρογόνο αυξάνει τη σύνθεση της SHBG και ελαττώνει την ελεύθερη τεστοστερόνη, ενώ το προγεσταγόνο μειώνει την LH και επομένως τα ανδρογόνα, περιορίζοντας ταυτόχρονα την επινεφριδιακή συμμετοχή. Όσο πιο ισχυρό είναι το προγεσταγόνο, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της LH· υπάρχει όμως μια μικρή εξουδετέρωση του οιστρογονικού πλεονεκτήματος της σύνθεσης SHBG¹⁰¹.

Τα προγεσταγόνα τρίτης γενιάς (δεσοργεστέλη, γεστοδένη, νοργεστιμάτη), που περιέχονται στα σύγχρονα χαμηλής δοσολογίας αντισυλληπτικά, είναι εξίσου αποτελεσματικά με τα παλαιότερα. Η χρήση των αντισυλληπτικών βελτιώνει τον δασυτριχισμό σε ποσοστό μόνο 15%, ενώ μένει στάσιμος στο 45% και επιδεινώνεται στο 40% των περιπτώσεων¹⁰². Ένα πλεονέκτημα αυτής της θεραπείας είναι η βελτίωση των ανωμαλιών της περιόδου και η αντισύλληψη¹⁰³. Τα αποτελέσματα για το δασυτριχισμό είναι καλύτερα αν το σκεύασμα περιέχει κάποιο αντιανδρογόνο, π.χ οξεϊκή κυπροτερόνη.

Σε περίπτωση αντένδειξης στη λήψη αντισυλληπτικών, μπορεί να χορηγηθεί οξεϊκή μεδροξυπρογεστερόνη, σε δόση 30mg ημερησίως από το στόμα ή 150mg ενδομυϊκά, ανά τρίμηνο. Μ' αυτόν τον τρόπο θεραπείας επιτυγχάνεται μείωση της LH και της T, μικρότερη όμως από εκείνη των αντισυλληπτικών, και ελάττωση της SHBG, με αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης T. Αποτελεί, ωστόσο, μια καλή

εναλλακτική λύση. Επίσης, σε περιπτώσεις με ακμή που είναι αυξημένη η DHEA-S, μπορεί να γίνει μείωσή της, εκτός από τα κορτικοειδή που αναστέλλουν την επινεφριδιακή λειτουργία, με προγεστερινοειδή, τα οποία ελαττώνουν τη συνεχή υπεριοιστρογοναιμία που συνοδεύει τους ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους.

2) Αντιανδρογόνα

Η κύρια δράση τους έγκειται στην παρεμπόδιση σύνδεσης της DHT με τον ενδοκυττάριο υποδοχέα της.

Υπάρχουν 4 κατηγορίες αντιανδρογονικών ουσιών:

Τα **στεροειδή** (οξεική κυπροτερόνη, σπιρονολακτόνη), τα μη στεροειδή (φλουταμίδα, νιλουταμίδα, κιμετιδίνη), οι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (κετοконаζόλη) και τέλος τα τοπικώς δρώντα αντιανδρογόνα.

Τα στεροειδή αντιανδρογόνα έχουν και αντιγοναδοτροπική δράση. Γενικά, πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με αντισυλληπτικό για να μην υπάρξει κίνδυνος θηλεοποίησης άρρενος εμβρύου.

α) Οξεική κυπροτερόνη (CPA, cyproterone acetate)

Είναι παράγωγο της 17-OH P με κεντρική αντιγοναδοτροπική και περιφερική δράση. Επιπλέον, μειώνει τον μεταβολισμό της T σε DHT και ελαττώνει τη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης¹⁰⁴. Χορηγείται από το στόμα ή ενδομυϊκά, έχει χρόνο ημιζωής περίπου 40 ώρες και συσσωρεύεται στο λιπώδη ιστό. Προκαλεί διαταραχές στον κύκλο λόγω της ισχυρής προγεστερονικής δράσης, γι' αυτό συνήθως

συνδυάζεται με οιστρογόνα. Ένας γνωστός συνδυασμός είναι 35mg αιθυνλικής οιστραδιόλης με 2mg CPA. Ο συνδυασμός αυτός βελτιώνει την ακμή σε 6 μήνες και τον δασυτριχισμό σε 12 μήνες, ενώ στην υπερανδρογοναιμική αλωπεκία δεν έχει ιδιαίτερα αποτελέσματα, αφού η CPA πρέπει να χορηγηθεί σε δόση 50mg ημερησίως¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Ο συνδυασμός CPA – οιστραδιόλης μειώνει την ολική και ελεύθερη T, Δ4-A, DHT και 3α-ανδροστανεδιόλη, ενώ συγχρόνως αυξάνει την SHBG¹⁰⁷. Αυξάνει την HDL χωρίς να μεταβάλλει την LDL και τα λιπίδια. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, μείωση libido και μαστοδυνία.

β) Σπιρονολακτόνη

Είναι ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, με ισχυρή αντιανδρογονική δράση, παρεμβαίνοντας στη δέσμευση της DHT από τους ενδοκυττάριους ανδρογονικούς υποδοχείς, και ήπια προγεστερονική δράση, ενώ συγχρόνως ελαττώνει τη δραστηριότητα του ενζύμου P450 c17¹⁰⁸, μειώνοντας τη βιοσύνθεση της T. Σε αντίθεση με τη CPA, δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης. Χορηγείται σε δοσολογία 50mg δύο φορές ημερησίως από την 4^η ημέρα του κύκλου. Έχει ισοδύναμο αποτέλεσμα με τη CPA στο δασυτριχισμό, ελαττώνοντάς τον κατά 30%, σύμφωνα με τη βαθμολογία Ferriman-Gallwey. Συχνότερη παρενέργεια είναι οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας, που αποφεύγονται αν συνδυαστεί με αντισυλληπτικά.

γ) Φλουταμίδα

Είναι μη στεροειδές αντιανδρογόνο, που αναστέλλει τη σύνδεση των ανδρογόνων στους ιστούς-στόχους. Χορηγείται σε δόση 500mg ημερησίως και βελτιώνει το δείκτη δασυτριχισμού κατά 40% σε 6

μήνες και 52% περίπου σε 12 μήνες^{110,111}. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρουσιαστεί ηπατοτοξικότητα.

δ) Φιναστερίδη

Αν και δεν είναι αμιγώς αντιανδρογόνο, επειδή δε δρά στους ανδρογονικούς υποδοχείς, έχει το ίδιο αποτέλεσμα, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της 5α-αγωγάσης και ελαττώνοντας τη βιοσύνθεση της DHT. Τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη παροχή ανδρογόνων στα όργανα-στόχους. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η φιναστερίδη, ως αναστολέας της 5α-αναγωγάσης, μειώνει τα επίπεδα της DHT και της 3α-γλυκουρονικής ανδροστενεδιόλης, ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνονται, αφού δημιουργείται συσσώρευση, λόγω μειωμένης αποδομής. Αποδεικνύεται, λοιπόν, ότι υπεύθυνη για την ανάπτυξη της τρίχας είναι η DHT και όχι η T. Η φιναστερίδη, χορηγούμενη σε δόση 5mg ημερησίως σε συνδυασμό με αντισυλληπτικό για 6-12 μήνες, έχει την ίδια αποτελεσματικότητα στις δερματικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας με την κυπροτερόνη ή τη σπιρονολακτόνη και επιπροσθέτως, το πλεονέκτημα ότι δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από τη λήψη της^{112,113}.

ε) Νιλουταμίδα

Πρόκειται για μη στεροειδές αντιανδρογόνο χωρίς αντιγοναδοτρόπο δράση και με ιδιότητες όμοιες με αυτές της φλουταμίδης.

στ) Κετοконаζόλη

Είναι αναστολέας του κυτοχρώματος P450 στο φλοιό των επινεφριδίων, τις ωοθήκες αλλά και σε άλλα όργανα¹¹⁴. Χορηγείται σε δόση 400mg ημερησίως, μειώνοντας σημαντικά τη βιοσύνθεση των

ανδρογόνων. Έχει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του δασυτριχισμού, αποτελεί όμως την τελευταία εναλλακτική λύση λόγω δύο σοβαρών παρενεργειών: της ηπατοτοξικότητας και της αναστολής βιοσύνθεσης γλυκοκορτικοειδών.

ζ) RU-58841

Είναι τοπικό αντιανδρογόνο εξαιρετικά μεγάλης χημικής συγγένειας με τον ανδρογονικό υποδοχέα. Εφαρμόζεται τοπικά και μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα της τριχοσμηγματογόνου μονάδας. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα αντιανδρογόνα στην κλινική πράξη είναι η οξεική κυπροστερόνη και η σπιρονολακτόνη. Τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα πρέπει να συνδυάζονται με αντισυλληπτικά επειδή δεν έχουν αντιγοναδοτρόπο δράση. Οι κυριότερες παρενέργειες της οξεικής κυπροστερόνης είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, μαστοδυνία, σταγονοειδής αιμόρροια, αραιομηνόρροια, μείωση libido και ηπατικές διαταραχές. Γι' αυτό, σε παχύσαρκα ή με ηπατική ευαισθησία άτομα προτιμούμε τη χορήγηση μη στεροειδών αντιανδρογόνων. Η φλουταμίδα, λόγω της μικρής ηπατοτοξικότητας, δεν πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια, πράγμα που ισχύει σε μεγαλύτερο βαθμό και για την κετοконаζόλη.

3) GnRH – ανάλογα

Οι αγωνιστές της GnRH, «ρυθμίζοντας προς τα κάτω» (down regulation) τον υποδοχέα τους και ελαττώνοντας το ενδοκυττάριο mRNA της GnRH, αναστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροπινών. Τις πρώτες ημέρες, υπάρχει μια αύξηση (*Flare up*) των γοναδοτροπινών και ακολούθως, μετά μια εβδομάδα, δραματική μείωση της στάθμης

τους, με συνέπεια την ελαχιστοποίηση στις στάθμες των E₂, E₁, T, Δ₄-A. Τελευταία, εισήχθησαν στην κλινική πράξη οι ανταγωνιστές της GnRH, των οποίων το αποτέλεσμα στην αναστολή έκκρισης γοναδοτροπινών είναι άμεσο.

Οι σημαντικότερες παρενέργειες των GnRH-αναλόγων οφείλονται στην προκαλούμενη υποοιστρογοναιμία με κλιμακτηριακές εκδηλώσεις (εξάψεις, εφιδρώσεις, νευρική κατάσταση, μείωση libido, ατροφία κόλπου κ.α.), ενώ μακροπρόθεσμα, υπάρχει ο κίνδυνος οστεοπόρωσης. Αναφέρεται ότι, μετά 6μηνη χορήγηση GnRH-αναλόγου σε γυναίκες μεταξύ 25 και 45 ετών, η απώλεια οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ κυμαίνεται από 4% έως 8%, ενώ ο φυσιολογικός ετήσιος ρυθμός απώλειας είναι μόνο 0,5%. Γι' αυτό, προτείνεται η συνεχόμενη χορήγηση τους με μικρές δόσεις οιστρογόνων (add back therapy)¹¹⁵. Λόγω ταχύτητας δράσης και αποτελέσματος, χορηγούνται αρχικά σε σοβαρές περιπτώσεις δασυτριχισμού και εν συνεχεία, αντικαθίστανται από άλλα σκευάσματα. Ένα σημαντικό μειονέκτημά τους είναι και το υψηλό τους κόστος.

4) Μείωση σωματικού βάρους¹¹⁶

Είναι συχνή σε γυναίκες με PCOS, αλλά και μόνη της μπορεί να οδηγήσει σε υπερανδρογοναιμία (μείωση σύνθεσης SHBG και αύξηση της ελεύθερης T) ή υπερινσουλιναιμία (αύξηση I.R., μείωση IGF-BRs και αύξηση των ελευθέρων μορφών IGFs), με τελικό αποτέλεσμα το δασυτριχισμό, την ανωοθυλακιόρρηξη και την αραιομηνόρροια.

Η μείωση του Σ.Β. οδηγεί μετά 6-12 μήνες σε βελτίωση του δασυτριχισμού στο 50% των γυναικών^{117,118}, βελτίωση της αραιομηνόρροιας – αμηνόρροιας, εμφάνιση ωοθυλακιόρρηκτικών

κύκλων¹¹⁹ και αύξηση της γονιμότητας, εξαιτίας του περιορισμού της υπερανδρογοναιμίας (αύξηση SHBG, μείωση FTesto, Δ4-A και ινσουλίνης). Η μείωση του Σ.Β. βελτιώνει σημαντικά και την ωοθηκική ανταπόκριση στις μεθόδους πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφαίνη ή γοναδοτροπίνες¹²⁰.

5) Αντιμετώπιση υπερινσουλιναϊμίας

Η υπερινσουλιναϊμία που παρατηρείται και σε γυναίκες με PCOS, αυξάνει την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων¹²¹, ελαττώνει την SHBG και τις IGFs, αυξάνοντας τις ελεύθερες δραστικές μορφές της T και των IGFs¹²², και επιπλέον μεγαλώνει την ευαισθησία των κυττάρων της θήκης στην LH. Υπάρχουν 2 κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη βελτίωση της υπερινσουλιναϊμίας.

α) Αναστολείς έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η διαζοξίδη και η οκρεοτίδη.

Η διαζοξίδη¹²³ , εκτός από τη μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης, ελαττώνει την T και αυξάνει την SHBG¹²⁴. Η οκρεοτίδη ελαττώνει την ινσουλίνη, την T και Δ4-A, ενώ δεν επηρεάζει την SHBG¹²⁵. Τέλος, μειώνει το εύρος των ώσεων της LH και την έκκρισή της μετά διέγερση με GnRH. Είναι αυτονόητο ότι οι δύο παραπάνω ουσίες προκαλούν σημαντική διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης.

β) Ουσίες που προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη

Εδώ υπάγονται η μετφορμίνη και η τρογλιταζόνη.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ελαττώνει τα επίπεδα

ινσουλίνης, T και LH, αυξάνει την SHBG, ενώ κλινικά ομαλοποιεί την έμμηνο ρύση και βελτιώνει την αναπαραγωγική ικανότητα στο 38% των PCOS γυναικών^{126,127}.

Η *τρογλιταζόνη* έχει δράση παρόμοια με τη μετφορμίνη, αλλά η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Ελαττώνει την ινσουλίνη, την T και την LH και βελτιώνει την αναπαραγωγική ικανότητα¹³⁰. Οι δύο αυτές ουσίες, σε αντίθεση με τους αναστολείς έκκρισης ινσουλίνης, δεν προκαλούν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και μπορούν να περιορίσουν επιπλοκές του PCOS που συνυπάρχουν με υπερινσουλιναίμια, όπως διαταραχή ανοχής γλυκόζης, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση.

Γενικότερα, θα λέγαμε ότι οι θεραπευτικοί στόχοι αντιμετώπισης της υπερινσουλιναίμιας αποσκοπούν στην:

- a. ελάττωση της υπερανδρογοναιμίας
- b. υποβοήθηση στην απώλεια σωματικού βάρους
- c. βελτίωση της αναπαραγωγικής ικανότητας
- d. αποφυγή μακροπρόθεσμων επιπλοκών της υπερινσουλιναίμιας όπως ανοχή στη γλυκόζη, υπερλιπιδαιμία, αρτηριοσκλήρυνση και υπέρταση.

6) Γλυκοκορτικοειδή

Η χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών περιορίζεται στην υπερανδρογοναιμία επινεφριδιακής προέλευσης, αν και το 50% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία ωοθηκικής προέλευσης έχουν και αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων. Παρά το γεγονός ότι έχουν καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του δασυτριχισμού,

σπανίως χρησιμοποιούνται λόγω των σοβαρών παρενεργειών που συνεπάγεται η μακροχρόνια χορήγησή τους. Ωστόσο, αποτελούν θεραπεία εκλογής της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (δεξαμεθαζόνης, πρεδνιζολόνης) σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, οδηγεί σε ελάττωση της ACTH, DHEA-S, Δ4-A, FTesto, SHBG και 3α-γλυκουρονικής ανδροστανεδιόλης^{131,132}. Η ελάττωση της SHBG είναι ασήμαντη στις συνήθεις χορηγούμενες δόσεις γλυκοκορτικοειδών.

Η ανωοθυλακιόρρηξια στην επινεφριδική υπερανδρογοναιμία, παρά το γεγονός ότι η DHEA-S και η DHEA είναι ασθενή ανδρογόνα, δικαιολογείται από την τεράστια αύξηση της συγκέντρωσής τους. Π.χ. η DHEA-S γίνεται περίπου 10.000 φορές μεγαλύτερη σε συγκέντρωση από τη T και έτσι αποκτά ισχυρή ανδρογόνο δράση. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν βελτίωση της υπογονιμότητας, λόγω ανωοθυλακιόρρηξιας μετά καταστολή των επινεφριδιακών ανδρογόνων με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, και άλλες που αναφέρουν στατιστικά ασήμαντη βελτίωση. Εκείνο που καθίσταται περισσότερο σαφές είναι η βελτίωση της δράσης των ωοθυλακιόρρηκτικών φαρμάκων, όταν συνδυαστούν με γλυκοκορτικοειδή¹³³. Όταν η χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης ήταν ανεπιτυχής, η προσθήκη δεξαμεθαζόνης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του ποσοστού των κυήσεων, όπως και όταν συνδυάστηκε με αυξημένα επίπεδα DHEA-S.

Η δοσολογία των διαφόρων γλυκοκορτικοειδών στην αντιμετώπιση της υπερανδρογοναιμίας είναι 0.5-0.75mg δεξαμεθαζόνης, 5-7.5mg πρεδνιζολόνης και 20-25mg υδροκορτιζόνης, ημερησίως.

Σε όλες τις μορφές συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν φάρμακα εκλογής, υποκαθιστώντας την ανεπαρκώς παραγόμενη κορτιζόνη, και σε συνδυασμό με αλατοκορτικοειδή, την ανεπαρκώς παραγόμενη αλδοστερόνη. Η κορτιζόνη επαναφέρει την αυξημένη ACTH σε φυσιολογικά επίπεδα και τα συσσωρευθέντα ανδρογόνα ελαττώνονται. Στην NC-CAH, η δοσολογία εξαρτάται από τη στάθμη της 17-OH P, που πρέπει να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως και η σταδιακή βελτίωση των δερματικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας αποτελούν κλινικούς δείκτες επιτυχούς θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ο συνδυασμός με αντιανδρογόνα, π.χ. οξική κυπροτερόνη υπό μορφή αντισυλληπτικού δισκίου, βελτιώνει ακόμη περισσότερο το δασυτριχισμό και την ακμή.

Με εξαίρεση τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών εμφανίζει παρενέργειες, όπως αύξηση σωματικού βάρους, πανσεληνοειδές προσωπείο τύπου Cushing, ραβδώσεις δέρματος, διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης – σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα με αποτέλεσμα ατροφία των επινεφριδίων κ.α.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι όλες οι προαναφερθείσες θεραπείες που περιγράφηκαν λεπτομερώς έχουν μια κοινή παράμετρο σχετικά με τα αποτελέσματά τους στην ορατή βελτίωση του δασυτριχισμού: το μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται, το οποίο κυμαίνεται από 6 ως 8 μήνες. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο απαιτούμενο χρονικό διάστημα για την εξάντληση του βιολογικού κύκλου της τρίχας. Με την έναρξη της θεραπείας, αναστέλλεται η

φάση ανάπτυξης του θυλάκου της τρίχας, ενώ οι άλλες φάσεις μένουν ανεπηρέαστες. Γι' αυτό τον λόγο, αν η ενδιαφερόμενη θέλει να κάνει ριζική αποτρίχωση, π.χ. με ηλεκτρόλυση, αυτό θα γίνει μετά από 6-8 μήνες.

Η χρονική διάρκεια της θεραπείας για την αντιμετώπιση του δασυτριχισμού είναι 2-3 συνεχόμενα έτη. Μετά τη διακοπή της γίνεται ορμονολογικός έλεγχος και, αν εξακολουθεί να υφίσταται η αιτία της υπερανδρογοναιμίας, μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία για ακόμη 2-3 έτη.

7. ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

A. F Testo:

« ο καλύτερος δείκτης υπερανδρογοναιμίας»

Το πιο ισχυρό, φυσικά εκκρινόμενο, ανδρογόνο είναι η τεστοστερόνη, ένα αC18 στεροειδές (17β-υδροξυ-4ανδροστεν-3-ένα).

Σε φυσιολογικούς ενήλικες άνδρες, η τεστοστερόνη εκκρίνεται κυρίως από τους όρχεις, ενώ ένα μικρό μέρος προέρχεται από περιφερική μετατροπή της 4ανδροστεν-3,17διόνης (ASD). Σε ενήλικες γυναίκες, το 50% της παραγόμενης τεστοστερόνης του ορού προέρχεται από περιφερική μετατροπή της ASD που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες και το υπόλοιπο από απ' ευθείας έκκριση από τους ανωτέρω αδένες. Ο ρυθμός παραγωγής της τεστοστερόνης στο αίμα υπολογίζεται σε 0.4mg ημερησίως σε ενήλικες γυναίκες, ενώ στους ενήλικες άνδρες είναι 20 και πλέον φορές μεγαλύτερος. Περίπου το 60% της τεστοστερόνης του αίματος είναι

φυσιολογικά συνδεδεμένη, μέσω υψηλής χημικής συγγένειας, με τη φυλοσύνδετη σφαιρίνη (SHBG), το 1-2% είναι ελεύθερο και το υπόλοιπο χαλαρά συνδεδεμένο με αλβουμίνη. Το ποσοστό της τεστοστερόνης που είναι δεσμευμένη στην SHBG είναι μικρότερο στους άνδρες, σε σχέση με τις γυναίκες.

Τα κλάσματα της ελεύθερης και συνδεδεμένης με αλβουμίνη τεστοστερόνης είναι βιολογικά δραστικά, ενώ η σύνδεσή της με την SHBG την καθιστά βιολογικά ανενεργή. Περίπου το ήμισυ της παραγόμενης τεστοστερόνης μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ασθενή ανδρογόνα, όπως η ανδροστερόνη, η ετιοχολανολονη και η επιανδροστερόνη. Η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε σημαντικούς ιστούς – στόχους, όπως πχ το δέρμα και την τριχοσηγηματογόνο μονάδα, στο πιο ισχυρό βιολογικά ανδρογόνο, που είναι η διυδροτεστοστερόνη (DHT). Ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης (F Testo) στον ορό αποτελεί σήμερα τον πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της υπερανδρογοναιμίας, γιατί η συγκέντρωσή της είναι αυξημένη σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες με δασυτριχισμό.

B. PSA: «Τι είναι και πώς εμπλέκεται στην υπερανδρογοναιμία»

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (Prostatic Specific Antigen, PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσού, με ενζυμική δραστηριότητα παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης και M.B. 33000 Da. Το 7% του βάρους της είναι υδρογονάνθρακες, ενώ τα αμινοξέα που την αποτελούν είναι 237. Η ανακάλυψη του PSA έγινε το 1979 από τον Wang και τους συνεργάτες του.

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι το PSA ανευρίσκεται καθ' υπεροχήν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων των προστατικών λοβιδίων και στο επιθήλιο των πόρων. Στους άνδρες, η ανίχνευσή του γίνεται στον προστατικό ιστό, στο σπερματικό υγρό και στον ορό του αίματος. Το PSA μπορεί επίσης να εντοπιστεί σε καρκίνους του μαστού, σε νεοπλάσματα των σιελογόνων αδένων, περιουρηθρικούς και ορθοπρωκτικούς αδένες, κύτταρα της ανδρικής ουρήθρας και στα ούρα. Αντιθέτως, έως σήμερα, δεν έχει ανιχνευθεί σε καρκίνους πνεύμονα, στομάχου, παγκρέατος και θυρεοειδούς. Το παραγόμενο από τον προστάτη PSA εκκρίνεται στο σπερματικό υγρό σε υψηλές συγκεντρώσεις. Μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του είναι ο πρωτεολυτικός διαχωρισμός των πρωτεϊνών κολλοειδούς σύστασης του σπερματικού υγρού, με αποτέλεσμα τη ρευστοποίηση του και την αύξηση της δραστηρότητάς του. Χαμηλά επίπεδα PSA στο αίμα φυσιολογικών ανδρών είναι αποτέλεσμα της παραπάνω διαρροής του PSA από τον προστάτη στο σπερματικό υγρό. Υψηλά επίπεδα PSA στον ορό συνδυάζονται με προστατική παθολογία, όπως προστατίτιδα, καλοήθης υπερτροφία προστάτου και καρκίνος προστάτου. Το PSA κυκλοφορεί στον ορό του αίματος σε τρία κλάσματα. Το μεγαλύτερο ανιχνεύσιμο κλάσμα είναι το συνδεδεμένο με τον αναστολέα των πρωτεασών, α_1 -αντιχυμοθρυψίνη (PSA-ACT). Το δεύτερο κλάσμα περιλαμβάνει το ελεύθερο PSA (Free-PSA). Η πλειοψηφία του ελεύθερου PSA φαίνεται ότι είναι αδρανής και δεν μπορεί να συνδεθεί με τους αναστολείς πρωτεασών. Ίσως αποτελεί μια μορφή προενζύμου. Το τρίτο κλάσμα είναι συνδεδεμένο με την α_2 -μακροσφαιρίνη και δεν ανιχνεύεται με τις σύγχρονες μεθόδους, λόγω κάλυψής του από το μόριο της α_2 -μακροσφαιρίνης. Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένας από τους συχνότερα διαγιγνώσκόμενους

καρκίνους στον άνδρα και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτων από καρκίνο στους άνδρες στις Η.Π.Α. Η πρώιμη διάγνωσή του είναι μείζονος σημασίας για μια καλή πρόγνωση. Η διάγνωση γίνεται από το ιστορικό, τη δακτυλική από το ορθό εξέταση (digital rectal examination, DRE), το διορθικό υπερηχογράφημα και το PSA.

Η μέτρηση του PSA στον ορό, σε συνδυασμό με τη δακτυλική εξέταση και το διορθικό υπερηχογράφημα, είναι οι αποτελεσματικότερες μέθοδοι εξέτασης για την ανίχνευση του προστατικού καρκίνου σε φαινομενικά υγιείς άνδρες 50 ετών και άνω. Ακόμα και μόνο του, το PSA αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη για την πρώιμη διάγνωση του προστατικού καρκίνου, όπως προκύπτει από σειρές μελετών των τελευταίων 12 ετών. Σημαντική είναι επίσης η αξία του στον προσδιορισμό μεταστατικής ή εμμένουσας νόσου, σε ασθενείς που ακολούθησαν κάποια χειρουργική ή χημειοθεραπευτική μέθοδο θεραπείας του προστατικού καρκίνου.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι το PSA αποτελεί έναν ιδιαίτερα πολύτιμο δείκτη τόσο για τη διάγνωση όσο και για τον έλεγχο των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, της αναζωπύρωσης και των μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη.

Αρχικά, υπήρχε η πεποίθηση ότι το PSA απουσιάζει ολοκληρωτικά από όλα τα γυναικεία υγρά και ιστούς. Τα τελευταία χρόνια με τη βοήθεια ευαίσθητων μεθόδων, η ουσία ανιχνεύθηκε στο αίμα, το αμνιακό υγρό, το γάλα, το υγρό κύστεων του μαστού, το μαζικό αδέν, την ωοθήκη και το ενδομήτριο. Η παρουσία του PSA στους παραπάνω ιστούς φαίνεται να είναι συνδεδεμένη με τις στεροειδείς ορμόνες και ειδικά με τα ανδρογόνα, τα γλυκοκορτικοειδή και τα προγεσταγόνα. Σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα του PSA στον

ορό είναι αυξημένα σε γυναίκες με υπερανδρογοναιμία. Μια από τις πιο χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας είναι ο δασυτριχισμός, η βαρύτητα του οποίου εκφράζεται ικανοποιητικά με τη βοήθεια της κλίμακας Ferriman και Gallwey.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι, αφενός να εκτιμήσει το ειδικό προστατικό αντιγόνο PSA ως δείκτη υπερανδρογοναιμίας, αφετέρου να συγκρίνει το PSA και τη FTesto στην ευαισθησία που παρουσιάζουν ως δείκτες υπερανδρογοναιμίας σε γυναίκες με δασυτριχισμό.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

α. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη

Η μελέτη έλαβε χώρα στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Ε.Κ.Π.Α., στο Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών. Αναζητήθηκαν δασύτριχες γυναίκες, νοσηλευόμενες ή προσερχόμενες για οποιοδήποτε λόγο στα εξωτερικά ιατρεία, οι οποίες ανήκαν στη λευκή φυλή. Η διατριβή εξελίχθηκε στη βάση της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης. Τα άτομα που αποτέλεσαν το υλικό της διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες, Α και Β. Η Α ομάδα περιελάμβανε γυναίκες με κλινικά έκδηλο δασυτριχισμό, οι οποίες σύμφωνα με την κλίμακα Ferriman – Gallwey συγκέντρωναν βαθμολογικά (FG Score) από 9 μονάδες και άνω, ενώ η Β ομάδα δασύτριχες γυναίκες με βαθμολογία κατά Ferriman – Gallwey μεταξύ 0 και 8 μονάδων, οι οποίες και συγκρότησαν την ομάδα ελέγχου.

Η προσέγγιση των ατόμων ενδιαφέροντος εστιάστηκε αρχικά στη λήψη ιστορικού, με καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, καθώς επίσης πληροφοριών από το ατομικό και το γυναικολογικό ιστορικό. Σημειώνεται ότι περιελήφθησαν μόνο γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Παράμετροι που συνεκτιμήθηκαν στις δύο ομάδες είναι:

- ☐ Στοιχεία εμμηνορρυσιακού κύκλου (ηλικία εμμηναρχής, περιοδικότητα κύκλου και τυχόν ανωμαλίες, όπως συχνομηνόρροια, αραιομηνόρροια ή δευτεροπαθής αμηνόρροια)
- ☐ Μαιευτικό ιστορικό
- ☐ Ενδοκρινοπάθειες διαγνωσμένες στο παρελθόν
- ☐ Σωματικό βάρος
- ☐ Σωματικό ύψος
- ☐ Δείκτης σωματικής μάζας (Body Mass Index, BMI)

Από το υλικό της διατριβής αποκλείστηκαν οι γυναίκες εκείνες, που τους τελευταίους τρεις μήνες χρησιμοποιούσαν αντιανδρογόνα για αντιμετώπιση του δασυτριχισμού ή στεροειδή για ρύθμιση της κυκλικότητας της εμμήνου ρύσεως (ανασταλτικά της ωοθυλακιωρρηξίας – γεσταγόνα).

Εκτός από τις δύο βασικές μετρήσεις των PSA και F Testo, τον εργαστηριακό έλεγχο συμπλήρωσε η μέτρηση των ορμονών: FSH, LH, E₂, PRL, SHBG, Κορτιζόνη, T₃, T₄, TSH, DHEA-S, Δ4-A, 17-OH P.

Η αιμοληψία γινόταν τις πρώτες ημέρες της παραγωγικής φάσης του κύκλου (μεταξύ 3^{ης} και 5^{ης} ημέρας) με τη λήψη 6cc αίματος. Το αίμα αφηνόταν να πήξει και στη συνέχεια γινόταν φυγοκέντρηση του πηγματος και ο λαμβανόμενος ορός φυλασσόταν σε θερμοκρασία - 20°C μέχρι να χρησιμοποιηθεί.

Το φύλλο δεδομένων που συμπληρώθηκε για κάθε γυναίκα, κατά την ένταξή της στη μελέτη, παρατίθεται στη συνέχεια:

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:..... ΗΛΙΚΙΑ:.....

ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ:..... ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΥΨΟΣ:.....

ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ (B.M.I.):.....

T.E.P.: ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗΣ:.....

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΥΚΛΟΥ:

.....

ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:.....

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ:.....

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ:.....

.....

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

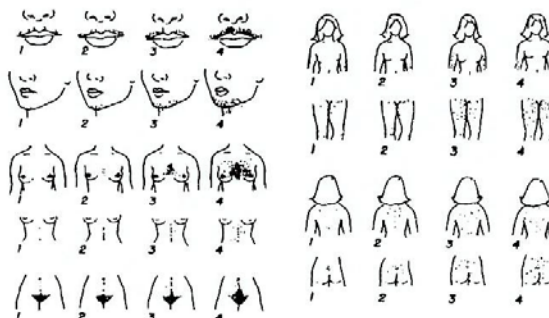
.....

ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ:

P S A	F . T E S T O
FSH:	T ₃ :
LH:	T ₄ :
E ₂ :	TSH:
PRL:	DHEAS:
SHBG:	Δ ₄ -Ανδροστενδιόνη:
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ:	17-OHP:

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ FERRIMAN, GALLWAY:



Ακμή:..... Λιπαρότητα:.....

β. Μέθοδοι προσδιορισμού του PSA και της FTesto

Το PSA προσδιορίστηκε με τη ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο Tandem-R PSA της Hybritech και η F Testo με τη ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο DSL 4900. Οι μετρήσεις έγιναν στο εργαστήριο BIOCHECK (Καθηγητής κ.Μοίρας). Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση PSA της μεθόδου είναι 0,05ng/ml, ενώ για την F Testo 0,18pg/ml. Οι φυσιολογικές τιμές της F Testo του εργαστηρίου κυμαίνονται μεταξύ 0,2-3,9 pg/ml.

Η *Tandem-R PSA* είναι μια in vitro επινóηση για την ποσοτική μέτρηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου στον ανθρώπινο ορό. Ο σχεδιασμός αυτός ενδείκνυται για τη μέτρηση του PSA, η οποία σε συνδυασμό με τη δακτυλική δια του ορθού εξέταση και το διορθικό υπερηχογράφημα ανιχνεύουν πρώιμα τον προστατικό καρκίνο. Βέβαια, η οριστική διάγνωση τίθεται με τη βιοψία του προστάτου.

Η μέθοδος Tandem-R PSA είναι μια στερεάς φάσης, δύο θέσεων, ραδιοανοσοβιολογική μέθοδος μέτρησης. Δείγματα, περιέχοντα PSA, ενεργοποιούνται με μια πλαστική χάνδρα (στερεά φάση) επικαλυμμένη με μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο προς μια μοναδική θέση σύνδεσης στο μόριο του PSA και ένα ραδιοσημασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο προς μια σαφώς διαφορετική θέση του ιδίου PSA μορίου. Ακολουθεί η κατασκευή του συμπλέγματος στερεά φάση – PSA – σημασμένο αντίσωμα, ενώ η χάνδρα ξεπλένεται για να απομακρυνθούν ασύνδετα ραδιοσημασμένα αντισώματα. Η συνδεδεμένη στη στερεά φάση ραδιοσήμανση μετριέται με gamma μετρητή. Το μετρούμενο ποσό ραδιενέργειας είναι ευθέως ανάλογο με τις συγκεντρώσεις PSA του δείγματος, το οποίο είναι προσδιορισμένο με μια καμπύλη αναφοράς. Η καμπύλη αναφοράς είναι σύμφωνη με τους σύγχρονους PSA Calibrators από 0 ως 100ng PSA/ml. Τα

αντιδραστήρια του Tandem-R PSA διατηρούνται σταθερά έως την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία, σε θερμοκρασία που κυμαίνεται μεταξύ 2°C και 8°C.

Σχετικά με τη συλλογή και παρασκευή του προς εξέταση δείγματος, ισχύουν τα κάτωθι:

α) Δεν χρειάζεται προετοιμασία του ασθενούς προ της αιμοληψίας. Λαμβάνεται το αίμα, το αφήνουμε να πήξει και διαχωρίζουμε τον ορό με φυγοκέντρηση.

β) Στην Tandem-R PSA μέθοδο χρησιμοποιείται μόνο ορός. Δείγματα πλάσματος δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

γ) Εάν ο ορός πρόκειται να εξεταστεί εντός 24h από την αιμοληψία, πρέπει να διατηρηθεί στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C.

δ) Οροί που εξετάζονται μετά παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος πρέπει να καταψύχονται στους -20°C ή και περισσότερο.

Τα αποτελέσματα του Tandem-R PSA υπολογίζονται μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή ή χειρόγραφα μέσω καμπύλης επί ειδικού γραφικού χάρτου.

Το ***DSL 4900 Active Free Testosterone Ria αντιδραστήριο*** είναι μια ραδιοανοσοβιολογική μέθοδος για την ποσοτική μέτρηση της τεστοστερόνης στον ορό. Αποτελεί μια πρόσθετη βοήθεια στην κλινική διάγνωση και το χειρισμό του δασυτριχισμού.

Η μέτρηση της ελεύθερης (αδέσμευτο κλάσμα) τεστοστερόνης του ορού έχει προταθεί ως ένα μέσο υπολογισμού της φυσιολογικής βιοδραστικότητας της ορμόνης. Τα επίπεδα της F Testo είναι ανεβασμένα σε γυναίκες με υπερανδρογοναιμία και συνοδό δασυτριχισμό.

Οι παραδοσιακές μέθοδοι μέτρησης της F Testo εμπλέκουν την προσθήκη της ορμόνης στον ορό ή το πλάσμα, ακολουθούμενες από ποικίλες δυσχέρειες, π.χ. διάλυση, διήθηση, καθίζηση για το διαχωρισμό του ελευθέρου από το συνδεδεμένο κλάσμα. Η συμμετοχή της σεσημασμένης Testo χρησιμοποιείται μετά για τον υπολογισμό του ενδογενώς συνδεδεμένου και του ελευθέρου κλάσματος. Αυτές οι έμμεσες μέθοδοι είναι χρονοβόρες, εργαστηριακά δύσκολες και όχι πρακτικές στην καθημερινή χρήση.

Το DSL 4900 χρησιμοποιεί το 1,125-ραδιοσημασμένο ανάλογο της τεστοστερόνης, το οποίο έχει χαμηλή συγγένεια με την SHBG και την αλβουμίνη. Το ανάλογο συναγωνίζεται με την αδέσμευτη τεστοστερόνη στο δείγμα του test για σύνδεση με ειδικά αντιτεστοστερονικά αντισώματα, τα οποία έχουν ακινητοποιηθεί στο δοκιμαστικό σωλήνα. Αυτή η συναγωνιστική διάταξη σύνδεσης επιτρέπει άμεσο υπολογισμό των μη σεσημασμένων επιπέδων F Testo σε αναπόσπαστα δείγματα. Η όλη διαδικασία ακολουθεί τις αρχές της ραδιοανοσοβιολογικής μεθόδου, όπου υπάρχει ένας συναγωνισμός μεταξύ ραδιενεργού και μη ραδιενεργού αντιγόνου για ένα καθορισμένο αριθμό θέσεων σύνδεσης του αντισώματος.

Το ποσό του 1,125-σημασμένου αναλόγου της τεστοστερόνης που συνδέεται με το αντίσωμα είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη συγκέντρωση της F Testo. Ο διαχωρισμός του ελευθέρου και συνδεδεμένου κλάσματος του αντιγόνου είναι εύκολος και επιτυγχάνεται ταχέως με απόσταξη ή απορρόφηση των επενδεδυμένων με αντισώματα σωλήνων.

Για τη συλλογή και παρασκευή του προς εξέταση δείγματος πρέπει να χρησιμοποιείται ορός και να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις.

Τα δείγματα διατηρούνται στους 2-8 °C για 24 ώρες και ψύχονται στους -20°C ή περισσότερο για συντήρηση έως και 6 μηνών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αιμολυμένα ή λιπαιμικά δείγματα.

Σχετικά με τις αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές, κάθε εργαστήριο χρησιμοποιεί τις δικές του Φ.Τ. ανάλογα με την ελεγχόμενη ομάδα πληθυσμού. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι κατά προσέγγιση 0.18pg/ml. Οι φυσιολογικές τιμές στην παρούσα διδακτορική διατριβή για την F Testo είναι μεταξύ 0.2 και 3.9 pg/ml.

γ. Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων

Οι διαφορές μεταξύ των μεταβλητών που μετρήθηκαν, μελετήθηκαν με βάση το στατιστικό δείκτη Pearson. Πρόκειται για αδιάστατο δείκτη με τιμή από -1.0 ως 1.0, των τιμών αυτών συμπεριλαμβανομένων, ο οποίος αποδίδει το συντελεστή συσχέτισης (r) του γινομένου των ροπών δύο συνόλων, και κατά συνέπεια αντιπροσωπεύει την έκταση της συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών συνόλων δεδομέ
$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$
 περιγράφει έχει ως εξής:

όπου $\bar{x}$, $\bar{y}$ οι μέσες τιμές των δύο συσχετιζόμενων συνόλων.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS, το οποίο επιτρέπει τη σύγκριση των εξεταζόμενων μεταβλητών ανά δύο. Η συσχέτιση θεωρήθηκε υπολογίσιμη, όταν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας P ανευρέθηκε $\leq 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της έρευνας καταγράφονται στους πίνακες I, II, III, IV και στα διαγράμματα α και β.

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Α' ΟΜΑΔΑ: ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΚΔΗΛΟ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟ ΚΑΙ SCORE FERRIMAN – GALLEWEY >8							
A/A	ΗΛΙΚΙΑ	Σ.Β. (kgr)	Σ.Υ. (m)	BMI (kgr/ m ²)	PSA (ng/ ml)	F Testo (pgr/ ml)	FG Score
1	21	93	1.68	33.0	0.00	3.0	13
2	21	55	1.64	20.4	0.00	2.9	10
3	17	67	1.73	22.4	0.31	8.9	25
4	35	82	1.66	29.8	0.00	2.2	12
5	27	64	1.52	27.7	0.06	7.1	16
6	27	82	1.64	30.5	0.12	2.6	19
7	20	60	1.66	21.8	0.00	3.2	13
8	20	60	1.62	22.9	0.34	3.5	18
9	23	71	1.69	24.9	0.00	3.5	14
10	37	70	1.60	27.3	0.00	2.4	12
11	29	78	1.63	29.35	0.00	3.4	15
12	25	80	1.65	29.4	0.00	3.1	9
13	32	88	1.58	35.25	0.08	5.9	18
14	26	73	1.57	29.6	0.05	4.8	17
15	22	75	1.74	24.8	0.00	4.6	15
16	39	105	1.70	36.3	0.00	2.6	18

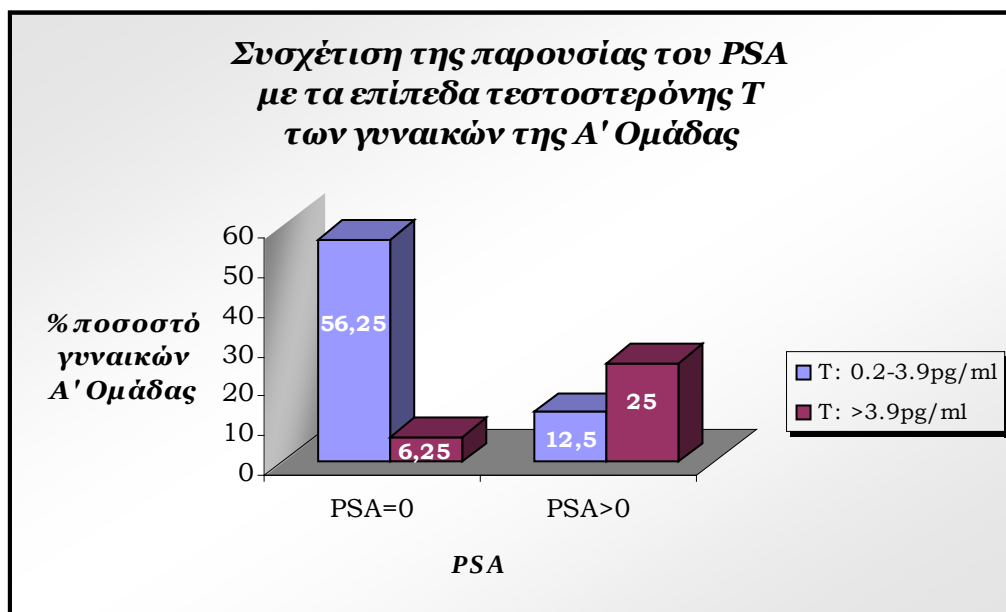
ΠΙΝΑΚΑΣ II

Β' ΟΜΑΔΑ: ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ SCORE FERRIMAN – GALLEWEY ≤8							
A/A	ΗΛΙΚΙΑ	Σ.Β. (kgr)	Σ.Υ. (m)	BMI (kgr/ m²)	PSA (ng/ ml)	F Testo (pg/ ml)	FG Score
1	39	67	1.55	27.9	0.00	2.2	8
2	30	65	1.65	23.9	0.00	2.4	7
3	21	90	1.69	31.5	0.00	2.4	8
4	24	68	1.69	23.8	0.00	2.9	8
5	19	53	1.67	19	0.00	2.6	7
6	29	111	1.75	36.2	0.00	3.3	8
7	41	90	1.60	35.15	0.00	1.8	8
8	35	72	1.64	26.76	0.00	2.0	8
9	27	63	1.57	25.55	0.00	2.4	8
10	32	67	1.59	26.5	0.00	2.7	8
11	26	60	1.63	22.5	0.00	2.8	8
12	20	68	1.70	23.5	0.00	2.5	8
13	28	83	1.73	27.7	0.00	2.4	8
14	23	75	1.62	28.5	0.00	2.1	8
15	33	85	1.78	26.8	0.00	2.0	8

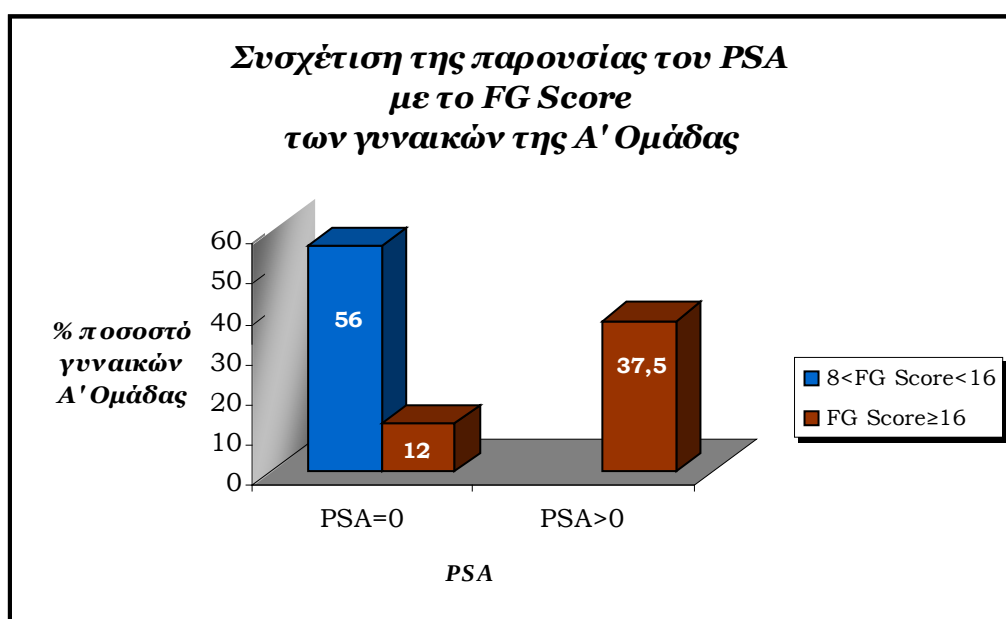
ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ

ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ, ΜΟ ΚΑΙ SD ΤΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ				
	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	ΜΟ	SD
Α' ΟΜΑΔΑ N=16	Ηλικία (έτη)	17–39	26	6.56
	Σ.Β. (kgr)	55–105	75.19	13.18
	Σ.Υ. (m)	1.52–1.74	1.64	0.06
	BMI (kgr/m ²)	20.4–36.3	27.84	4.73
	PSA (ng/ml)	0–0.34	0.06	0.11
	FTesto (pgr/ml)	2.2–8.9	3.98	1.87
	FG Score	9–25	15	3.96
Β' ΟΜΑΔΑ N=15	Ηλικία (έτη)	19–41	28	6.66
	Σ.Β. (kgr)	53–111	74.5	14.87
	Σ.Υ. (m)	1.55–1.78	1.66	0.07
	BMI (kgr/m ²)	19.0–36.2	27.0	4.58
	PSA (ng/ml)	0	0.0	0.00
	FTesto (pgr/ml)	1.8–3.3	2.4	0.39
	FG Score	7–8	8	0.35

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ α.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ β.



ΠΙΝΑΚΑΣ IV

ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΜΕΤΡΟ “Pearson” ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΤΗΣ Α’ ΟΜΑΔΑΣ				
		FTesto	FG Score	PSA
FTesto	Pearson Correlation	1	0,661	0,512
	Significance P		0,005	0,043
FG Score	Pearson Correlation	0,661	1	0,730
	Significance P	0,005		0,001
PSA	Pearson Correlation	0,512	0,730	1
	Significance P	0,043	0,001	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 31 γυναίκες. Την Α ομάδα αποτέλεσαν 16 με FG Score ≥ 9 , ενώ τη Β ομάδα 15 γυναίκες με $0 \leq \text{FG Score} \leq 8$. Η ηλικία των γυναικών κυμαίνεται από 17 έως 41 ετών (αναπαραγωγική περίοδος). Ο δείκτης σωματικής μάζας σε kg/m^2 υπολογίστηκε από το βάρος και το ύψος κάθε γυναίκας κατά τη στιγμή ένταξής της στη μελέτη. Δεν θεωρήθηκε απαραίτητος ο διαχωρισμός των ατόμων σε παχύσαρκα και μη. Εκτός των σωματομετρικών χαρακτηριστικών, για τις ανάγκες της διερεύνησης, καθορίστηκε για κάθε γυναίκα η βαθμολογία της κατά Ferriman – Gallwey και προσδιορίστηκαν, μέσω αιματολογικού δείγματος, οι δύο βασικές μεταβλητές PSA και F Testo. Τα αποτελέσματα των ατομικών μετρήσεων για κάθε ομάδα παρατίθενται στους πίνακες I και II.

Ως προς τα δημογραφικά –Ηλικία– και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά –Σωματικό Βάρος (Σ.Β.), Σωματικό Ύψος (Σ.Υ.) και Δείκτη Σωματικής Μάζας (BMI)– οι μέσες τιμές (Μ.Ο.), καθώς και οι αντίστοιχες σταθερές αποκλίσεις (S.D.), δε φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ($P > 0.05$). Συνεπώς, τα μέλη των δύο συνόλων καθίστανται πλήρως συγκρίσιμα. Η μόνη διαφοροποίηση εντοπίζεται στη βαθμολογία τους κατά Ferriman – Gallwey και κατ' επέκταση στις τιμές PSA και FTesto· διαφορά, η οποία αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσας μελέτης, που είναι η υπερανδρογοναιμία, όπως αυτή τεκμηριώνεται με τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης και ειδικού προστατικού αντιγόνου, και εκδηλώνεται με το υψηλό FG Score. Στο σύνολο των εξεταζόμενων γυναικών, το Βάρος κυμαίνεται μεταξύ 53 και 111 kgr,

ενώ το Ύψος μεταξύ 152 και 178 cm. Η κατανομή των τιμών στις εξεταζόμενες παραμέτρους καταδεικνύεται στον Πίνακα ΙΙΙ.

Ήδη από τον προηγούμενο πίνακα καθίσταται σαφές ότι, με τη διαθέσιμη μέθοδο προσδιορισμού του PSA, στη μεν Α' ομάδα προσδιορίστηκαν τιμές έως και 0,34ng/ml, ενώ στη Β' δεν ανιχνεύθηκε η παρουσία του. Τα επίπεδα του PSA στα άτομα του πρώτου συνόλου σε καμία περίπτωση δεν παρουσιάζουν εικόνα κανονικής κατανομής. Συσχετίζονται, όμως, σαφώς, τόσο με τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης, όσο και με τη βαθμολογία κατά Ferriman – Gallwey. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται από το διάγραμμα α. , οι περισσότερες από τις γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύτηκε το PSA παρουσίασαν φυσιολογικό επίπεδο τεστοστερόνης, ενώ οι περισσότερες από τις γυναίκες στις οποίες ανιχνεύτηκε το PSA παρουσίασαν επίπεδο τεστοστερόνης υψηλότερο του φυσιολογικού. Με δεδομένο ότι, για την παρούσα μελέτη, φυσιολογική θεωρείται η μη ανεύρεση ανιχνεύσιμης ποσότητας PSA, η ίδια παρατήρηση σημειώνεται και στη Β ομάδα, όπου δεν ανιχνεύεται το PSA και το επίπεδο τεστοστερόνης κινείται εντός φυσιολογικών ορίων.

Όσον αφορά τη βαθμολογία κατά Ferriman – Gallwey, μπορεί κανείς να παρατηρήσει ότι όλες οι γυναίκες στις οποίες ανιχνεύτηκε το PSA παρουσίασαν και Ferriman-Gallwey score υψηλότερο του 16, όπως παρουσιάζεται στο διάγραμμα β.

Η στατιστική διερεύνηση των μεγεθών με βάση το Κριτήριο Pearson κατέδειξε ότι οι "Ftesto" και "FGScore" έχουν θετική γραμμική συσχέτιση, 0.661, δηλαδή αύξηση στις τιμές της μιας μεταβλητής δημιουργεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό αύξηση στις τιμές της άλλης. Οι μεταβλητές "FGscore" και "PSA" εμφανίζουν ακόμη ισχυρότερη θετική

συσχέτιση, 0.73. Τέλος, οι "Ftesto" και "PSA" παρουσιάζουν τη μικρότερη θετική γραμμική συσχέτιση, 0.512 (*Πίνακας IV*).

Περαιτέρω έλεγχοι προς την ίδια κατεύθυνση απέδειξαν ότι η μεταβλητή "BMI" δεν συσχετίζεται με καμία από τις μεταβλητές "FTesto", "PSA" και "FG Score" (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας του υπολογιζόμενου δείκτη Pearson μεγαλύτερο του 0,05). Το ίδιο συμπέρασμα ισχύει και για τους έλεγχους συσχέτισης των μεταβλητών "Ηλικία", "Σωματικό Βάρος" και "Σωματικό Ύψος" με τις "FTesto", "PSA", "FG Score".

Αξίζει ακόμα να επισημανθεί ότι τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στη Β' ομάδα κυμαίνονται εντός των φυσιολογικών ορίων για την παρούσα μελέτη, χωρίς να ξεπερνούν τα 3,9 pg/ml, σε αντιδιαστολή με την Α' ομάδα, για την οποία, η F Testo ξεκινά από φυσιολογικές τιμές και φθάνει ως τα 8,9 pg/ml.

Οι 16 γυναίκες της ομάδας Α με κλινικά έκδηλο δασυτριχισμό και Score Ferriman – Callwey > 8 ήταν ηλικίας μεταξύ 17 και 39 ετών με μέση τιμή τα 26 έτη, το βάρος κυμαινόταν από 55 – 105 Kgr με μέσο βάρος τα 75,19 Kgr, το ύψος από 1,52 – 1,74m με μέσο ύψος 1,64m ενώ το BMI (Kgr/m²) κυμάνθηκε μεταξύ 20.4 και 36,3 Kgr/m² με μέση τιμή 27,84 Kgr/m². Στις περισσότερες γυναίκες το PSA ήταν 0 (δεν ανιχνεύτηκε), η υψηλότερη τιμή ήταν 0,34 ng/ml και η μέση τιμή 0,06 ng/ml. Το εύρος της FTesto ήταν από 2,2 – 8,9 pg/ml με μέση τιμή 3,98 pg/ml και ο δείκτης Ferriman – Callwey ξεκινούσε από το 9 και έφθανε το 25 με μέση τιμή το 15. Οι μεταβλητές FTesto και FG score έχουν θετική γραμμική συσχέτιση 0,661 δηλαδή αύξηση στις τιμές της μίας μεταβλητής δημιουργεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό αύξηση στις τιμές της άλλης.

Οι μεταβλητές FG score και PSA έχουν ακόμα ισχυρότερη θετική συσχέτιση 0,73.

Τέλος οι μεταβλητές FTesto και PSA παρουσιάζουν τη μικρότερη θετική γραμμική συσχέτιση 0,512. οι μεταβλητές ηλικία, σωματικό βάρος και BMI δεν σχετίζονται με τις μεταβλητές FTesto, PSA και FG score.

Στις 15 γυναίκες της B ομάδος με score Ferriman – Callwey ≤ 8 η ηλικία ήταν μεταξύ 19 και 41 ετών με μέση τιμή τα 28 έτη, το βάρος κυμαινόταν από 53 – 111 kgr με μέσο βάρος τα 74,5 Kgr, το ύψος από 1,55 – 1,78m με μέσο ύψος 1,66m ενώ το BMI (Kgr/m²) κυμάνθηκε μεταξύ 19 και 36,2 Kgr/m² με μέση τιμή 27 Kgr/m². Το PSA δεν ανιχνεύθηκε σε κάποια από τις 15 γυναίκες της ομάδος ελέγχου . Το εύρος της FTesto ήταν από 1,8 – 3,3 pg/ml με μέση τιμή 2,4 pg/ml και ο δείκτης Ferriman – Callwey ξεκινούσε από 7 και έφθανε το 8 με μέση τιμή το 8. Στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκε κανένα συσχετιζόμενο ζεύγος μεταβλητών, βάση του στατιστικού μέτρου «Pearson». Διαπιστώθηκε ανεξαρτησία μεταξύ όλων των μεταβλητών.

Οι περισσότερες από τις γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύθηκε το PSA, παρουσίασαν φυσιολογικό επίπεδο τεστοστερόνης (η παρατήρηση αυτή σημειώνεται και στη B ομάδα όπου δεν ανιχνεύεται το PSA και το επίπεδο τεστοστερόνης κινείται σε φυσιολογικό επίπεδο). Οι περισσότερες από τις γυναίκες στις οποίες ανιχνεύθηκε το PSA, παρουσίασαν επίπεδο τεστοστερόνης υψηλότερο του φυσιολογικού. Όλες οι γυναίκες στις οποίες ανιχνεύθηκε το PSA παρουσίασαν δείκτη Ferriman – Callwey υψηλότερο του 16.

Το PSA ανιχνεύθηκε σε 6 από τις 16 γυναίκες της ομάδος A. Παρακάτω γίνεται ανάλυση των αιτιών τη υπερανδρογοναιμίας στις 6

αυτές γυναίκες. Η πρώτη που αποτελεί και το πιο ενδιαφέρον περιστατικό με την υψηλότερη τιμή FTesto ήταν ασθενής 17 ετών με δευτεροπαθή αμηνόρροια και δασυτριχισμό από έτους. Προ τετραετίας σε ηλικία 13 ετών είχε υποβληθεί σε αφαίρεση (AP) εξαρτήματος λόγω όγκου (AP) ωοθήκης διαστάσεων 15x10x10cm η δε ιστολογική έκθεση έθεσε τη διάγνωση κοκκιοκυτταρικού όγκου νεανικού τύπου. Εισήχθη στο ογκολογικό τμήμα της Β' Μαιευτικής – Γυναικολογικής κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών το 2000. Από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο τα ενδιαφέροντα ευρήματα ήταν Δ₄ Ανδροστενδιόνη 650 mg/dl, FTesto 8.9 pg/ml ουσιαστικά επίπεδα τιμών αρρένος, afr 48.6 ng/ml. Από τον απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα, αξονική άνω- κάτω κοιλίας διαπιστώθηκε η παρουσία όγκου (ΔΕ) εξαρτήματος 30x24x10 cm με διαφραγμάτια που προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στο σιγμοειδές και αποφρακτική ουροπάθεια (ΔΕ). Έγινε ερευνητική λαπαροτομία όπου αφαιρέθηκε ο όγκος της ωοθήκης μετά του συστοίχου εξαρτήματος. Η ιστολογική έκθεση το χαρακτηρίζει ως όγκο γεννητικού στρώματος με επικρατούν στοιχείο τον κοκκιοκυτταρικό όγκο. Οι άλλες 5 γυναίκες είχαν έκδηλο δασυτριχισμό υψηλές τιμές FTesto και δείκτη Ferriman – Callwey και η υπερανδρογοναιμία τους οφειλόταν σε σοβαρό σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Συγκρίνοντας τις 6 αυτές γυναίκες της ομάδας Α με τις υπόλοιπες 10 της ομάδας τους που δεν ανιχνεύθηκε το PSA διαπιστώνουμε ότι οι 6 είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές FTesto και FG score, και η υποκείμενη παθολογία της υπερανδρογοναιμίας τους ήταν βαρύτερη και σοβαρότερη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης του PSA που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη χρησιμοποιούνται μόνο στον ανδρικό πληθυσμό με αποτέλεσμα να μην απαιτείται ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία της μεθόδου. Έτσι με τα

σημερινά δεδομένα η FTesto υπερτερεί σαφώς του PSA ως δείκτης υπερανδρογοναιμίας. Το PSA όμως μπορούμε να πούμε ότι διαχωρίζει εκείνες τις γυναίκες με σοβαρά αίτια υπερανδρογοναιμίας όταν ανιχνεύεται. Ίσως στο μέλλον με τη χρήση περισσότερων ευαίσθητων μεθόδων και την ανίχνευση του και στις υπόλοιπες γυναίκες να αυξηθεί η χρησιμότητά του στην εκτίμηση της υπερανδρογοναιμίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη έγινε στο Αρεταίειο Νοσοκομείο του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 31 γυναίκες. Την Α ομάδα αποτέλεσαν 16 με FG Score ≥ 9 , ενώ τη Β ομάδα 15 γυναίκες με $0 \leq \text{FG Score} \leq 8$. Η ηλικία των γυναικών κυμαίνεται από 17 έως 41 ετών (αναπαραγωγική περίοδος). Ο δείκτης σωματικής μάζας σε kg/m^2 υπολογίστηκε από το βάρος και το ύψος κάθε γυναίκας κατά τη στιγμή ένταξής της στη μελέτη. Δεν θεωρήθηκε απαραίτητος ο διαχωρισμός των ατόμων σε παχύσαρκα και μη. Εκτός των σωματομετρικών χαρακτηριστικών, για τις ανάγκες της διερεύνησης, καθορίστηκε για κάθε γυναίκα η βαθμολογία της κατά Ferriman – Gallwey και προσδιορίστηκαν, μέσω αιματολογικού δείγματος, οι δύο βασικές μεταβλητές PSA και FT.

S U M M A R Y

The study was done in Aretaeio Hospital of Medical School of the University of Athens. The researcher studied 31 women. He classified the women in two parts. A team had 16 women with FG Score ≥ 9 , while the second team had 15 women with FG Score ≤ 8 . The age of women ranges from 17 to 41 years old (breeding season). The body mass index in kg/m^2 was calculated from weight and height every woman had at the time of entry into the study. It was not considered necessary to separate individuals in obese and non. Outside of body characteristics, for the purposes of investigation, established for each woman rated by Ferriman-Gallwey and identified, through blood samples, the two key variables PSA and FT.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yamoto M, Shima K, Nakano R. Gonadotropin receptors in human ovarian follicles and corpora lutea during the menstrual cycle. *Horm Res* **37**:5-11, 1992.
2. Suzuki T, Sesano H, Tamura M, Aoki H, Fukaya T, Yajima A, Nagura H, Mason JL. Temporal and spatial localization of steroidogenic enzymes in premenopausal human ovaries: In situ hybridization and immunohistochemical study. *Moll Cell Endocrinol* **97**:135-43, 1993.
3. Dupont E, Labrie F, Luu-The V, Pelletier G. Immunocytochemical localization of 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase/ Δ 5- Δ 4 isomerase in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* **74**:994-8, 1992.
4. Tamura T, Kitawaki J, Yamamoto T, Osawa Y, Kominani S, Takemori S, Okada H. Immunohistochemical localization of 17-hydroxylase/17,20 lyase and aromatase cytochrome P450 in the human ovary during the menstrual cycle. *J Endocrinol* **135**:589-95, 1992.
5. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinaemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* **50**:197-212, 1988.
6. Hurwitz A, Hermanez ER, Resnick CE. Basic Fibroblast growth factor inhibits gonadotrophin-supported ovarian androgen biosynthesis: Mechanism(s) and site(s) of action. *Endocrinology* **126**:3089-95, 1990.

7. Weitsmann SR, Magoffin DA. Transforming growth factor- α inhibits luteinizing hormone-stimulated androgen production by blocking 17 α -hydroxylase/c 17,20 lyase activity in rat ovarian theca interstitial cells. *Endocrinol J* **1**:109-15, 1993.
8. Hernandez ER, Harwitz A, Payne DW. Transforming growth factor β inhibits ovarian androgen production: Gene expression, cellular localization, mechanism(s) and site(s) of action. *Endocrinology* **127**:2804-11, 1990.
9. Zachow RL, Magoffin DA. Ovarian androgen biosynthesis: Paracrine/autocrine regulation. In: *Androgen excess disorders in women*, Azziz R (ed), Lippincott-Raven, Publ.Philadelphia 1997: pp13-22
10. Adashi EY. The ovarian follicular apparatus. In: *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*, Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z(eds), Lippincott-Raven Publ Philadelphia, 1996:18-39
11. Chryssikopoulos A. The relationship between the endocrine and immune systems. *Ann N York Acad Sci* **816**:83-93, 1997.
12. Hurwitz A, Dashnik M, Solomon H, Ben-Chetrit A, Finci-Yeheskel Z, Milwidsky A, Mayer M, Adashi EY, Yagal S. Cytokine mediated regulation in rat ovarian function: Interleukin 1 inhibits gonadotropin-induced androgen biosynthesis. *Endocrinology* **129**:1250-6, 1991.
13. Karagouni EE, Chryssikopoulos A., Mantzavinos T, Kanakas N, Dotsika EN. Interleukin-1 β and interleukin-1 α may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* **70**:553-9, 1998.

14. Andreani CL, Payne DW, Packman JN. Cytokine mediated regulation of ovarian function. Tumor necrosis factor- α inhibits gonadotropin-supported ovarian androgen biosynthesis. *J Biol Chem* **266**:6761-6, 1991.
15. Hsueh AJW, Dahl KD, Vaughan J. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone -stimulated androgen biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* **84**:5082-6, 1987.
16. Magoffin DA, Hubert-Leslie D, Zachow RJ. Estradiol-17 β , insuline-like growth factor-I and huteinizing hormone inhibits secretion of transforming growth factor- β by rat ovarian theca – interstitial cells. *Biol Reprod* **53**: 625-33, 1995.
17. Magoffin DA, Erickson GF. Control systems of theca-interstitlal cells. In: *Molecular Biology of the Female Reproductive System*, Findlay JK, Orlando FL (eds). Academic press 1994: pp39-65
18. Magoffin DA, Kurtz KW, Erickson GF. Insulin-like growth factor-I selectively stimulates cholesterol side chain cleavage expression in ovarian theca-interstitial cells. *Moll Endocrinol* **9**: 489-96, 1990.
19. Magoffin DA, Weitsman SR. Synergistic interactions between LH and insulin/IGFs. In: *The ovary: regulation, disfunction and treatment*. Filicory M (ed), Elsevier Science Publ, Amsterdam, 1997: 79-85.
20. Magoffin DA, Erickson GF. Control systems of theca-interstitlal cells. In: *Molecular Biology of the Female Reproductive System*, Findlay JK, Orlando FL (eds). Academic press 1994:pp39-65.

21. Σέγκος Χ. *Γυναικολογική Ενδοκρινολογία*, 2^η έκδοση, Λίτσας, Αθήνα, 1993.
22. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implication of pathogenesis. *Endocrin Rev* **18**: 774, 1997.
23. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: *Reproductive Endocrinology*. Yen SSG, Jaffe RB (eds), 3th ed. WB Saunders 1991: pp576
24. Speroff L, Glass RH, Kass NG (eds). Anovulation. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3rd Edition, Williams and Wilkins, 1989.
25. Cara GF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone – induced androgen synthesis by rat ovarian thecal – interstitial cells. *Endocrinology* **123**: 733, 1988.
26. Rosenfield RL, Barnes BR, Cara J, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17α as the cause of PCO. *Fertil Steril* **53**: 785, 1990.
27. Plymate SR, Matei LA, Jones RE, Friedl KE, Inhibition of SHBG production in human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* **67**:460-4, 1988.
28. Pekonen F, Laatikainen T, Buyalos R, Rutanen EM. Decreased 34K insulin – like growth factor binding protein in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* **51**: 972, 1989.
29. Μαυρούδης Κ. 8^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Σύνδρομο ινσουλινοαντοχής. Πρακτικά συνεδρίου 1998 : 1-15.
30. Sengos C, Manias N, Koumantakis E, Siskos K, Loutradis D, Aravandinos D. Central, peripheral and metabolic factors in the

- etiology of polycystic ovary syndrome (PCO). 6th Meeting of European Association of Gynaecologists and Obstetricians. Moscow, June 5-8, 1991.
31. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* **98 (suppl 1A)**: 33S-39S, 1995.
32. Poretsky I, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of PCO. *Obstet Gynecol* **84**:613, 1994.
33. Nestler JE, Jakobowicz Z. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in PCO. *N Engl J Med* **335**:617, 1996.
34. Lobo RA. Hirsutism in PCO: Current Concepts. *Clin Obstet Gynecol* **34**:817, 1991.
35. Guzick DS et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* **61**:598, 1994.
36. Nestler JE, Jakubowicz Z. Effects of metformin on spontaneous and clomiphen – induced ovulation in PCO. *N Engl J Med*, **338**: 1876, 1998.
37. Gregoriou O, Bakas P, Vitoratos N, Papadias K, Goumas K, Chryssikopoulos A, Creatsas G. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* **48**: 48-51, 1999.
38. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Onstet Gynecol* **61**: 403, 1983.

39. Futterweit W. Pathologic anatomy of PCO. In: Polycystic Ovarian Disease, Futterweit W (ed), Springer, N.York, 1984: p41.
40. Rose Bl. Ovarian drilling in infertile women with PCO. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 3(3):461, 1996.
41. Nagamani M, Dinh TV, Kelvez MC. Hyperinsulinemia in hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol* 154: 384-90, 1986.
42. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev* 13: 641-69, 1992.
43. Giudice LC. Milkowski DA, Lamson G, Rosenfield RG, Irwin JC. Insulin-like growth factor binding proteins in human endometrium: steroid dependent messenger ribonucleic acid expression and protein synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 779-87, 1991.
44. Χρυσικόπουλος Α, Κρεατσάς Γ. Παθολογία του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Στο: Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική, Κρεατσάς Γ (Εκδ.) Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα 1998: 86-135.
45. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17α as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 53:785-90, 1990.
46. Χρυσικόπουλος Α. Συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων. Τιμητ. Τόμος Καθηγ. Δ.Αραβαντινού, Παρισιάνου ΜΓ, Αθήνα 1999:699-714.
47. Χρυσικόπουλος Α. Η συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, Μονογραφία, Πασχαλίδης, Αθήνα 1998.
48. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 335:1870-80, 1996.

49. Χρυσικόπουλος Α, Τρακάκης Ε. Η συμβολή της Μοριακής Γενετικής στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων που οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου 21α- υδροξυλάση. *Ιατρική* 74: 43-7, 1998.
50. Χρυσικόπουλος Α. Τρακάκης Ε. Κλασσική γενετική της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων που οφείλεται σε ανεπάρκεια της 21α-υδροξυλάσης. *Ελλην Μαιευτ Γυναικ.* 10:129-34, 1998.
51. Δρακοπούλου Μ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (ΣΥΕ). Μεταλλάξεις στο γονίδιο της 21-υδροξυλάσης (21-OH) στον Ελληνικό πληθυσμό. Πρακτ. 23^{ου} Πανελ Ενδοκρινολ Συνεδρ 1996: 116.
52. Trakakis E, Chrissikopoulos A, Phocas I, Sarandakou A, Rizos D, Stavropoulos-Giokas C. The incidence of 21α-hydroxylase deficiency in Greek hyperandrogenic women: screening and diagnosis. *Gynecol Endocrinol* 12: 89-96, 1998.
53. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorders. *Screening* 2: 105-11, 1993.
54. Chryssikopoulos A, Vitoratos N, Kassanos D. Congenital adrenal hyperplasia with postmenarchial onset of symptoms. *Pediatr Adoles Gynecol* 3: 27-32, 1985.
55. Τρακάκης Ε, Χρυσικόπουλος Α. Το σύνδρομο της ανεπάρκειας του ενζύμου της 21α -υδροξυλάσης. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμην* 8: 293-8, 1996.
56. Τρακάκης Ε, Χρυσικόπουλος Α. Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* 8: 229-305, 1996.

57. Chizzoni L, Mastorakos G, Street ME, Votero A, Mazzardo G, Vanelli M, Chroussos GP, Bernasconi S. Spontaneous thyrotropin and cortisol secretion interactions in patients with non-classical 21-hydroxylase deficiency and control children. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 3677-83, 1997.
58. Trakakis E, Chryssikopoulos A, Sarandakou A, Phocas I, Rizos D, Gregoriou O, Kontoravdis A, Creatsas G. Thyroid function in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 α -hydroxylase deficiency. 4th Intern Congr, Athens 1998, Abstr p. 374.
59. Chryssikopoulos A, Sarandakou A, Phocas I, Rizos D, Trakakis E, Zervas I. Hormonal profiles and HLA-typing in a family with non-classical 21-hydroxylase deficiency. In: Recent Development in Fertility and Sterility, Boutaleb Y, Gzouli A (eds), Parthenon Publishing Group, 6: 53-9, 1990.
60. White PC, Johrer K, Kofler R. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 193-200.
61. Pang S. Inherited 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency disorders. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 201-13.
62. Χρυσικόπουλος Α. Το σύνδρομο της υπερανδρογοναιμίας και του δασυτριχισμού στη γυναίκα. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* **2**: 75-82, 1989.
63. Barth JH. The life-cycle of hair: normal and abnormal growth patterns. In: Reproductive Endocrinology, Surgery and

- Technology, Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds), Lippincott-Raven, New York, 1995: p1489.
64. Pang S. Hirsutism and polycystic ovary syndrome. In: Pediatric Endocrinology: A clinical guide, Lipschitz F (ed), 3ed, Marcel Dekker, New York 1995:235.
65. Χρυσικόπουλος Α. Ανδρογόνα και Εφηβεία, στο: Γυναικολογία και Μαιευτική της Νεαρής Ηλικίας, Κρεατσάς Γ (εκδ) Πασχαλίδης, Αθήνα 2000.
66. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. J Clin Endocrinol Metab* **21**: 1140, 1961.
67. Knopp RH Zhu X, Lau J, Walden C. Sex hormones and lipid interactions: Implications for cardiovascular disease in women. *Endocrinologist* **4**: 286-301, 1994.
68. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol* **66**: 1991-7, 1992.
69. Wild RA, Bartholomey MS. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **59**: 423-7, 1988.
70. Solobir-Pajnic B, Stegnar M, Paternel P, Obersnel-Kveder D, Grobovsek-Opata S. Fibrinolysis after myocardial infarction and venous thromboembolism in women in reproductive period. *Thromb Haematol* **73**: 1139 (abstract 916), 1997.
71. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartolomeu B. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* **54**: 255-9, 1990.

72. Cremoncini C, Vignati L, Libroia A. Treatment of hirsutism and acne in women with two combinations of cyproterone acetate and ethinylestradiol. *Acta Eur Fertil* 7: 298-304, 1970.
73. Pearl ML, Talavera F, Gretz HF, Roberts JA, Menon KMJ. Mitogenic activity of growth factors in the human endometrial adenocarcinoma cell lines HEC-1-A and KLE. *GynecolOncol* 49: 325-32, 1993.
74. Parker SL, Tong T, Bolden BA, Wingo PA. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 65: 5-27, 1996.
75. Sergetti EM. Endometrial hyperlasia and carcinoma in women with androgen excess disorders. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott_Raven, Philadelphia, 1997: 667-72.
76. Smith EP, Boyd J, Frank GR. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 775-9, 1994.
77. Giudice LC. Insulin-like growth factor binding proteins and follicular development. *Endocr Rev* 13: 641-69, 1992.
78. Steinberger E, Rodriguez-Rigau LJ, Ayala C, Smith KD. Consequences of hyperandrogenism during adolescence on the ovarian function of the adult female. In: Reproductive Medicine, Frahesse G, Steinberger E, Rodriguez – Rigau LZ (eds), Raven Press, New York, 1993 : 253-64.
79. Rodriguez-Rigau LJ. Infertility and androgen excess, In: Androgen excess disorders in women, In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven Philadelphia 1997: pp673-9.
80. Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: Serum androgen concentrations during follow up of adolescence into

- the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab* **71**: 970-4, 1990.
81. Round Table Discussion. Adolescent reproductive medicine. In: Reproductive Medicine, Frahese G, Steinberger E, Rodriguez-Rigau LJ (eds), Raven Press, New York, 1993: 325-33.
82. Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Hyala C,. Therapy of hyperandrogenism in the female adolescent. In: Reproductive Medicine, Frahese G, Steinberger E, Radrignez – Rigau LJ (eds), Raven Press, New Yrok, 1993: 201-11.
83. Kleenekoper M. Nelson DA, Peterson EL, Wilson PS, Jacobsen G, Longcope C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 775-9, 1994.
84. Tanaka S. Haji M, Takayanagi R, Tanaka S, Sugioka Y, Newata H. 1,25-dihydroxyvitamin D enhances the enzymatic cytochrome P450 synergistically with dexamethasone depending on the Vitamin D receptor level in cultured osteoblasts. *Endocrinology* **137**: 1860-9, 1996.
85. Kaspeck CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgen directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* **124**: 1576-8, 1989.
86. Bellido T, Jika RL, Boyce BF. Regulation of Interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgen. The role of the androgen receptor. *J Clin Investig* **95**: 2886-95, 1995.
87. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling: Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* **332**: 305-11, 1995.
88. Downs RW. Bone mass, osteoporosis and androgen excess. In: Androgen excess disorders in women, Azziz JE, Nestler JE,

- Dewally D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: pp689-94.
89. Chestnut CH, Ivery JL, Gruber HE. Stanazolol in postmenopausal osteoporosis: Therapeutic efficacy and possible mechanism of action. *Metabolism* **32**: 571-80, 1983.
90. Erdtsieck RJ, Pols HAP, van Kuijk C. Course of bone mass during and after hormonal replacement therapy with and without addition of nandrolone decanoate. *J Bone Miner Res* **9**: 227-83, 1994.
91. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists of use in combination for treatment of hirsutism: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 1169-78, 1995.
92. Pezelj J, Kocijancic A. Antiandrogen treatment with spironolactone and linestrenol decreases bone mass in eumenorrheic women with androgen excess. *Horm Metab Res* **26**: 46-8, 1994.
93. Surrey ES. Steroidal and nonsteroidal add-back therapy: Extending safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonists in the gynecologic patients. *Fertil Steril* **64**: 673-85, 1995.
94. Χρυσικόπουλος Α. Καρκίνος των ωοθηκών. Στο: Ογκολογία, Παπαβασιλείου Κ, Κούβαρης Ι, Γεννατάς Κ, Βώρος Δ, (εκδ) Παρισιάνος, Αθήνα 1991: σελ299.
95. Fidling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnostics of Cushing syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Amer* **23**: 511-28, 1994.

96. Dunaif A. Hyperinsulinemic hyperandrogenism. In : Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology, Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds), Lippincott-Raven, New York, 1995: 1522.
97. Phocas I, Chryssikopoulos A, Sarandakou A, Rizos D, Trakakis E. Contribution to the classification of the late-onset congenital adrenal hyperplasia cases. *Gynecol Endocrinol* 9: 929-38, 1995.
98. Chryssilopoulos A, Phocas I, Sarandakou A, Trakakis E, Rizos D. New reliable biochemical marker for screening 21-hydroxylase deficiency without index person among hirsute women in agreement with HLA haplotyping. *J Endocrinol Invest* 18: 754-61, 1995.
99. Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Brandley E Jr, Zacuz HA. 11-beta-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 55: 733-41, 1991.
100. Pang S, Nang M, Jeffries S, Riddick L, Clark A, Estrada E. Normal and elevated 3 α -androstenediol glucuronide concentrations in women with various causes of hirsutism and its correlation with degree of hirsutism and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 243-8, 1992.
101. Χρυσικόπουλος Α. Το σύνδρομο της υπερανδρογοναιμίας και του δασυτριχισμού στη γυναίκα. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* 2: 75-81, 1989.
102. Shaison G, Couzinet B. Use of drugs to suppress ovarian hyperandrogenism. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 705-25.
103. Χρυσικόπουλος Α. Ορμονική αντισύλληψη, Μονογραφία, Αθήνα 1990.

104. Fruzzetti F. Treatment of hirsutism: Antiandrogens and 5 α -reductase inhibitor therapy. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 787-97.
105. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. Cyproterone acetate for severe hirsutism: Results of a double-blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol* **35**: 5-10, 1991.
106. Rushton HD, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinylestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol* **36**: 421-7, 1992.
107. Fruzzetti F, Lobo RA, De Lorenzo D. Comparison between various antiandrogens in the treatment of hirsutism: Differences between androgen suppression and peripheral effects. *J Soc Gynecol Invest* **2**: 402-8, 1995.
108. Cumming DC, Yang JC, Rebau RW, Yenn SCC. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* **247**: 1295-9, 1982.
109. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RML, Seeman E, Thomas AK, Jerums G. Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* **72**: 1008-13, 1991.
110. Pucci E, Genezzani AD, Monzani F. Prolonged treatment of hirsutism with flutamide alone in patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **9**: 221-8, 1995.
111. Couzinet B, Polsena M, Young J, Shaison G. The impact of a pure anti-androgen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol* **39**: 157-62, 1992.

112. Moghetti P, Castello R, Magnani CM. Clinical and hormonal effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 1121-9, 1994.
113. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 233-8, 1995.
114. Somino N. Drug therapy: The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* **317**: 812-8, 1987.
115. Rittmaster RS. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and estrogen/progestin replacement for the treatment of hirsutism: Evaluating the results (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 3403-5, 1995.
116. Kiddy D, Franks S. Weight reduction in the treatment of androgen excess. In: Androgen excess disease in women, Azziz R, Nestler JE, Duwailly D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 771-8.
117. Pasqualli R, Antenucci D, Casimiri F. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrhoeic hyperandrogenemic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* **68**: 173-9, 1989.
118. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Brush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **36**: 105-11, 1992.
119. Guzik DS, Wing R, Smith D, Berga SI, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenemic, anovulatory women. *Fertil Steril* **61**: 598-604, 1994.

120. White DM, Paison DW, Kiddy D. Extensive personal experience induction of ovulation with low gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 295 women. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 3821-4, 1996.
121. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by indulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* **59**: 323-31, 1993.
122. Nestler JE. Suppression of ovarian androgen biosynthesis: Reduction of circulating insulin. In: Androgen excess disorders in women, Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 727-35.
123. Zarday Z, Viktora J, Wolff FW, The effect of diazoxide on catecholamines. *Metabolism* **15**: 257-61, 1966.
124. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW. Suppression of serum insulin by diazoxide treatment reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **68**: 1027-32, 1989.
125. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Phymate SR, Rittmaster RS, Clore JN. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **72**: 83-9, 1991.
126. Prelevic GM, Wurzbarger MI, Boliut-Peric L, Nesic JS. Inhibitory effect of Sandostatin on secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet* **336**:900-3, 1990.
127. Fulgesu AM, Lanzzone A, Andreani CL, Pierro E, Caruso A, Mancuso S. Effectiveness of a somatostatin analogue in

- lowering luteinizing hormone and insulin – stimulated secretion in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **64**: 703-8, 1995.
128. Nestler JE, Jakubovicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **335**: 617-23, 1996.
129. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* **43**: 647-54, 1994.
130. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin – sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 3299-306, 1996.
131. Blake R, Rajgum S, Nolan G, Ahluwalia B. Dexamethasone suppresses sex-hormone binding globulin. *Fertil Steril* **49**: 66-70, 1998.
132. Saketos M, Sharma N, Santoro N. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glycocorticoids. *Biol Reprod* **49**: 1270-6, 1993.
133. Haning R, Hackett R, Flood C, Loughlin J, Zhao Q, Langcope C. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. *J Clin Endocrinol Metab* **76**: 1301-7, 1993.