ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Γ΄ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ- ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

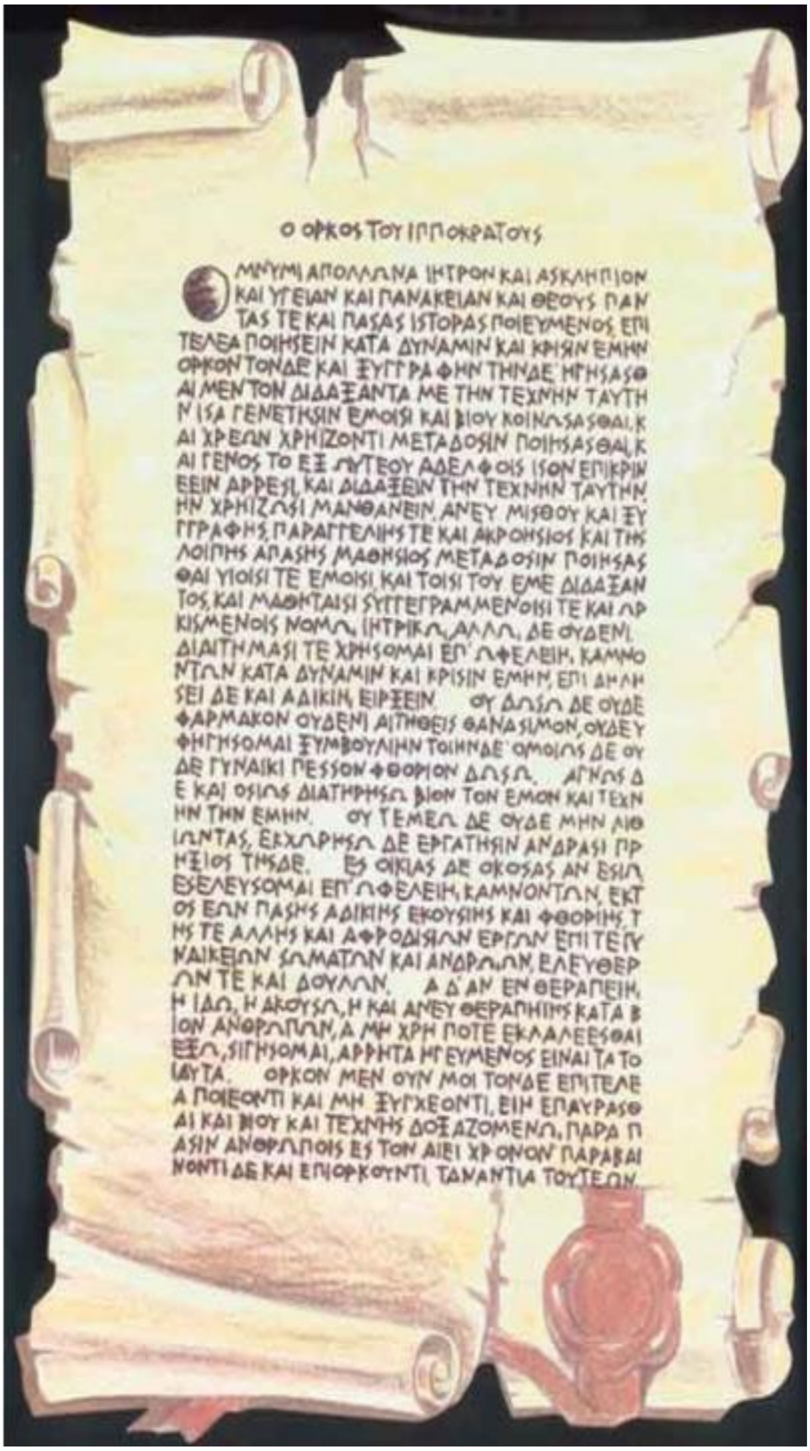
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

« Μελέτη του επιπολασμού της υπερανδρογοναιμίας σε Ελληνίδες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών με βάση τα δύο διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης (NIH 1990, Rotterdam 2004) »

Αλεξίου Ελένη
ΜΑΙΑ

ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α

ΑΘΗΝΑ
2017


Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ
ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2017

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

« Μελέτη του επιπολασμού της υπερανδρογοναιμίας σε Ελληνίδες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών με βάση τα δύο διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης (NIH 1990, Rotterdam 2004)»

Διδάκτορας: ΑΛΕΞΙΟΥ ΕΛΕΝΗ

Ημερομηνία αίτησης της υποψήφιας: 8/4/2014
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 14/7/2014

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Χατζηαγγελάκη Εριφύλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ
2. Κασσάνος Δημήτριος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Χρέλιας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης πρωτοκόλλου: 10/10/2014
Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης περιόδου: 17/7/2015
Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης περιόδου: 6/7/2016
Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης περιόδου: 14/7/2017
Ημερομηνία εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 24/7/2017

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

1. Χατζηαγγελάκη Εριφύλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ

2. Κασσάνος Δημήτριος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

3. Χρέλιας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

4. Παπαντωνίου Νικόλαος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

5. Δημητριάδης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

6. Χαλβατσιώτης Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

7. Παναγόπουλος Περικλής, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία

Αλεξίου Ελένη
23/03/1966
Γυναίκα
Ελληνική
210 5310857
6947527545
alexiouel@yahoo.gr
Δ. Ακρίτα 27
Τ.Κ.12243

Επαγγελματική εμπειρία

1987-1988 Μαιευτήριο «ΜΗΤΕΡΑ»
Εργάστηκα σε Μαιευτικό Τμήμα ως υπεύθυνη Μαία

1988 – 2003 Π.Γ.Μ.Ν. «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»
Εργάστηκα ως υπεύθυνη στα τμήματα: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Αίθουσα Τοκετών, Τμήμα λεχωΐδων, Γυναικολογικό και Μαιευτικό Τμήμα, Σηπτικό Χειρουργείο, Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Μονάδα Προγεννητικού Ελέγχου, Τμήμα Ψυχοπροφυλακτικής εγκύων

2003 – σήμερα Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ
Ανέλαβα ως Προϊσταμένη Μαία και οργάνωσα την νεοσύστατη Γ΄ Μαιευτική / Γυναικολογική Κλινική, το Μαιευτήριο, τη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και το Σηπτικό Χειρουργείο. Σήμερα εργάζομαι ως Προϊσταμένη στην Αίθουσα Τοκετών, στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και Μονάδα Προγεννητικού Ελέγχου

2008 – 2015 Τ.Ε.Ι Αθηνών Τμήμα Μαιευτικής
Εργαστηριακός συνεργάτης στο γνωστικό αντικείμενο: Πρωτοβάθμια Μαιευτική Νοσηλευτική καιΓυναικολογική Νοσηλευτική

Εκπαίδευση

1987 Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ
Πτυχίο τμήματος Μαιευτικής

2005-2007 Διετές Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Δημόσιας Υγείας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας

2013-2015 Διετές Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Παθολογία της κύησης » της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α

2014-2017 Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Δεξιότητες

Ξένες γλώσσες: Αγγλική Γλώσσα, Καλή γνώση
First Certificate in English (Cambridge)

Γνώσεις Η/Υ: Microsoft Windows (XP/Vista/7/8) Microsoft Office (Word/Excel/Internet-Web browser)

Άλλες Πληροφορίες

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ :

1. Eleni Alexiou, Erifili Hatziagelaki, Vasilios Pergialiotis, Charalampos Chrelias, Dimitrios Kassanos, Charalampos Siristatidis, Giannoula Kyrkou, Maria Kreatsa and Eftihios Trakakis. “ Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index” Horm Mol Biol Clin Invest 2017 DOI 10. 1515/hmbci-2016-0047
2. Kyrkou G, Trakakis Ef, Chrelias Ch, Alexiou El, Panagopoulos P, Papaevangelou V, Papantoniou N. “Comparison of the prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome in relation with the general population” Hum Reprod. Jun 2015; 30 (1Supp):407-408

3. Kyrkou G, Trakakis Ef, Attilakos ACH, Panagopoulos P, ChreliasCh, Papadimitriou An, Vaggopoulos V, Alexiou El et al "Metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and associations with body mass index. A prospective controlled study" Archives of Gynecology and Obstetrics, November 2015, DOI10.1007/s00404-015-3964- y

4. Kyrkou G, Trakakis Ef, Chrelias Ch, Alexiou El, Lykeridou K, Mastorakos G. " The prevalence of the metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome". Hum Reprod. Jun 2013;86 (1Supp):329

5 . Siristatidis C, Chrelias C, Alexiou E, Kassanos D " Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis'' J Obstet Gynaecol 2012, DOI:10.3109/01443615.2012.721818

6. V.Sioulas, C. Siristatidis, C. Chrelias, E. Alexiou, T. Vrantza, D Kassanos ''Corifollitropin alfa vs recombinant follicle stimulating hormone in ovarian stimulation of women undergoing in vitro fertilization :preliminary results'' Fertility and Sterility, October 18,2011: P-252

7. Eleni Alexiou, Eftihios Trakakis, Demetrios Kassanos, George Farmakidis, Antonios Kondylios, Demetrios Laggas, Emmanuel Salamalekis, Lia Florentin, Emmanuel Kanavakis, George Basios, Pantelis Trompoukis, Lina Georgiadoy, Takis Panagiotopoulos " Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of chromosomal abnormalities" The Journal of Maternal – Fetal and Neonatal Medicine, October 2009 : 857- 862

8. Ελένη Χ. Αλεξίου « Υποδειγματική λειτουργία της Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής » στο τριμηνιαίο περιοδικό της Ενώσεως Μαιευτήρων – Γυναικολόγων Ελλάδος " Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας " Ιανουάριος – Φεβρουάριος – Μάρτιος 2007 : 66 – 70

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ – ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:

1. Βράντζα Τ, Σαλαμαλέκης Γ, Μπάσιος Γ, Αλεξίου Ε, Συριστατίδης Χ. «Η χρήση λετροζόλης σε ήπιο πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών σε πρωτόκολλα εξωσωματικής γονιμοποίησηςσε poorresponders» 13^{0} Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Μάιος 2015

2. Βράντζα Τ, Σαλαμαλέκης Γ, Μπάσιος Γ, Αλεξίου Ε, Συριστατίδης Χ. « Η επιλογή φυσικού κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης λόγω θρησκευτικών και κοινωνικών αντιλήψεων» 13^{o} Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Μάιος 2015

3. Χ. Συριστατίδης, Μ. Ασκοξυλάκη, Γ. Μπάσιος, Γ. Σαλαμαλέκης, Τ. Βράντζα, Ε. Αλεξίου, Χ. Χρέλιας, Ν. Παπαντωνίου «Η ρεζιστίνη ως παράγοντας πρόβλεψης του αποτελέσματος στην εξωσωματική γονιμοποίηση.Αποτελέσματα μιας προοπτικής κοόρτιας κλινικής μελέτης» 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας Μάιος 2015

4. Μπουτοπούλου Β, Τσεκούρα Ε, Κύρκου Γ, Κούρτη Μ, Αλεξίου Ε, Κώτσια ε, Μάτζιου Β. « Αξιολόγηση NREM ύπνου στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών »Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών, Σεπτέμβριος 2014

5. Μπάσιος Γ, Συριστατίδης Χ, Σαλαμαλέκης Γ, Βράντζα Τ, Σπυράτου Ε, Αλεξίου Ε, Κασσάνος Δ. «Μαιευτικές επιπλοκές κυήσεων μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής » 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής ΕταιρείαςΕμβρυομητρικής Ιατρικής, Μάιος 2014

6. Σίδερη Β, Παπαλεξανδρής Θ, Μέξη-Μπουρνά Π, Δασκαλάκη Α, Τσεκούρα Ε, Σδόνα Ε, Αλεξίου Ε, Χρέλια Κ, Κοντάκη Ε, Παπαευαγγέλου Β. « Δυσκολίες κατά το θηλασμό σε γυναίκα με νευροϊνωμάτωση τύπου-1 του μαζικού αδένα » 5ο Συνέδριο Νεογνολογίας, Μάιος 2014

7. Vasiliki Sideri, ThomasPapalexandris, Panagioula Mexi, Anna Daskalaki,Eleni Alexiou,Nikolaos Bournas, Dimitrios Kassanos, Andreas Fretzayas«Aplasia cutis congenita and nevus sebaceous of jadassohn:presentation of two neonatal cases » XI World Congress of Perinatal Medicine,Moscow, June 2013

8. Βράντζα Τ, Συριστατίδης Χ, Κρεατσά Μ, Σαλαμαλέκης Γ, Χρέλιας Χ. Ε. Αλεξίου, Κασσάνος Δ . « Η επίδραση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ στην ποιότητα του σπέρματος : μια προοπτική μελέτη παρατήρησης » 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Μάιος 2012, Θεσσαλονίκη

9. Ασκοξυλάκη Μ, Συριστατίδης Χ, Χρέλιας Χ, Βράντζα Τ, Αλεξίου Ε, Κασσάνος Δ.«Η σχέση των δεικτών του οξειδωτικού στρές με τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης » 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Μάιος 2012, Θεσσαλονίκη

10. Βράντζα Τ, Συριστατίδης Χ, Κρεατσά Μ, Σαλαμαλέκης Γ, Χρέλιας Χ, , Κασσάνος Δ. « Συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος με παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος » 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Μάιος 2012, Θεσσαλονίκη

11. V.Sioulas, C. Siristatidis, C. Chrelias, E. Alexiou, T. Vrantza, D.Kassanos <<Corifollitropin alfa vs recombinant follicle stimulating hormone in ovarian stimulation of women undergoing in vitro fertilization:preliminary results>> Fertility and Sterility, 67th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicin September 2011, Orlando

12. Siristatidis Ch, Alexiou El, Kassanos D, ‘ Combination of clomiphene citrate to GnRH antagonists for ovarian hyperstimulation in poor responders: our clinical experience” 20th World Congress on Fertility and Sterility, September 12-16/2010, Munich, Germany (accepted)

13. Siristatidis Ch, Alexiou El, Kassanos D, “Standard addition of low molecular weight herapin during ovarian hyperstimulation in women over 40 undergoing IVF: our preliminary results” 20th World Congress on Fertility and Sterility, September 12-16/2010, Munich, Germany (accepted)

14. Ε. Αλεξίου, Χ. Συριστατίδης, Μ. Κρεατσά, Τ. Βράντζα, Δ. Κασσάνος “Ψυχολογία (διαφοροποιήσεις και αντιδράσεις) των υπογόνιμων ζευγαριών στη μονάδα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής” Διοργανωτής: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εμβρυομητρικής Ιατρικής Μέτσοβο (2010)

15. Χ. Συριστατίδης, Ε. Αλεξίου, Τ. Βράντζα, Μ. Κρεατσά, Δ. Κασσάνος “Αποτυχία γονιμοποίησης σε μακρύ πρωτόκολλο κλασσικής εξωσωματικής γονιμοποίησης: αιτιολογικοί παράγοντες, διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις”. Διοργανωτής: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εμβρυομητρικής Ιατρικής Μέτσοβο (2010)

16. Χ. Συριστατίδης, Ε. Αλεξίου, Μ. Κρεατσά, Τ. Βράντζα, Δ. Κασσάνος “Ποιότητα και επιλογή εμβρύου πριν την εμβρυομεταφορά είναι ο καθοριστικός παράγοντας επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης” Διοργανωτής: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εμβρυομητρικής Ιατρικής Μέτσοβο (2010)

17. Χ. Συριστατίδης, Ε. Αλεξίου, Μ. Κρεατσά, Τ. Βράντζα, Δ. Κασσάνος Πολλαπλές προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης: ηθικά και δεοντολογικά διλήμματα Διοργανωτής: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εμβρυομητρικής Ιατρικής ,Μέτσοβο (2010)

19. Αλεξίου Ε. “Μελέτη της θετικής διαγνωστικής αξίας της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας στο 1ο τρίμηνο της κύησης στη διάγνωση χρωμοσωμιακών ανωμαλιών του

εμβρύου” Διοργανωτής: 7ο Πανελλήνιο συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα (2008)

20. Μπαγλατζή Λ, Δασκαλάκη Α, Δούρος Κ, Μπουρνάς Ν, Αλεξίου Ε, Μέξη-Μπουρνά Π, Σαλαμαλέκης Ε, Νικολαΐδου Π. “Επίδραση της καισαρικής τομής και του βάρους γέννησης στην έναρξη του μητρικού θηλασμού’’ Διοργανωτής: 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα (2006)

ΟΜΙΛΙΕΣ- ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ :

1. Η εξειδίκευση των Μαιών στις μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, 6ο Σεμινάριο Μαιών-Μαιευτών, Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική (ΓΑΙΑ), Ομίλου Ιατρικού Αθηνών (2014)
2. Ομιλία-μάθημα στο Μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα της ΓΜ/Γ Κλινικής το ακαδημαικό έτος 2012-2013 με θέμα “Προσέγγιση στο υπογόνιμο ζευγάρι. Ο ρόλος του παρα-ιατρικού προσωπικού”
3. Σύσταση και ιδιότητες του μητρικού γάλατος Διοργανωτής: 8η Διακλινική Ημερίδα Γ Παιδιατρικής και Γ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, Αθήνα (2012)
4. Μέλος οργανωτικής επιτροπής του 8ου Ετήσιου Συμποσίου «Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: το σήμερα και το αύριο» Αθήνα (2011)
5. Οι πρώτες ώρες μετά τον τοκετό. Δεσμός μητέρας-παιδιού. Διοργανωτής: 4ο Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα (2010)
6. Τράπεζα γάλακτος και Ατομική τράπεζα γάλακτος. Διοργανωτής: 3ο Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα (2009)
7. Υποδειγματική λειτουργία της μονάδας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής Διοργανωτής: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών-Μαιευτών Θεσσαλονίκη (2009)
8. Νοσηλευτική στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση Διοργανωτής: Ενδοσκοπικό Σεμινάριο στη Γυναικολογία της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίο Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» , Αθήνα (2008)

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ:

1. Διοίκηση Ποιότητας Στην Υγεία 30/5/06 – 11/7/06 Φορέας: Κ.Ε.Κ Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα (2006)

2. Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή – ένα σύγχρονο θέμα Δημόσιας Υγείας; Νομική ρύθμιση και ηθικά προβλήματα Διοργανωτής: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας (φροντιστήριο) Αθήνα (2006)
3. Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση Νεογέννητων, Παίδων και Εφήβων Διοργανωτής: Νεογνολογικό Τμήμα του Π.Γ.Μ.Ν. «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» δορυφορικό φροντιστήριο, Σητεία (1997)

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ :

1. 31thAnnual meeting of ESHRE, Lisboa,Portugal(2015)
2. 29th Annual meeting of ESHRE, London, United Kingdom, (2013)
3. 28th Annual meeting of ESHRE, Istanbul, Turkey, (2012)
4. Επιστημονική Ημερίδα «Εξωσωματική γονιμοποίηση και μικρογονιμοποίηση. Οι αλήθειες και οι μύθοι» Αθήνα (2012)
5. Ημερίδα για το νεογνό « Πρόσφατες εξελίξεις στη νεογνική φροντίδα» Αθήνα (2012)
6. 8η Διακλινική Ημερίδα « Προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης- επιπτώσεις στη μητέρα και το νεογνό-Σύσταση και ιδιότητες του μητρικού γάλατος» Αθήνα (2012)
7. 2η Επιστημονική Ημερίδα « Καρκίνου του μαστού» Αθήνα (2012)
8. «Σύγχρονες απόψεις στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση» Αθήνα (2012)
9. 27thAnnual meeting of ESHRE, Stockholm, Sweden, (2011)
10. 8οΕτήσιο Συμπόσιο Γ Μ/Γ Κλινικής «Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή :το σήμερα και το αύριο» Αθήνα (2011)
11. 7η Διακλινική Ημερίδα «Διατροφή της μητέρας και του βρέφους Φιλικά προς τα βρέφη νοσοκομεία» Αθήνα (2011)
12. 8οΕτήσιο Συμπόσιο <<Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή : το σήμερα και το αύριο>> Αθήνα (2011)
13. 1οWorkshop of the Cochrane Collaboration, Athens (2011)
14. 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιεγχειρητικής Νοσηλευτικής, Καρπενήσι (2011)
15. 26th Annual meeting of ESHRE, Rome, Italy, (2010)
16. δ’ Πανελλήνιο Συνέδριο γονιμότητας και στειρότητας, Αθήνα (2010)
17. 25th Annual meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology, Amsterdam (2009)

18. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα (2009)

19. 24th Annual meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology , Barcelona (2008)

20. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα (2008)

21. 4η Διακλινική ημερίδα της Γ΄ Μαιευτικής και Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: Προωρότητα, Αθήνα (2008)

22. 5Ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Βόλος (2008)

23. Παρακολούθηση Μετεκπαιδευτικού Μαθήματος της Γ΄ Μ / Γ Κλινικής με θέμα: «πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας – εμβόλια», Αθήνα (2007)

24. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές Υγείας , Αθήνα (2007)

25. 23th Annual meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology , Lyon (2007)

26. 13ο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα « Θέματα αιχμής στη Μαιευτική Καρδιοτοκογραφία, Σακχαρώδης Διαβήτης στην Κύηση, Βλαστοκύπαρα» Θεσσαλονίκη (2007)

27. 4ο Ετήσιο Συμπόσιο της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής με θέμα: Σύγχρονη αντιμετώπιση κυήσεων υψηλού κινδύνου, Αθήνα (2007)

28. 3ο ετήσιο συμπόσιο της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής με θέμα: Παρουσίαση ερευνητικών προγραμμάτων, Αθήνα (2006)

29. 2η Συνάντηση της Γ΄ Μαιευτικής καιΓυναικολογικής Κλινικής για την πολιτική υπέρ του μητρικού θηλασμού στο Αττικό Νοσοκομείο Αθήνα (2006)

30. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο συλλόγου Μαιών – Μαιευτών με θέμα: Η εξέλιξη της Μαιευτικής επιστήμης : Μαία – Μαιευτή σήμερα, Πάτρα (2006)

31. 6ο Πανελλήνιο συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας , Αθήνα (2006)

32. 2ο ετήσιο συμπόσιο της Γ Μ / Γ Κλινικής με θέμα: Σύγχρονα κλινικά και ερευνητικά θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα (2005)

33. Πιστοποιητικό Core Level για αυτοματισμό και οργάνωση γραφείου ,Αθήνα (2005)

34. Επιστημονική ημερίδα της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής και Γ΄ Παιδιατρικής κλινικής με θέμα: Οι ενδοκρινοπάθειες της εγκύου και οι επιπτώσεις τους στο νεογνό, Αθήνα (2005)

35. 1ο ετήσιο συμπόσιο της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής με θέμα: Σύγχρονα κλινικά και ερευνητικά Μαιευτικής και Γυναικολογίας Αθήνα (2004)

36. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Μαιευτικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας, Δελφοί (2004)

37. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής , Θεσσαλονίκη (2003)

38. 1η Πανελλαδική Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Μαιών-των του Π.Γ..Ν Έλενα Βενιζέλου¨ με θέμα: Ψυχοπροφυλακτική εγκύου – Σύγχρονη αντιμετώπιση του τοκετού, Αθήνα (2000)

39. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Υγιεινής στο χώρο του νοσοκομείου, Αθήνα (1999)

40. 1η Επιστημονική ημερίδα οικογενειακού προγραμματισμού ,Αθήνα (1999)

41. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής με θέμα: Σύγχρονη παιδιατρική πράξη, Σητεία (1998)

42. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Γονιμότητας και Στειρότητας, Αθήνα (1997)

43. Recent developments on pediatric – adolescent gynecology and Endocrinology, Athens (1993)

44. Σεμινάριο οικογενειακού προγραμματισμού και σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης , Πάτρα (1993)

45. Εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέματα: πληροφορική και σύγχρονος τρόπος διοίκησης, Αθήνα (1993)

46. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS και Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, Αθήνα (1991)

47. Συνέδριο της Εταιρίας Νοσηλευτικών Σπουδών με θέμα Νοσηλευτική και Πληροφορική, Αθήνα (1991)

48. Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης , Αθήνα (1991)

49. Β΄ Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μαιευτικής – Γυναικολογίας «Νικόλαος Λούρος»,Αθήνα (1990)

50. Σεμινάριο της Εταιρίας οικογενειακού προγραμματισμού με θέμα: Σεξουαλική αγωγή και υγεία, Αθήνα (1990)

51. Β΄ Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής στη Νεογνολογία Αθήνα (1989)

52. Α΄ Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μαιευτικής – Γυναικολογίας «Νικόλαος Λούρος», Αθήνα (1989)

53. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών,Θεσσαλονίκη (1986)

Ευχαριστώ,
την οικογένειά μου που με ενθαρρύνει και στηρίζει πάντα τις αποφάσεις μου και για την υπομονή που επέδειξαν καθ΄όλη τη διάρκεια της εκπλήρωσης της διδακτορική μου διατριβής

Στον σύζυγό μου,
στις κόρες μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως επιθυμώ να ευχαριστήσω τον πρώην Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής / Γυναικολογικής Κλινικής του Ε.Κ.Π.Α, Καθηγητή κ. Κασσάνο Δημήτριο, που μου εμπιστεύθηκε το παρόν πρωτόκολλο, επιτρέποντάς μου να καταπιαστώ με ένα τόσο ενδιαφέρον επιστημονικό θέμα. Η αμέριστη συμπαράστασή του και καθοδήγηση ήταν πολύτιμη.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας κ. Χατζηαγγελάκη Ερυφίλη, που ως επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής, συνετέλεσε στην επιστημονική κατοχύρωση και προαγωγή αυτής, όπως και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ΄όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής / Γυναικολογικής Κλινικής του Ε.Κ.Π.Α, Καθηγητή κ. Παπαντωνίου Νικόλαο, που στήριξε την προσπάθειά μου και με βοήθησε στην διεκπεραίωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Ακόμα, ευχαριστώ θερμά τα μέλη της επταμελούς επιτροπής κ. Δημητριάδη Γεώργιο, κ. Χρέλια Χαράλαμπο, κ. Παναγόπουλο Περικλή και κ. Χαλβατσιώτη Παναγιώτη, για την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους στην αξιολόγηση αυτής της διατριβής.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Επιμελητή Α κ. Τρακάκη Ευτύχιο, που ως υπεύθυνος του Ιατρείου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, αποτέλεσε για μένα μια σημαντική παρουσία, ο οποίος με ενέπνευσε και με στήριξε καθ΄όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Επίσης με την αμέριστη βοήθειά του, τις εποικοδομητικές συμβουλές και προτάσεις του, την επιστημονική του κατάρτιση και εμπειρία του, συντέλεσε στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΠΙΝΑΚΕΣ	Σελ.
Πίνακας 1.	Δημογραφικά στοιχεία και συμπτώματα των συμμετεχουσών	119
Πίνακας 2.	Καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών	121
Πίνακας 3.	Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό των συμμετεχουσών	122
Πίνακας 4.	Σωματομετρικά στοιχεία συμμετεχουσών	123
Πίνακας 5.	Ορμονικός έλεγχος συμμετεχουσών	124
Πίνακας 6.	Ποσοστό ύπαρξης αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, IFG, διαβήτη τύπου II και IGT	125
Πίνακας 7.	Βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών	126
Πίνακας 8.	Μέτρηση πάχους ενδομητρίου και όγκου ωοθηκών	127
Πίνακας 9.	Μέτρηση τιμών της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών	127
Πίνακας 10.	Βαθμολογίες των συμμετεχουσών στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και δασυτριχισμού	128
Πίνακας 11.	Ποσοστά φαινοτύπων συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών των συμμετεχουσών	129
Πίνακας 12.	Μορφές διαταραχών εμμήνου ρύσεως	130
Πίνακας 13.	Ποσοστά ύπαρξης και συνύπαρξης αυξημένων ανδρογόνων	132
Πίνακας 14.	Ηλικία, BMI και κλινικά χαρακτηριστικά υπερανδρογοναιμίας ανάλογα με την υπαρξή της ή μη στις γυναίκες με PCOS	133
Πίνακας 15.	Καπνιστικές συνήθειες γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας	134
Πίνακας 16.	Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό υπερανδρογοναιμικών γυναικών	135
Πίνακας 17.	Σωματομετρικά στοιχεία υπερανδρογοναιμικών ή μη γυναικών	136
Πίνακας 18.	Ορμονικός έλεγχος γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας	137

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

ΕΙΚΟΝΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έχει περιγραφεί ως μια σημαντική ενδοκρινολογική διαταραχή που επηρεάζει περίπου το 5% -9% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία, δυσλειτουργία των ωοθηκών με τη μορφή ολιγο-ωορρηξίας ή ανωοθυλακιορρηξίας και υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών, είναι οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του PCOS, σύμφωνα με τα κριτήρια Rotterdam, μετά τον αποκλεισμό άλλων διαταραχών περίσσειας ανδρογόνων. Η υπερανδρογοναιμία είναι ένα από τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS. Οι κυρίαρχες κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας είναι η υπερτρίχωση, ακμή, λιπαρό δέρμα, αλωπεκία, διαταραχές εμμήνου κύκλου και στειρότητα ή υπογονιμότητα. Το πιο συχνό ανδρογόνο είναι η τεστοστερόνη (T), ολική, μη δεσμευμένη ή ελεύθερη (FT) μορφή. Δ4-ανδροστενεδιόνη (Δ4-A), δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), και ο μεταβολίτης της θειϊκής DHEA (DHEAS) έχουν επίσης περιγραφεί σε συνδυασμό με PCOS. Πολλές μελέτες έχουν βασιστεί μόνο στη μέτρηση T για την ανίχνευση του βιοχημικού υπερανδρογονισμού σε PCOS. Ελεύθερα επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να υποστηρίξουν τη διάγνωση, ειδικά σε γυναίκες χωρίς υπερτρίχωση, με άλλα συμπτώματα του συνδρόμου. Υπερανδρογοναιμία, επίσης, θα μπορούσε να διαγνωσθεί από τα αυξημένα επίπεδα της DHEAS και Δ4-A στον ορό.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε τον επιπολασμό της υπερανδρογοναιμίας σε Ελληνίδες γυναίκες με διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990 και τα κριτήρια του Rotterdam 2003 και να εξετάσουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά και ορμονικές και βιοχημικές παραμέτρους της υπερανδρογοναιμίας στον εν λόγω πληθυσμό. Μέρος της μελέτης είναι επίσης , η συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος(BMI) με την ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας και οι διαφορές των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων σε σχέση με το BMI.

Μέθοδος: Μελετήσαμε 266 γυναίκες, διεγνωσμένες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990 και τα κριτήρια του Rotterdam 2003. Η διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας τέθηκε με τη μέτρηση της τεστοστερόνη (T) και / ή της ελεύθερης τεστοστερόνης (FT) και / ή της Δ4 ανδροστενοδιόνη (Δ4-A)

με τιμές υψηλότερες από το 75% των ανώτερων ορίων της κάθε ορμόνης. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με ένα όριο BMI 25 kg / m^2.

Αποτελέσματα: Η υπερανδρογοναιμία ήταν παρούσα σε 78.2% των ασθενών. Αυξημένα επίπεδα Τ βρέθηκαν στο 58,4%, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της FT και Δ4-Α βρέθηκαν στο 42,5% και 34,1% των ασθενών. Ένα μεγάλο ποσοστό καπνιστών βρέθηκε σε γυναίκες που έχουν υπερανδρογοναιμία. Τα επίπεδα της Τ, FT και Δ4-Α ήταν υψηλότερα όπως αναμένεται, σε γυναίκες με υπερανδρογοναιμία. Επίσης, γυναίκες με PCOS με υπερανδρογοναιμία, είχαν υψηλότερα επίπεδα 17-OHP και DHEAS. Αντίθετα, βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα TSH στις γυναίκες αυτές. Σε γυναίκες φυσιολογικού βάρους (BMI ≤ 25 kg / m2) με υπερανδρογοναιμία παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές της περιμέτρου ισχίου και HOMA-IR και αυξημένα επίπεδα Τ, FT, Δ4-Α, 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHP), θειική δεϋδρο επιανδροστερόνη (DHEAS) , λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και ουδετερόφιλα σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς υπερανδρογοναιμία. Επίσης, σε υπέρβαρες γυναίκες μετρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα Τ, FT, Δ4-Α, 17-OHP, DHEAS και κορτιζόλης ενώ χαμηλά επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) ήταν συγκρίσιμα σε γυναίκες χωρίς υπερανδρογοναιμία. Η FT βρέθηκε αυξημένη στις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με υπερανδρογοναιμία σε σύγκριση με τις λιποβαρείς/φυσιολογικές γυναίκες .

Συμπέρασμα: Υπερανδρογοναιμία στη μελέτη μας παρατηρήθηκε στο 78,2% των ασθενών με PCOS. Το πιο συχνό αυξημένο ανδρογόνο ήταν η τεστοστερόνη (58,4%) και το πιο συχνό κλινικό χαρακτηριστικό, η ακμή (57,3%). Ο πιο κοινός συνδυασμός ήταν εκείνος της αυξημένης Τ με φυσιολογική FT και Δ4-Α (25,6%), ακολουθούμενη από το συνδυασμό της αυξημένης Τ και FT (12,4%). Ο αντίκτυπος της υπερανδρογοναιμίας στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών με PCOS είναι εμφανής σε γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Η FT φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένη και ως εκ τούτου πιο αντιπροσωπευτικό ανδρογόνο για τον προσδιορισμό της υπερανδρογοναιμίας σε σχέση με την Τ, σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερανδρογοναιμία, DHEAS τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη

SUMMARY

Backgraund: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) has been described as a major endocrinopathy problem that affects approximately 5%–9% of women of reproductive age. Clinical or biochemical hyperandrogenism, ovarian dysfunction in the form of oligo-ovulation or anovulation and polycystic ovaries on ultrasound are the parameters used for defining PCOS according to the Rotterdam criteria, after excluding other androgen excess disorders. Hyperandrogenemia is one of the major diagnostic features for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. The predominant clinical manifestations of hyperandrogenemia are hirsutism, acne, oily skin, alopecia, menstrual cycle disturbances and infertility or subfertility. The most frequent androgen is testosterone (T), total, unbound, or free (FT) form. Δ4-Androstenedione (Δ4-A), dehydroepiandrosterone (DHEA), and its metabolite DHEAsulfate (DHEAS) have been also described in association with PCOS. Many studies have been based only on T measurement for the detection of biochemical hyperandrogenism in PCOS. Free testosterone levels may support the diagnosis, especially in a nonhirsute women with other symptoms of PCOS. Hyperandrogenemia also might be established by elevated serum levels of DHEAS and Δ4-A.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the prevalence of hyperandrogenemia in Greek women diagnosed with polycystic ovary syndrome according to the criteria of the NIH 1990 and the Rotterdam criteria 2003 and examine the clinical characteristics and hormonal and biochemical parameters of hyperandrogenism in this population. Part of the study is also the body mass index correlation (BMI) in the presence of hyperandrogenemia and differences in clinical and biochemical parameters in relation to BMI.

Methods: We studied 266 women diagnosed with PCOS according to the criteria of the NIH 1990 and the Rotterdam criteria 2003. Hyperandrogenemia was defined by testosterone (T) and/or free testosterone (FT) and/or Δ4 androstenedione (Δ4-A) higher than 75% of the upper limits of each hormone. Patients were stratified in two groups according to a BMI threshold of 25 kg/m^2.

Results: Hyperandrogenemia was present in 78.2% of the patients. Elevated levels of T were found in 58.4%, while elevated levels of FT and D4-A were found in 42.5% and 34.1% of patients. A greater proportion of smokers were found in women having hyperandrogenemia. The levels of TT, FT and Δ4 were higher as expected, in women with hyperandrogenemia. Also, 17-OHP and DHEAS had higher levels in PCOS women with hyperandrogenemia. Additionally, lower TSH levels were found in these women. In normal weight women (BMI ≤ 25 kg/m^2) with hyperandrogenemia lower values of hip circumference and HOMA-IR and increased levels of T, FT, Δ4-A, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), white blood cells (WBC) and neutrophils were observed compared to women without hyperandrogenemia. Also, in overweight women higher levels of T, FT, Δ4-A, 17-OHP, DHEAS and cortisol were measured, while lower thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were comparable to women without hyperandrogenemia. The FT was increased in overweight / obese women with hyperandrogenemia compared with underweight / normal women.

Conclusion: Hyperandrogenemia in our study was observed in 78.2% of PCOS patients. The most frequent elevated androgen was T (58.4%) and the most frequent clinical characteristic acne (57.3%). The most common combination was that of elevated T with normal FT and D4-A (25.6%), followed by the combination of elevated both T and FT (12.4%). The impact of hyperandrogenemia on the metabolic profile of PCOS patients is evident in normal weight women. The FT appears to be significantly increased and hence more representative androgen for determining hyperandrogenemia relative to T in overweight / obese women with PCOS.

KEYWORDS: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenemia, DHEAS, testosterone, androstendione

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

`

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως υπερανδρογοναιμία χαρακτηρίζεται η παθολογικά αυξημένη στάθμη των ορμονών του φύλου στο πλάσμα των γυναικών, με αποτέλεσμα την αυξημένη ανδρογονική δράση. Αλλιώς, με τον όρο υπερανδρογοναιμία αναφερόμαστε στην ανεύρεση υψηλών επιπέδων ενός, τουλάχιστον, ανδρογόνου στον ορό του αίματος (Ρούσσος Δ, Πανίδης Δ. 2008).

Οι υπερανδρογοναιμικές γυναίκες εμφανίζουν δερματικές εκδηλώσεις όπως δασυτριχισμό, λιπαρότητα δέρματος, ακμή, αλωπεκία, ανωμαλίες της κυκλικότητας της εμμήνου ρύσεως, όπως συχνομηνόρροια ή δευτεροπαθή αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια , αρνητικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιποπρωτεινών, αρρενοποίηση, καθώς και προβλήματα γονιμότητας που οφείλονται σε στειρότητα ή σε καθ' έξην αποβολές.(Κρεατσάς Γ. 1998) Ως μία από τις πιο κοινές ενδοκρινοπάθειες, η περίσσεια παραγωγής ανδρογόνων επηρεάζει περίπου το 7% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Knochenhauer ES et al 1998, Diamanti-Kandarakis E et al 1999, Asuncion M et al 2000, Azziz R et al 2004). Ανάμεσα στο ποσοστό των γυναικών με υπερανδρογοναιμία, η πλειονότητα φέρει τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)(Azziz R et al 2004). Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων στην ανθρώπινη ωοθήκη γίνεται κυρίως στα κύτταρα της έσω θήκης, η λειτουργία των οποίων είναι εντονότερη στο PCOS.

Οι κυριότερες πηγές ανδρογόνων είναι οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια, ενώ ένα τρίτο τμήμα παραγωγής ανδρογόνων είναι η περιφέρεια. Παρόλο που οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια είναι υπεύθυνα για την υπερπαραγωγή ανδρογόνων, οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας εξαρτώνται κυρίως από την δράση (ή την ενίσχυση) των ανδρογόνων αυτών στα όργανα στόχους της περιφέρειας, όπως είναι το δέρμα. Η τεστοστερόνη και η ανδροστενδιόνη που παράγονται στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια, θα μετατραπούν με την δράση της 5α- αναγωγάσης, στο δέρμα, στο πολύ ισχυρότερο ανδρογόνο 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT) που θα οδηγήσει στην εμφάνιση των εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας (Barbieri RL et al 1988). Τα ανδρογόνα είναι C19 στεροειδή που αποτελούνται από τρεις δακτυλίους εξανίου και ένα δακτύλιο πεντανίου. Τα ανδρογόνα στην γυναίκα είναι η τεστοστερόνη (Τ) , η Δ4-ανδροστενδιόνη (Δ4-Α), η δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η θειική δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και η διυδροτεστοστερόνη (DHT). Η τεστοστερόνη (Τ) και η Δ4-ανδροστενδιόνη (Δ4-Α) παράγονται από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια ενώ DHEA και DHEA-S παράγονται σε ποσοστό 95% από τα επινεφρίδια. Τέλος, η DHT παράγεται στο δέρμα από την τεστοστερόνη και είναι το ισχυρότερο από τα ανδρογόνα. Η τεστοστερόνη ακολουθεί σε ισχύ, ενώ η Δ4-Α εμφανίζει το 10% και οι DHEA και DHEA-S το 5% της δράσης της τεστοστερόνης (Witchel SF 2002).

Η ημερήσια παραγωγή τεστοστερόνης στην γυναίκα είναι 0,2-0,3mg/ημέρα και το 50% αυτής προέρχεται από τον περιφερικό μεταβολισμό της Δ4-ανδροστενεδιόνης (Ρούσσος Δ, Πανίδης Δ 2008).

Οι ωοθήκες παράγουν 25% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης, η οποία εξαρτάται από την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH) που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι ωοθήκες εκκρίνουν επίσης 50% της ανδροστενεδιόνης και 20% της DHEA. Η τεστοστερόνη χρησιμοποιείται ως δείκτης της ωοθηκικής έκκρισης των ανδρογόνων.

Τα επινεφρίδια παράγουν όλο το ποσοστό της DHEA-S και 80% της DHEA. Τα επινεφρίδια εκκρίνουν επίσης 50% των ανδροστενεδιόνης και 25% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης. DHEAS και DHEA δεν εκκρίνονται από τις ωοθήκες και, ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται ως δείκτες έκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Η έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια εξαρτάται από την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Τόσο η προλακτίνη όσο και τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάσουν την επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων.

Μικρές ποσότητες της DHEA και DHEA-S μετατρέπονται σε ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη, στα επινεφρίδια και στους περιφερικούς ιστούς, όπως οι θύλακες των τριχών, ο λιπώδης ιστός, οι σμηγματογόνοι αδένες και τα έξω γεννητικά όργανα. Ενώ λοιπόν, η υπερέκκριση DHEA και DHEA-S δείχνει υπερανδρογοναιμία επινεφριδιακής αιτιολογίας, η υπερτρίχωση και η αρρενοποίηση είναι συμπτώματα που παράγονται από την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη, που με τη σειρά τους μπορεί να παράγονται από τις DHEA και DHEA-S σε επινεφρίδια και περιφερικό ιστό.

Τα επίπεδα ορού της DHEA και των ανδρογόνων κορυφώνονται στα πρώτα χρόνια της αναπαραγωγικής ηλικίας, που ακολουθείται από μια απότομη πτώση με την ηλικία (Davison SL et al 2005).

Ως υπερανδρογονισμός ή κλινική υπερανδρογοναιμία χαρακτηρίζεται η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος (Ρούσσος Δ, Πανίδης Δ 2008).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας στα θήλεα εξαρτώνται από την ηλικία έναρξης της υπερανδρογοναιμίας. Έτσι, η εμφάνιση της υπερανδρογοναιμίας κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία αμφίφυλων έξω γεννητικών οργάνων, ενώ υπερανδρογονική έκθεση σε ενήλικες θα προκαλέσει υπερτρίχωση (κύρια κλινική εκδήλωση του υπερανδρογονισμού), λιπαρότητα δέρματος, αλωπεκία ανδρικού τύπου, ακμή, αρρενοποίηση, διαταραχές της εμμηνορρυσίας και υπογονιμότητα.

Εκεί όπου υπάρχει, από το ιστορικό και τις κλινικές ενδείξεις, πιθανότητα ότι μπορεί να υπάρχουν αυξημένα ανδρογόνα, για να διερευνηθεί η προέλευση και η σοβαρότητα της υπερανδρογοναιμίας χρειάζεται να εκτιμηθούν οι μετρήσεις από τον ορό αίματος των παρακάτω ανδρογόνων και της δεσμευτικής πρωτεΐνης : SHBG(Sex Hormon Binding Globulin), ολική τεστοστερόνη, DHEA-S(θειική δεϋδρο-επι-ανδροστερόνη),17-OH-προγεστερόνη και Δ4-Α.

Όσον αφορά το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι μια ιδιοπαθής διαταραχή και αποτελεί την συχνότερη αιτία υπερανδρογοναιμίας και ενδοκρινοπάθειας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Legro RS, Driscoll D, Straus III F et al 1998). Πολλοί είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην δυσχέρεια της διάγνωσης του PCOS. Η μεγάλη ετερογένεια στα συμπτώματα και σημεία και η απουσία ακριβούς καθορισμού του, είναι μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα. Η συχνότητα του PCOS υπολογίζεται σε 6–8% των γυναικών ανά τον κόσμο (AzzizR, Carmina E et al 2009) και δεν διαφέρει μεταξύ γυναικών καυκάσιας και έγχρωμης φυλής. Στην Ελλάδα εκτιμάται στο 6,8% του γυναικείου πληθυσμού.

Το 1990 το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού και Ανθρωπίνων Νόσων (NICHD) του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών (NIH) πρότεινε τα ακόλουθα κριτήρια για τη διάγνωση του PCOS:

1. Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ή ανωοθυλακιορρηξία, που εκδηλώνονται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή αμηνόρροια αντίστοιχα

2. Η ύπαρξη υπερανδρογονισμού (κλινική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων) ή υπερανδρογοναιμίας (βιοχημική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων).

3. Ο αποκλεισμός άλλων διαταραχών που μπορούν να οδηγήσουν σε ανωμαλία της εμμήνου ρύσεως και σε υπερανδρογοναιμία.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρία της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και η Αμερικανική Εταιρία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) πρότεινε ότι τουλάχιστον 2 από τα 3 χαρακτηριστικά που ακολουθούν απαιτούνται να διαγνωστούν για το PCOS.

1. Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας ή ανωοθυλακιορρηξία που εκδηλώνεται με διαταραχές εμμήνου ρύσης ή αμηνόρροια.

2. Υπερανδρογονισμός (κλινική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων) ή υπερανδρογοναιμία (βιοχημική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων).

3. Πολυκυστικές ωοθήκες, τουλάχιστον σε μία ωοθήκη να υπάρχουν 8 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 2-9 mm ή όγκος ωοθήκης >10cm^3).

Και με βάση αυτό τον ορισμό θα πρέπει να αποκλεισθούν οι άλλες γνωστές αιτίες που προκαλούν περίσσεια ανδρογόνων.

Παρά τα προτεινόμενα κριτήρια, υπάρχει διαφωνία ανάμεσα στους ειδικούς για τη σημασία του κάθε χαρακτηριστικού αλλά και για τη βαρύτητα της αναπαραγωγικής και της μεταβολικής διαταραχής που εμπεριέχεται σε κάθε φαινότυπο. Είναι προφανές ότι κατά την διάρκεια των ετών, ο ορισμός του συνδρόμου θα εξελίσσεται, ενσωματώνοντας νεότερα επιστημονικά ευρήματα.

1. Φυσιολογία ανδρογόνων

Τα ανδρογόνα στην γυναίκα είναι η τεστοστερόνη (Τ), η Δ4ανδροστενδιόνη (Δ4-Α), η δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η θειική δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και η διυδροτεστοστερόνη (DHT). Η τεστοστερόνη και ο βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της διυδροτεστοστερόνης (DHT) είναι τα μόνα ανδρογόνα με άμεση ανδρογόνο δράση. DHEA-S, DHEA και ανδροστενεδιόνη είναι όλα πρόδρομοι της τεστοστερόνης.

1.1 Τεστοστερόνη

Η τεστοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη με ανδρογονική και αναβολική δράση και ο χημικός της τύπος είναι $C_{19}H_{28}O_2$ και το μοριακό της βάρος 288.43.

Το 50% της τεστοστερόνης στο πλάσμα παράγεται στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια, σε ίσες ποσότητες (Kirschner MA et al 1976, Horton R &Tait JF 1966), το υπόλοιπο 50% προέρχεται από περιφερική μετατροπή, κυρίως της Δ4 ανδροστενεδιόνης, η οποία μετασχηματίζεται σε διάφορα σημεία όπως στο ήπαρ, στο λίπος και στο δέρμα και εισέρχεται εκ νέου στην κυκλοφορία ως τεστοστερόνη **(**Horton R &Tait JF 1966, Bardin CW& Lipsett MB 1967, Adashi EY 1994). Περισσότερο από 98% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης είναι δεσμευμένη με πρωτεϊνες, κυρίως με τη SHBG (Moll GW Jr, Rosenfield RL 1979). Το μεγαλύτερο ποσοστό της τεστοστερόνης ορού που δεν συνδέεται με την SHBG συνδέεται με την λευκωματίνη (14-15%). Σε ένα μικρό ποσοσστό (1-2%), η τεστοστερόνη είναι απολύτως μη συνδεδεμένη ή ελεύθερη.

Σε μερικές περιπτώσεις, για την άσκηση της βιολογικής δράσης της ορμόνης, είναι απαραίτητη η μετατροπή της σε οιστραδιόλη (αρωματοποίηση). Αυτό παρατηρείται κυρίως στα οστά και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Με την μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ασκείται ανασταλτική επίδραση στην έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο και την επακόλουθη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση, δημιουργώντας ένα κύκλωμα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (feedback). Προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση σε πλήθος ιστών. Αυξάνει την μυϊκή μάζα και την οστική πυκνότητα και προάγει την κατα μήκος αύξηση των οστών. Ωστόσο, η υπερπαραγωγή της κατά την εφηβεία, επιταχύνει τη σύγκλειση των επιφύσεων των οστών, με κατάληξη το χαμηλό τελικό ανάστημα. Οι ιδιότητες της τεστοστερόνης χαρακτηρίζονται επίσης από την ηλικία που συνήθως εκδηλώνονται.

Όσον αφορά στις μετά τη γέννηση ιδιότητες, σε άνδρες και γυναίκες, αυτές ως επί το πλείστον εξαρτώνται από τα επίπεδα και τη διάρκεια κυκλοφορίας της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα.

Οι προγενετικές ιδιότητες των ανδρογόνων εκδηλώνονται μεταξύ της 4ης και της 6ης εβδομάδας της κύησης. Περιλαμβάνουν τη γενετική αρρενοποίηση (σχηματισμός φαλλικής ουρήθρας, λέπτυνση του οσχέου, ανάπτυξη φαλλού κ.ά.) αν και ο ρόλος της τεστοστερόνης σε αυτές τις διαδικασίες είναι πολύ μικρότερος από αυτόν της διϋδροτεστοστερόνης. Οι προγενετικές ιδιότητες περιλαμβάνουν επίσης την ανάπτυξη του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, τα επίπεδα των ανδρογόνων συνδέονται με τον καθορισμό του φύλου και αποτελούν παράγοντα πρόβλεψης της σεξουαλικής συμπεριφοράς του ατόμου. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μιας μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με τη μετέπειτα σεξουαλική συμπεριφορά της κόρης της ως ενήλικης, και μάλιστα αυτός ο παράγοντας είναι ισχυρότερος ακόμα και από τα επίπεδα τεστοστερόνης της ίδιας της κόρης (Browne KR 2002).

Οι DHEA και DHEA-S είναι ήσσονος σημασίας πρόδρομοι της τεστοστερόνης(Kirschner MA et al 1973). Σε μελέτη των Kirschner et al (1973) έδειξε ότι η DHEA αντιπροσωπεύει μόνο το 0,5% της ημερήσιας παραγωγής τεστοστερόνης. Τα επίπεδα περιφερικής τεστοστερόνης δείχνουν μικρές ημερήσιες διακυμάνσεις, παράλληλες με τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό (Givens JR et al 1975). Τα επίπεδα της τεστοστερόνης αυξάνονται κατά την εφηβεία και πέφτουν μετά την εμμηνόπαυση. Τα επινεφρίδια είναι η κύρια πηγή της τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επειδή σε αυτό το στάδιο, οι ωοθήκες μειώνουν σταδιακά την παραγωγή ανδρογόνων τους (Couzinet B et al 2001**)**

Η ολική τεστοστερόνη είναι χρήσιμη για την ανίχνευση νεοπλασμάτων που παράγουν ανδρογόνα. Υπάρχει υποψία για ύπαρξη όγκου, όταν τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό υπερβαίνουν το 1,5ng/ml. Ανεβασμένα επίπεδα τεστοστερόνης βρίσκονται στο 30%-82% γυναικών με υπερτρίχωση οι οποίες δεν έχουν όγκο που να εκκρίνει ανδρογόνα.

1.2 Ελεύθερη τεστοστερόνη

Η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι το κλάσμα της ολικής τεστοστερόνης το οποίο δεν δεσμεύεται με την SHBG. Η ποσότητα της ελεύθερης βιολογικά δραστικής τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, εξαρτάται από την συγκέντρωση της SHBG, η οποία συνθέτεται στο ήπαρ. Η ελεύθερη τεσστοστερόνη έχει την ικανότητα να διεγείρει τους αντίστοιχους ανδρογονικούς υποδοχείς στα όργανα στόχους. Η αναγωγή της ορμόνης σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT), αυξάνει τη δραστικότητα της ορμόνης, αυξάνοντας την ικανότητα σύνδεσής της με τον αντίστοιχο υποδοχέα. Το ένζυμο για την αναγωγή αυτή ονομάζεται 5α-ρεδουκτάση (ή αναγωγάση) και βρίσκεται σε ορισμένους μόνο ιστούς.

Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης δεν δείχνουν βραχυπρόθεσμα διακυμάνσεις και παραμένουν σχετικά σταθερά κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου. Το κλάσμα της ελεύθερης αδέσμευτης τεστοστερόνης συσχετίζεται με την κλινική εικόνα της υπερτρίχωσης, περισσότερο από την ολική τεστοστερόνη. Ενώ η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι αυξημένη σε περίπου 50% των γυναικών με υπερτρίχωση, μια ειδική δοκιμασία για αυτήν δεν θεωρείται απαραίτητη για την διαφορική διάγνωση ή την παρακολούθηση των ασθενών με υπερανδρογοναιμία (Runnebaum B & Rabe T 1997). Γενικά, η ολική τεστοστερόνη ορού είναι ικανοποιητική για την εκτίμηση πιθανού υπογοναδισμού σε άνδρες και υπερτρίχωσης σε γυναίκες. Αντίθετα, ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης, προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία στην εκτίμηση ήπιων καταστάσεων υπερανδρογοναιμίας καθώς και σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχουν μεταβολές στη συγκέντρωση της SHBG.

1.3 Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA)-Θειϊκή Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S)

Η Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) είναι ασθενές ανδρογόνο που παράγεται κυρίως στο φλοιό των επινεφριδίων και συγκαταλέγεται στις φυσικά παραγόμενες στεροειδείς ορμόνες. Είναι από τα σπουδαιότερα στεροειδή που κυκλοφορούν στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση από τα υπόλοιπα, και έτσι έχει μεγάλη βιολογική σημασία, παρόλη την ασθενή δραστικότητά της. Η ανδρογονική ισχύς της είναι τουλάχιστο 20 φορές πιο ασθενής από αυτήν της τεστοστερόνης. Η παραγωγή της DHEA στα επινεφρίδια γίνεται και ως ελεύθερη ορμόνη αλλά και ως

ένωση με μια θειική ρίζα, οπότε και αναφέρεται ως DHEA-S. Η τελευταία μορφή της, με τη θειική ρίζα, έχει βραδύτερο μεταβολισμό από την ελεύθερη ορμόνη, περίπου 100 φορές, με αποτέλεσμα στο αίμα να εμφανίζεται σε τεράστια πυκνότητα σε σχέση με την ελεύθερη μορφή της (περίπου 220 προς 1) ή και σε σχέση με τα υπόλοιπα ανδρογόνα. Η παραγωγή της DHEA-S στο μέσο άνθρωπο είναι περίπου 10-20 mg ανά ημέρα, ενώ της ελεύθερης DHEA είναι 6-12 mg **(**Μπατρίνος Λ. Μ. 1991) και συμβαίνει τις πρώτες πρωινές ώρες. Η ημερήσια παραγωγή της είναι συνάρτηση της ηλικίας στον άνθρωπο: τις πρώτες μέρες της ζωής του έξω από το σώμα της μητέρας, οι συγκεντρώσεις της δεσμευμένης μορφής της είναι πολύ υψηλές, κατόπιν αμέσως σχεδόν μηδενίζονται, σιγά σιγά στην εφηβική ηλικία επανακάμπτουν και κορυφώνουν στα 25 περίπου έτη, από όπου και η πορεία της φθίνει δραματικά και φτάνει σε μηδενικά σχεδόν επίπεδα κοντά στο τέλος της ζωής του ανθρώπου. Η παραγωγή της DHEA ξεκινά με βάση τη χοληστερόλη που μεταβολίζεται, με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων, σταδιακά σε πρεγνονολόνη, έπειτα σε 17α-υδροξυπρεγνονολόνη και τελικά σε DHEA.
Η DHEA-S καταβολίζεται στο ήπαρ σε DHEA και η τελευταία μπορεί να μετατραπεί σε ποσοστό 5-7% σε Δ4-Ανδροστενδιόνη που με τη σειρά της μπορεί να μετατραπεί σε τεστοστερόνη. Η Θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη συντίθεται αποκλειστικά στα επινεφρίδια, είναι ασθενές ανδρογόνο, και η κύρια πηγή προέλευσης των 17 κετοστεροειδών. Τα επίπεδα θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης είναι σημαντικά αυξημένα σε συγγενή επινεφριδιακή υπερπλασία και καρκίνο επινεφριδίων. Μετρίως αυξημένες τιμές διαπιστώνονται στην πλειοψηφία των ασθενών με νόσο Cushing λόγω αδενώματος, τα επίπεδα θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης είναι στα κατώτερα φυσιολογικά ή χαμηλά όρια. Οι μετρήσεις της θειϊκής δευδροεπιανδροστερόνης αποτελούν πρώιμο δείκτη έναρξης αδρεναρχής (με δεδομένο το ότι αντανακλά παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων), χρησιμοποιούνται δε ευθέως στη διαφοροδιάγνωση των ασθενών με αρρενοποίηση.

1.4 Ανδροστενεδιόνη

Η ανδροστενεδιόνη είναι μία C-19 (19 άτομα άνθρακα) στεροειδής ορμόνη και βρίσκεται σε άνδρες όσο και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ανδροστενεδιόνη είναι ασθενές ανδρογόνο που παράγεται σε ίσες ποσότητες από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες σε φυσιολογικές γυναίκες. Η παραγωγή ανδροστενεδιόνης στα επινεφρίδια είναι υπό την επίδραση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ATCH), ενώ κατά την παραγωγή της από τις γονάδες, ελέγχεται από την ωχρινοτρόπο ορμόνη / ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (LH / FSH). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα επινεφρίδια αποτελούν την κύρια πηγή αυτής της ορμόνης. Στις γυναίκες η ανδροστενεδιόνη συμβάλλει στην ανάπτυξη της σεξουαλικά ελεγχόμενης τριχοφυΐας (μασχάλη, ηβική χώρα) και η συγκέντρωσή της ποικίλει ανάλογα με την φάση του κύκλου. Έτσι στην παραγωγική φάση, ωοθήκες και επινεφρίδια συμβάλουν εξ' ίσου στην παραγωγή ανδροστενεδιόνης, ενώ στο μέσο του κύκλου, η αυξημένη παραγωγή από τις ωοθήκες, αντιστοιχεί στο 70% της ολικής παραγωγής. Εκσεσημασμένη παραγωγή ανδροστενεδιόνης μπορεί να προκαλέσει υπερτρίχωση και να συμβάλει στην αρρενοποίηση. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε όγκους ωοθηκών - επινεφριδίων όπου οι τιμές της υπερβαίνουν τα 100 ng/ml.

Αυξημένα επίπεδα ανδροστενεδιόνης βρίσκονται σε ποσοστό 47-100% σε γυναίκες με υπερτρίχωση σχεδόν πάντα σε σύνδεση με άλλα ανδρογόνα. Επίσης υπερπαραγωγή της και από τις ωοθήκες και από τα επινεφρίδια μπορεί να συνυπάρχει σε γυναίκες με υπερτρίχωση. Τα επίπεδα της ανδροστενεδιόνης στο περιφερικό αίμα είναι αυξημένα σε γυναίκες με PCOS και έλλειψη 21-υδροξυλάσης (Runnebaum B & Rabe T 1997).

Μολονότι τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας, υπάρχουν πολύ λίγες προοπτικές μελέτες, σχετικά με την προγνωστική της αξία. Σε μελέτη 277 γυναικών, στις οποίες μετρήθηκαν τα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης, 2 από τις 11 γυναίκες (18%) που διαγνώστηκαν με PCOS, παρουσίαζαν επίπεδα Δ4-ανδροστενεδιόνης υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (Knochenhauer ES et al 1998). Σε μία από τις γυναίκες αυτές, τα αυξημένα επίπεδα της Δ4-ανδροστενεδιόνης ήταν η μόνη διαταραχή των ανδρογόνων, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 9% των ασθενών με PCOS μπορεί να μη διαγνωσθούν, εφόσον δε γίνει η μέτρηση του ανδρογόνου αυτού. Είναι σαφές ότι απαιτούνται και άλλες μελέτες για να εκτιμηθεί η αξία της μέτρησης της Δ4-ανδροστενεδιόνης.

1.5 Διϋδροτεστοστερόνη (DHT)

Η διυδροτεστοστερόνη (DHT) είναι ισχυρό ανδρογόνο. Η έκφραση της ανδρογονικότητας στα σεξουαλικά κύτταρα στόχους απαιτεί το σχηματισμό της DHT από την αναγωγή της τεστοστερόνης στη θέση 5, μέσω της 5α-αναγωγάσης (ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο). Αυτή η αναγωγή λαμβάνει χώρα σε ιστούς όπως στους θύλακες της τρίχας, στον προστάτη, και στα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Η τεστοστερόνη και Δ4-ανδροστενεδιόνη είναι πρόδρομοι (προ-ορμόνες) της DHT. Η μετατροπή της τεστοστερόνης αντιπροσωπεύει τουλάχιστον 70% του πλάσματος σε DHT στον άνδρα, αλλά λιγότερο από 20% στην φυσιολογική γυναίκα. Η Δ4-ανδροστενεδιόνη φαίνεται να είναι η κύρια προ-ορμόνη της DHT σε ενήλικες γυναίκες, η οποία αντιπροσωπεύει τουλάχιστον τα 2/3 του πλάσματος DHT που σχηματίζεται από περιφερική μετατροπή (Ito T& Horton R 1970).

Αναφέρθηκε ότι οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια αποτελούν τις κύριες πηγές παραγωγής ανδρογόνων. Τα κύρια ανδρογόνα που παράγονται στις ωοθήκες είναι η Δ4-ανδροστενεδιόνη (βασική πρόδρομος ορμόνη των ανδρογόνων που παράγονται από τα κύτταρα της έσω θήκης) και η τεστοστερόνη. Παρότι και οι τρεις κυτταρικοί τύποι της ωοθήκης έχουν στεροειδική ικανότητα (δηλαδή τα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας, τα κύτταρα της θήκης και τα κύτταρα του στρώματος), στην πραγματικότητα μόνο τα κύτταρα της έσω θήκης και του στρώματος μετέχουν στην παραγωγή των ανδρογόνων (Nahum R et al 1995).

Αρχέγονα και πρωτογενή θυλάκια εντός του άνευ αγγείων φλοιού των ωοθηκών, βασίζονται στη παθητική διάχυση θρεπτικών ουσιών και αυξητικών παραγόντων από το περιβάλλοντα στρώμα και τη συστηματική κυκλοφορία. Οι στεροειδείς ορμόνες είναι λιπόφιλες και συνεπώς μπορούν εύκολα να εισέλθουν στα κύτταρα (Oren I et al 2004). Μελέτες για την εμβρυϊκή ανθρώπινη ωοθήκη έχουν δείξει ότι το ωοκύτταρο του αρχέγονου θύλακα έχει το στερεοειδογόνο μηχανισμό ώστε να συνθέσει ανδρογόνα, και ότι τα προ-κοκκιώδη κύτταρα εκφράζονται ως υποδοχείς ανδρογόνων(AR) (Fowler PA et al 2011). Στο δεύτερο στάδιο, τα κύτταρα της θήκης που προσλαμβάνονται από το στρώμα που τα περιβάλλει, συμμετέχουν στην παροχή ενός αγγειακού δικτύου στο αυξανόμενο ωοθυλάκιο (Young JM & McNeilly AS, 2010). Η κυκλοφορία των απαιτούμενων στερεοειδογόνων ενζύμων ($P_{450c11a1}$, P_{450c17} και HSD3b), καθώς και του υποδοχέα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), αρχίζουν στο στάδιο αυτό και επιτρέπουν στα κύπαρα της θήκης να παράγουν ανδρογόνα (Logan et al 2002).

Η σύνθεση των ανδρογόνων στις ωοθήκες διεγείρεται από την LH, ενώ στον φλοιό των επινεφριδίων από την ACTH (φλοιοτρόπο ορμόνη). Επιπλέον, ένα σύνολο παραγόντων, όπως είναι τα στεροειδή, οι ορμόνες (όπως η ινσουλίνη), αυξητικοί παράγοντες, προσταγλανδίνες και κυτοκίνες δρουν προς την ρύθμιση της παραγωγής των ανδρογόνων. Ένζυμα, όπως εκείνα που ανήκουν στην οικογένεια του κυτοχρώματος 450, συμβάλουν στην μετατροπή της χοληστερόλης σε ανδρογόνα,στα κύτταρα της ωοθήκης που συμμετέχουν στην ανδρογονική παραγωγή (Witt BR & Thomeycroft 1990).

1.6 Φυλετική Ορμονο-Δεσμευτική Σφαιρίνη (Sex-Hormone Binding Globulin)

Η τεστοστερόνη όπως και άλλα ανδρογόνα στην κυκλοφορία είναι συνδεδεμένη με ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες (Griffin J E & Wilson J D 1992).

Η κυριότερη από τις πρωτεΐνες αυτές είναι η φυλετική ορμονο-δεσμευτική σφαιρίνη (SHBG), μια β-σφαιρίνη (ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη, με μία μερίδα υδατάνθρακα 20% έως 30% και ένα μοριακό βάρος περίπου 90 kilodaltons (kDa) η οποία συνθέτεται και εκκρίνεται από το ήπαρ. Το ομοδιμερές σχηματίζεται από την ένωση δύο ταυτόσημων υπομονάδων που είναι διαφορικά γλυκοζυλιωμένες και η λευκωματίνη όπου δρουν ως ρυθμιστικά διαλύματα, περιορίζοντας τις διακυμάνσεις των ελεύθερων ανδρογόνων. Το δεσμευμένο με τη σφαιρίνη κλάσμα των ανδρογόνων προστατεύεται από τον μεταβολισμό του ήπατος και την νεφρική κάθαρση και θεωρείται βιολογικά ανενεργό, ενώ το δεσμευμένο με την λευκωματίνη είναι συνδεδεμένο χαλαρά με αυτή και θεωρείται δραστικό στους ιστούς-στόχους (Διαμάντη-Κανδαράκη Ε et al 2004). Σε υγιείς γυναίκες, 80% της τεστοστερόνης δεσμεύεται με την SHBG, 19% συνδέεται με την λευκωματίνη, και 1% κυκλοφορεί ελεύθερα στο του αίμα. Η ανδρογονικότητα εξαρτάται κυρίως από το μη δεσμευμένο κλάσμα που οφείλεται στην υψηλή συγγένεια της SHBG στα δεσμεύονται ανδρογόνα.

Μεταβολές στη συγκέντρωση της SHBG οδηγούν σε αντίστοιχες μεταβολές στις συγκεντρώσεις ανδρογόνων και οιστρογόνων.

Τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται και μειώνονται με βάση τις συνθήκες και τα φάρμακα.

• Τα επίπεδα SHGB αυξάνονται από:

- τα οιστρογόνα
- ορμόνες του θυρεοειδούς
- εγκυμοσύνη
- παρασκευάσματα που περιέχουν οιστρογόνα

• Τα επίπεδα SHGB μειώνονται από:

- ανδρογόνα
- συνθετικές προγεστίνες (νορεθινδρόνη, νοργεστρέλη δεσογεστρέλη, νοργεστιμάτη)
- τα γλυκοκορτικοειδή
- η αυξητική ορμόνη
- ινσουλίνη
- παχυσαρκία
- μεγαλακρία
- υποθυρεοειδισμός
- υπερινσουλιναιμία

Εχει αποδειχθεί ότι η δεσμευτική ικανότητα της SHBG είναι πολύ μεγάλη για την διυδροτεστοστερόνη, ενδιάμεση για τη τεστοστερόνη και σχετικά μικρότερη για την οιστραδιόλη (Dunn J Fet al 1981).

Η δεσμευτική συγγένεια του SHBG για την τεστοστερόνη σε 37^{o}C είναι ένα ή δύο τάξεις μεγέθους μικρότερη από εκείνη του ενδοκυτταρικού υποδοχέα πρωτεΐνης και 30.000 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της λευκωματίνης ορού. Η SHBG έχει μια θέση σύνδεσης ανά mole. Συνθετικά στεροειδή μπορεί να ανταγωνίζονται με ενδογενή στεροειδή για τη θέση δέσμευσης στεροειδούς της SHBG.

Η SHBG έχει ένα πολύ ταχύ ρυθμό διάσπασης, με ήμισυ χρόνο περίπου 20 δευτερολέπτων για την τεστοστερόνη και 7 δευτερόλεπτα για την οιστραδιόλη. Η Δ ανδροστενδιόνη δεσμεύει λιγότερο ισχυρά από ό, τι η τεστοστερόνη, και δεν υπάρχει ουσιαστικά καμία πρόσδεση της SHBG με την Δ-ανδροστενδιόνη ή τη DHEA.

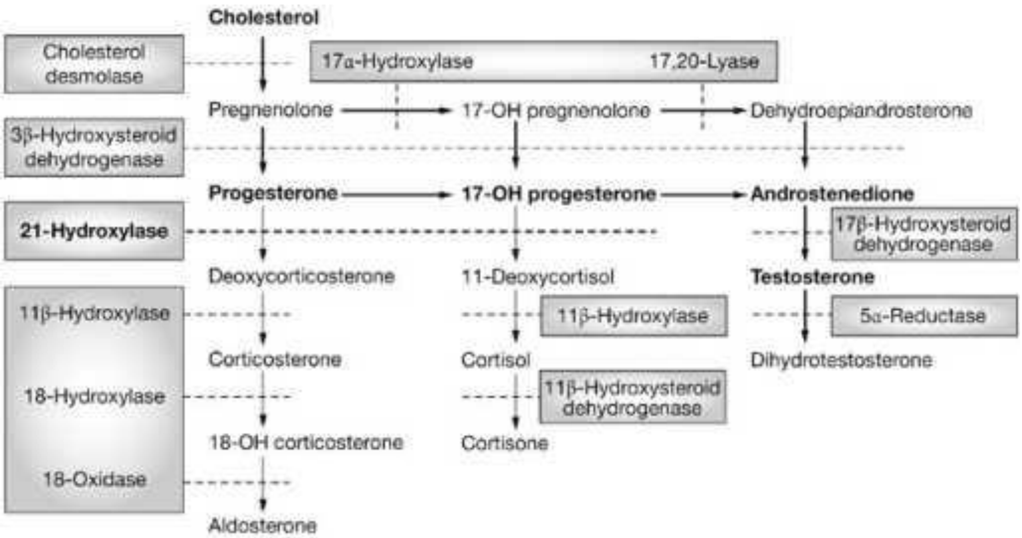
Τα ανδρογόνα λοιπόν, DHEA-S, DHEA και ανδροστενεδιόνη δεσμεύονται σχεδόν εξ ολοκλήρου με τη λευκωματίνη. Σε αντίθεση με τη SHBG, η λευκωματίνη έχει μια χαμηλή συγγένεια με ορμόνες του φύλου, οπότε τα ανδρογόνα με δεσμευμένη λευκωματίνη είναι εύκολα διαθέσιμα στους ιστούς. Η συγκέντρωση πλάσματος της SHBG είναι δύο φορές υψηλότερη στις γυναίκες απ΄ότι στους άνδρες. Αυτή η διαφορά φύλου οφείλεται στο γεγονός ότι η παραγωγή SHBG προωθείται από τα οιστρογόνα και αναστέλλεται από τα ανδρογόνα. Γι αυτό τριχωτές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις SHBG από ότι έχουν φυσιολογικές γυναίκες (Diamanti- Kandarakis Eet al 1995)

Τα ανδρογόνα των επινεφριδίων αυξάνουν σε απόκριση με διέγερση της ACTH, ενώ τα ανδρογόνα δεν επηρεάζουν την έκκριση ACTH. Επίσης, η LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών ώστε να εκκρίνουν ανδρογόνα. Η περισσότερη κυκλοφορούσα τεστοστερόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ανδροστερόνη και ετιοχολανολόνη, τα οποία είναι συζευγμένα με το γλυκουρονικό οξύ ή θειικό οξύ και εκρίνεται στα ούρα ως 17-κετοστεροειδές. Μόνο το 20-30% της ουρικής 17-κετοστεροειδούς προέρχονται από το μεταβολισμό της τεστοστερόνης, το υπόλοιπο προέρχεται από το μεταβολισμό των στεροειδών των επινεφριδίων (Gupta M &Chia SY 2007).

1.7 Χοληστερόλη και στεροειδογένεση

Όλες οι στεροειδείς ορμόνες του ανθρώπου παράγονται από την χοληστερόλη, η οποία ως πρώτη ύλη για την παραγωγή στεροειδικών ορμονών, ουδέποτε ανεπαρκεί. Το 80% της χρησιμοποιούμενης για την στεροειδογένεση χοληστερόλης προέρχεται από τις λιποπρωτεϊνες της κυκλοφορίας (Gwynne J T& Strauss J F 1982, Brawn M S et al 1979, Kovanen P T et al 1979, Goldstein J L et al 1979) ενώ το υπόλοιπο 20% απο τους αποθηκευμένους στα λιποσταγονίδια εστέρες χοληστερόλης (Goldstein J L et al 1979). Ειδικοί υποδοχείς στην επιφάνεια των στεροειδογενετικών κυττάρων δεσμεύουν την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνη (LDL) και την μεταφέρουν με ενδοκυττάρωση στο εσωτερικό του κυττάρου (Gwynne J T& Strauss J F 1982, Brawn M S et al 1979, Kovanen P T et al 1979, Goldstein J L et al 1979). Στη συνέχεια, ενδοκυττάρια ένζυμα των λυσοσωμάτων υδρολύουν τους εστέρες χοληστερόλης, σε ελεύθερη χοληστερόλη. Τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στο εσωτερικό του κυττάρου ρυθμίζονται από σύστημα αρνητικής ανατροφοδοτήσεως : 1) η ενδοκυττάριος πρόσληψη της LDL ελαττώνει τον ρυθμό συνθέσεως της χοληστερόλης μέσω μειώσεως της δραστηριότητας του ενζύμου κλειδιού για τη σύνθεση της χοληστερόλης, της HMG-CoA αναγωγάσης 2) μετά την είσοδο της στο κύτταρο, η χοληστερόλη δεν παραμένει στην ελεύθερη μορφή της αλλά εστεροποιείται 3) τέλος ο αριθμός των LDL- υποδοχέων της μεμβράνης μειώνεται, ως αποτέλεσμα της ενδοκυτταρώσεως του συμπλέγματος LDL-υποδοχέας (Kovanen P T et al 1979). Το όλο σύστημα βρίσκεται υπό τον έλεγχο της

ACTH στα επινεφρίδια και της LH στις ωοθήκες (Carr B R 1992, Shima Seyt al 1972, Beins D M et al 1982, Simpson E R 1979).



Εικόνα 1: Μεταβολικός δρόμος σύνθεσης των ανδρογόνων

1.8 Ενζυμα και βιοσυνθετικές οδοί

1.8.1 $P_{450c11a1}$: είναι ένζυμο της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη, με απομάκρυνση της πλάγιας αλυσίδας της χοληστερόλης από τη θέση C-20. Η αντίδραση καταλύεται από μία και μόνο πρωτεΐνη, με τη συνεργασία όμως ενός συστήματος μεταφοράς ηλεκτρονίων από το NADPH στα ενζυμα του κυτοχρώματος P450, μέσω τις αδρενοδοξίνης και της αναγωγάσης της (Waterman M R &Simpson E R, 1985).

1.8.2 P_{450C17}: είναι μικροσωμιακό ένζυμο που καταλύει δυο αντιδράσεις : α) Την υδροξυλίωση της προγεστερόνης σε 17αOH-προγεστερόνη και αυτής σε ανδροστενδιόνη, καθώς και της πρεγνενολόνης σε 17αOH-πρεγνενολόνη, και στη συνέχεια σε δεϋδροεπιανδροστερόνη (17α υδροξυλάση) και β) την αφαίρεση της πλάγιας αλυσίδας 2 ατόμων άνθρακος από τη θέση C-17 (17-20 λυάση). Συμπερασματικά, με την δράση του συστήματος P_{450C17} μπορούν να παραχθούν είτε 17α υδροξυλιωμένα παράγωγα με ακέραια την πλάγια αλυσίδα (γλυκοκορτικοειδή), είτε 17α υδροξυλιωμένα παράγωγα χωρίς πλάγια αλυσίδα (ανδρογόνα και πρόδρομες μορφές οιστρογόνων).

1.8.3 HSD3b: είναι ένζυμο του κυτταροπλάσματος που καταλύει τόσο την αφυδρογόνωση των υδροξυλικών ομάδων της θέσεως C 3 σε κετονικές, όσο και την μετάθεση του διπλού δεσμού από τη θέση Δ5,6 στη θέση Δ4,5 (π.χ. μετατροπή της δεϋδροεπιανδροστερόνης σε ανδροστενδιόνη και της ανδροστενδιόλης σε τεστοστερόνη). Τόσο η παρουσία της κετονικής ομάδας στη θέση C-3, όσο και ο γειτονικός διπλός δεσμός, θεωρούνται ως δυο απαραίτητες προϋποθέσεις για ορισμένες βιολογικές δράσεις των στεροειδικών ορμονών.

1.8.4 17β οξειδοαναγωγάση των υδροξυστεροειδών: καταλύει τον σχηματισμό τεστοστερόνης από ανδροστενδιόνη και οιστραδιόλης από οιστρόνη μέσω της μετατροπής της κετονικής ομάδας στη θέση C-17 σε υδροξύλιο. Η τεστοστερόνη σε φυσιολογικές καταστάσεις εκκρίνεται κυρίως από τα κύτταρα της θήκης και του στρώματος των ωοθηκών (όπου η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού είναι μέγιστη) και σε πολύ μικρότερα ποσοστό από τα επινεφρίδια (Longcope C 1986, Hall J 1993).

Το κύριο μεταβολικό όργανο των ανδρογόνων είναι το ήπαρ, ενώ το δέρμα και ο πλακούντας τα δευτερεύοντα. Ο περιφερικός εξωσπλαχνικός μεταβολισμός της Τ πραγματοποιείται με δυο τρόπους. Στο λιπώδες ιστό κυρίως και το μυϊκό ιστό, λαμβάνει χώρα η περιφερική αρωματοποίηση της Δ4Α και της Τ σε οιστρόνη (Ε1) και οιστραδιόλη (Ε2). Επίσης, με την δράση της 5α- αναγωγάσης, η Τ μετατρέπεται στην δραστικότερη DHT, σε δέρμα και σμηγματογόνους αδένες, τριχωτό της κεφαλής και έξω γεννητικά όργανα (Chen W 1996, Longscope C 1997).

1.9 Γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση και δράση των ανδρογόνων

1.9.1 Το γονίδιο της 17α-υδροξυλάσης / 17,20-λυάσης (CYP 17)

Οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν διαταραχή της λειτουργίας του κυτοχρώματος P450c17a και πιο συγκεκριμένα έχουν αυξημένη δραστηριότητα της 17α- υδροξυλάσης και σε μικρότερο βαθμό της 17,20-λυάσης (Rosenfield RL et al 1994). Η σχετική αναλογία της δραστηριότητας της 17-υδροξυλάσης προς την 17,20-λυάση αποτελεί το κλειδί ελέγχου για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων και επομένως διαταραχή αυτού του λόγου θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαταραχή της έκκρισης των ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια. Αποτέλεσμα αυτών των παρατηρήσεων ήταν να μελετηθεί ο πιθανός ρόλος του CYP17, που είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450c17a και βρίσκεται στο χρωματόσωμα 10q24.3 (Miller WL 1988). Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο αυτό υπερεκφράζεται στα κύτταρα θήκης των πολυκυστικών ωοθηκών (Jakimiouk AJ et al 2001). Στη ρυθμιστική περιοχή του 28 CYP17 γονιδίου, έχει περιγράφει μια σημειακή αλλαγή βάσης (θυμίνη σε κυτοσίνη), 34 ζεύγη βάσεων πριν το σημείο έναρξης της μετάφρασης, στην περιοχή του υποκινητή (promoter). Λόγω της θέσης αυτού του πολυμορφισμού πιθανολογήθηκε ότι θα μπορούσε να ευθύνεται για την υπερέκφραση του γονιδίου CYP17 οδηγώντας σε αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων. Οι αρχικές μελέτες υποστήριξαν ότι υπάρχει συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού και συγκεκριμένα του σπάνιου αλληλόμορφου με το PCOS, αλλά αφορούσαν μικρό πληθυσμό ατόμων (Carey AH et al 1994, Diamanti-Kandarakis E et al 1999). Μετέπειτα πολυπληθέστερες μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα του δεν διέφερε στις γυναίκες με PCOS, σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες και δεν βρέθηκε συσχετισμός του με τα επίπεδα τεστοστερόνης (Gharani N et al 1996, Techatraisak K et al 1997, Marszalek B et al 2001). Επιπλέον, βρέθηκε ότι αυτός ο πολυμορφισμός δεν έχει λειτουργική σημασία για την έκφραση του CYP17 (Daneshmand S et al 2002). Φαίνεται επομένως ότι αυτή η αλλαγή βάσης στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου CYP17 αποτελεί συνήθη πολυμορφισμό και πιθανότατα άλλοι μηχανισμοί να ευθύνονται για την υπερέκφραση του γονιδίου CYP17 στο PCOS (Wickenheisser JK et al 2004).

1.9.2 Το γονίδιο αποκοπής πλάγιας αλύσου χοληστερόλης (CYP11a)

Εκτός από το γονίδιο CYP17 και το γονίδιο CYP11a, που κωδικοποιεί το ένζυμο αποκοπής της πλάγιας αλύσου χοληστερόλης (P450scc, P450 side chain cleavage enzyme) έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται στα κύτταρα θήκης και κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης στο PCOS (Jakimiouk AJ et al 2001). Έτσι το γονίδιο CYP11a μελετήθηκε για πιθανούς πολυμορφισμούς που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με το PCOS. Το γονίδιο CYP11a βρίσκεται στο μακρό βραχίονα του χρωματοσώματος 15, στη θέση 15q24 (Miller WL 1988). Στην περιοχή του υποκινητή, ταυτοποιήθηκε μια πολυμορφική περιοχή και πιο συγκεκριμένα μια πεντανουκλεοτιδική επανάληψη (i"I I IA)n, -528bps από το ATG σημείο έναρξης της μετάφρασης. Στον φυσιολογικό πληθυσμό βρέθηκαν αλληλόμορφα με τέσσερις, έξι, οκτώ και εννέα επαναλήψεις, με πιο συχνό το αλληλόμορφο με τις τέσσερις επαναλήψεις. Το PCOS συσχετίστηκε με την απουσία του αλληλόμορφου με τις τέσσερις επαναλήψεις και η συσχέτιση αυτή ήταν πιο 29 σημαντική ιδιαίτερα σε ασθενείς με κλινικά σημεία υπερανδρογοναιμίας (Gharani N et al 1997). Στην ίδια μελέτη ο πολυμορφισμός συσχετίστηκε και με τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού (128). Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια και σε ελληνικό πληθυσμό γυναικών με PCOS (Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI et al 2000). Αν και αρχικά, το γονίδιο CYP11a θεωρήθηκε ως κύριος γενετικός τόπος (locus) για την εμφάνιση του PCOS, υπήρξαν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση του (tttta)n πολυμορφισμού με την ανάπτυξη του συνδρόμου και τα διαφορετικά αποτελέσματα αποδόθηκαν σε φυλετικές ή εθνικές διαφορές των πληθυσμών μελέτης (Urbanek M. Legro R et al 1999, San Millan JL et al 2001, Gaasenbeek M et al 2004). Επιπλέον βρέθηκε ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν επηρεάζει την έκφραση του γονιδίου CYP11a και επομένως δεν μπορεί να εξηγήσει την υπερέκφραση του γονιδίου στο PCOS (Daneshmand S, Weitsman SR et al 2002). Έτσι φαίνεται ότι η συμβολή του στη παθογένεια του συνδρόμου είναι μικρή, ενώ δεν είναι απίθανο άλλοι πολυμορφισμοί του CYP11a να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του PCOS.

1.9.3 Το γονίδιο της αρωματάσης (CYP19)

Η αρωματάση (P450arom) είναι ένα άλλο ένζυμο κλειδί για τη στεροειδογένεση, που καταλύει την μετατροπή των C19 στεροειδών (ανδρογόνα) σε C18 (οιστρογόνα) (Nebert DW, Nelson DR et al 1989). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με υπερανδρογοναιμία που οφειλόταν σε έλλειψη αρωματάσης (Harada N et al 1992, Ito Y et al 1993).

Επιπλέον, σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες πολυκυστικών ωοθηκών, δεν μπόρεσε να ανιχνευθεί επαρκή ποσότητα αρωματάσης, σε θυλάκια διαφόρων μεγεθών (Takayama K et al 1996) Ως αποτέλεσμα αυτών των παρατηρήσεων, εξετάστηκε ο πιθανός ρόλος του γονιδίου της αρωματάσης (CYP19) στο PCOS, αλλά ως τώρα μελέτες του γονιδίου δεν το συσχετίζουν με το σύνδρομο (Gharani N et al 1997, Urbanek M et al 1999,Tucci S et al 2001). Επιπρόσθετα σε in vitro μελέτες κοκκιωδών κυττάρων πολυκυστικών ωοθηκών, παρατηρήθηκε αυξημένη παραγωγή οιστραδιόλης μετά από διέγερση με FSH, σε σύγκριση με κύτταρα φυσιολογικών ωοθηκών και αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για πραγματική έλλειψη αρωματάσης στις πολυκυστικές ωοθήκες (Mason HD et al 1994). Επομένως δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αρχική υπόθεση για τον πιθανό ρόλο της αρωματάσης στο PCOS.

1.9.4 Το γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR)

Όλα τα ανδρογόνα δρουν μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων και κωδικοποιείται από το γονίδιο AR, που έχει χαρτογραφηθεί στη θέση Xq11-12 (Lubahn DB et al 1988, Brown CJ 1989). Το γονίδιο AR περιέχει μια πολυμορφική περιοχή στο εξόνιο 1, η οποία αποτελείται από επαναλαμβανόμενα CAG τρινουκλεοτίδια που κωδικοποιεί μια πολυγλουταμινική αλυσίδα στην αμινοτελική λειτουργική περιοχή του υποδοχέα (Carson-Jurica MA et al 1990). Σε υγιή άτομα, ο αριθμός των επαναλήψεων CAG ποικίλλει από 11 έως 31, με πιο συχνό αλληλόμορφο, το αλληλόμορφο με τις 20 επαναλήψεις (Edwards A et al 1992). Το μήκος αυτής της πολυμορφικής περιοχής συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την μεταφραστική δραστηριότητα του γονιδίου AR. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των επαναλήψεων, τόσο μικρότερη είναι η μεταφραστική δραστηριότητα του γονιδίου (Chamberlain NL 1994). Είναι γνωστό ότι αλληλουχίες επαναλαμβανόμενων τρινουκλεοτιδίων αποτελούν θέσεις γενετικής αστάθειας και μπορεί να είναι υπεύθυνες για πρόκληση γενετικών νοσημάτων, όπως είναι το σύνδρομο του εύθραυστου X και η μυοτονική δυστροφία (Ashley CT, Warren ST 1995). Στην περίπτωση του γονιδίου AR, έχει βρεθεί ότι παθολογικά μεγάλος αριθμός CAG επαναλήψεων (>40), προκαλεί το σύνδρομο Kennedy, ένα φυλοσύνδετο σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από προοδευτική νωτιαία μυϊκή ατροφία και ποικίλου βαθμού αντίσταση στα ανδρογόνα (LaSpada AR et al 1991). Ενώ, σχετικά μικρός αριθμός CAG επαναλήψεων (22 επαναλήψεις) συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων. Τέλος, οι Calvo et al (Calvo RM et al 2000) διαπίστωσαν ότι ούτε ο αριθμός των CAG επαναλήψεων, ούτε το φαινόμενο της παράκαμψης της τυχαίας απενεργοποίησης του X χρωματοσώματος σχετίζονται με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες. Από όλα αυτά, φαίνεται ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί ο ρόλος αυτού του πολυμορφισμού στην ανάπτυξη του PCOS.

2. ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

2.1 Ιδιοστατικός υπερανδρογονισμός

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες τα σημάδια του υπερανδρογονισμού δεν μπορούν να αναφερθούν σε καμία προφανή παθολογική αιτία. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι χρήσιμο το οικογενειακό ιστορικό, καθώς είναι σύνηθες να παίζουν ρόλο οι γενετικοί και εθνικοί παράγοντες. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια εκδήλωση ανδρογόνων και δεν παρουσιάζουν διαταραχές στην καταμήνιο ρύση. Μελέτες στο περιφερικό αίμα δείχνουν ότι δεν υπάρχει αύξηση στα επίπεδα των ανδρογόνων και δεν υπάρχουν ανωμαλίες στο μεταβολισμό των στεροειδών. Στις υποτιθέμενες αιτίες του «ιδιοσυστατικού» υπερανδρογονισμού συμπεριλαμβάνεται η αύξηση στην περιφερική κατανάλωση πρόδρομων ουσιών, η επιταχυνόμενη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη και 5-DTH, αυξημένη ενδοκυτταρική δραστηριότητα της 5α- αναγωγάσης, η υπερευαισθησία του τελικού οργάνου στα ανδρογόνα, αν και αυτοί οι παράγοντες είναι δύσκολο να εκδηλωθούν σε έναν δεδομένο ασθενή. Η παχυσαρκία επίσης προδιαθέτει σε αυξημένο μεταβολισμό ανδρογόνων και τα συμπτώματα μπορεί να εξαλειφθούν τελείως με κατάλληλη μείωση βάρους.

2.2 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το 1935 περιγράφηκε από τους Stein και Leventhal η συνύπαρξη αμηνόρροιας, υπερτριχώσεως και παχυσαρκίας σε γυναίκες με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών. Έτσι, προϋπόθεση για την διάγνωση του συνδρόμου Stein-Leventhal, όπως αυτό ονομάστηκε, ήταν η τριάδα των ανωτέρω εκδηλώσεων σε συνδυασμό με την παρουσία αμφοτερόπλευρων πολυκυστικών ωοθηκών λαπαροσκοπικά ή/και ιστολογικά. Ωστόσο, επακόλουθες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες του συνδρόμου, έδειξαν την ετερογένεια τόσο στην κλινική εικόνα, όσο και στα εργαστηριακά και παρακλινικά ευρήματα (Goldzieher JW & Green JA 1962, Yen SSC 1980) και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν θέσει οι Stein και Leventhal, αποτελούσαν περιορισμένη κατηγορία της όλης διαταραχής. Έτσι, επικράτησε ο όρος "σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών" (polycystic ovary syndrome, PCOS) (Yen SSC 1980), για να υποδηλώσει αφ' ενός την απουσία σαφούς αιτίου και το ευρύ φάσμα των εκδηλώσεων, αφ' ετέρου την αποδιδόμενη σημασία στην παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών, παρ' ότι ήδη δεν εθεωρείτο παθογνωμονικό σημείο της διαταραχής (Goldzieher JW & Green JA 1962, Smith KD et al 1965). Με την ανάπτυξη των ραδιοανοσολογικών μεθόδων και την διεύρυνση των δυνατοτήτων ορμονικών προσδιορισμών πιστοποιήθηκαν αφ' ενός οι ενδοκρινικές διαταραχές του συνδρόμου και αφ' ετέρου καταδείχθηκε ότι σε κάθε κατάσταση με χρόνια ανωορρηξία (Speroff L 1994) όπως σε υπερανδρογοναιμία, σε μεγαλακρία, σε υπερπρολακτιναιμία κλπ. (Yen SSC 1980, Speroff L 1994) μπορεί να συνυπάρχει πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών.Η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών όμως αποτελεί εκδήλωση (παρακλινικό εύρημα) διαταραχών ποικίλης βαρύτητας και αιτιολογίας και όχι συγκεκριμένη διάγνωση (Givens JR 1984). Για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό της διαταραχής προτάθηκαν λοιπόν όροι, όπως χρόνια υπερανδρογοναιμική ανωορρηξία, δεδομένου ότι η ανωορρηξία και η υπερανδρογοναιμία αποτελούν τα βασικότερα χαρακτηριστικά (Lobo RA 1995), λειτουργική υπερανδρογοναιμία για να υποδηλώσει την απουσία σαφούς ανατομικής βλάβης, στις ωοθήκες ή στα επινεφρίδια ως αιτία της υπερανδρογοναιμίας και λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία (Barbieri RL et al 1988, Barnes R & Rosenfield RL 1989) επειδή η ωοθήκη αποτελεί την κυριότερη πηγή των ανδρογόνων στις περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου (Chang RJ et al 1983, Wajchenberg BI et al 1986). Ωστόσο, επειδή τόσα χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος "σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών", για συμβατικούς λόγους (Lobo RA 1995) εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην διεθνή βιβλιογραφία με την γενική αποδοχή ότι δεν αποτελεί την ορθότερη ονομασία (Barnes R & Rosenfield RL 1989).

2.2.1 Παθογένεση

Η παθογένεση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών συζητείται για αρκετές δεκαετίες. Το κλειδί στην πραγματικότητα είναι ότι οι περισσότερες αιτίες του λειτουργικού ωοθηκικού υπερανδρογονισμού έχουν πολυπαραγοντική αιτιολογία. Αυτό αποδεικνύεται εν μέρει από τη μεγάλη σχέση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με διάφορες συγκεκριμένες διαταραχές: εκ γενετής AGS, σύνδρομο Cushing´s, υπερπρολακτιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνολικά, είναι εμφανές ότι μια ποικιλία μηχανισμών μπορεί να διαταράξει την έκκριση γοναδοτροπίνης, που οδηγεί σε τυπικές μορφολογικές και βιοχημικές μεταβολές. Τουλάχιστον 5 ορμονικά συστήματα

συμβάλλουν στην παθογένεση των πολυκυστικών αλλαγών και στην ωοθηκική υπερανδρογοναιμία:
υποθάλαμος–υπόφυση (αυξημένη έκκριση γοναδοτροπίνων οδηγεί σε αύξηση παραγωγής ωοθηκικών ανδρογόνων), πρωτογενή αίτια του υποθαλάμου (διαταραχή στην έκκριση της GnRH), πρωτογενή αίτια της υπόφυσης (αύξηση της έκκρισης γοναδοτροπίνης), ωοθήκες, ενζυματική δυσλειτουργία στη στεροειδογένεση οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων, τα ανδρογόνα αναστέλλουν την ωοθυλακιογένεση με αύξηση της ωοθυλακικής ατρησίας, ενισχυμένη δράση LH λόγω των αυξημένων επιπέδων του ελεύθερου αυξητικού παράγοντα (αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη ή μειωμένη δέσμευση IGF), η περιφερειακή μετατροπή προδρόμων ανδρογόνων και λιγότερο δραστικών ανδρογόνων σε πιο ισχυρά ανδρογόνα (μεταβολισμός σε ήπαρ και δέρμα), επινεφρίδια (ενζυμικές ανωμαλίες στα επινεφρίδια οδηγούν σε αύξηση των ανδρογόνων), το πάγκρεας και άλλα όργανα τα οποία ελέγχουν το κεντρικό μεταβολισμό (αντίσταση στην ινσουλίνη, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή). Το σύστημα αυτό επηρεάζει την απορρόφηση της ενέργειας και το μεταβολισμό, με έμμεσες επιπτώσεις στην P450-εξαρτώμενη στεροειδογένεση **(**B. Runnebaum, T. Rabe 1997)

2.2.2 Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη. Διάφορες αιτιοπαθογενετικές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί, καμία ωστόσο δεν έχει επικρατήσει αφενός λόγω της ετερογένειας του συνδρόμου, αφετέρου λόγω των ερωτηματικών που παραμένουν.

2.2.2.1 Η υπόθεση της υποθάλαμο-υποφυσιακής διαταραχής

Η απόδοση των λειτουργικών ανωμαλιών της ωοθήκης σε υποθαλαμική δυσλειτουργία στηρίχθηκε στη βασική ορμονική ανωμαλία που παρουσιάζουν οι περισσότερες γυναίκες με PCOS και συνίσταται στην υπερέκκριση LH, χωρίς σύγχρονη παραγωγή FSH (Rebar RWet al 1976, Fauser BCJM et al 1991) . Η υπερέκκριση της LH (σε ποσοστό 44-90%) (Conway GS et al 1989, Fauser BCJM & De Jong FH 1993) έχει ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων ενώ η έλλειψη της αντίστοιχης αύξησης της FSH προκαλεί μειωμένη σύνθεση αρωματοποιού ενζύμου στα κοκκιώδη κύτταρα και ελαττωμένη παραγωγή οιστρογόνων, με αποτέλεσμα αναστολή της εξέλιξης στο στάδιο του δευτερογενούς ωοθυλακίου. Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα (Waldstreicher J et al 1988, Berga SL et al 1993) και εύρος των εκκριτικών κυμάτων της LH (Morales AJ et al 1996, Taylor AE et al 1997) , αυξημένη συγκέντρωση της LH στο πλάσμα σε 24ωρη μέτρηση και μεγαλύτερη απάντηση της LH μετά από διέγερση με GnRH σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες (Berger MJet al 1975). Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην διαταραγμένη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Θεωρείται ότι η κύρια αιτία αυτής της διαταραχής είναι η αυξημένη έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο. Η GnRH κρίνεται κατά εκκριτικά επεισόδια. Στην πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών, τα εκκριτικά επεισόδια είναι 10-12 το εικοσιτετράωρο. Στις γυναίκες με PCOS τα εκκριτικά επεισόδια είναι 24 περίπου το 24ωρο (Ρούσσος Δ, Πανίδης Δ, 2008). Έχει αναφερθεί ότι τα συχνά εκκριτικά επεισόδια της GnRH διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β- υπομονάδας της LH ενώ καταστέλουν την έκφραση του γονιδίου της β-υπομονάδας της FSH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της LH και τη μείωση αυτών της FSH (Kaiser U B et al 1995). Αντίθετα, τα αραιά εκκριτικά επεισόδια της GnRH που παρατηρούνται στην πρώιμη ωοθυλακική φάση των ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β- υπομονάδας της FSH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της FSH και την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου.

Ο Pastor και η ομάδα του ερεύνησε την υπόθεση εάν τα αυξημένα επίπεδα της LH σε γυναίκες με PCOS αντανακλούν εν μέρει τη μειωμένη ευαισθησία του κέντρου του υποθαλάμου που ρυθμίζει τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH, στην ανασταλτική δράση της συνδυασμένης επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης (Pastor CL et al 1998). Για το λόγο αυτό χορήγησε σε μια ομάδα ασθενών με PCOS οιστρογόνα και προγεστερόνη, ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις πλάσματος παρόμοιες με αυτές που απαντώνται στην ωχρινική φάση του κύκλου φυσιολογικών γυναικών. Παρατήρησε ότι στις γυναίκες με PCOS απαιτούνται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις προγεστερόνης και οιστρογόνων προκειμένου να επιτευχθεί μείωση στην συχνότητα έκκρισης των GnRH/LH, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Έτσι οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι το κέντρο του υποθαλάμου που ρυθμίζει την έκκριση της GnRH σε γυναίκες με PCOS εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στην ανασταλτική δράση της συνδυασμένης επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Στο PCOS λοιπόν είτε δεν γίνεται ωοθυλακιορρηξία, οπότε τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι πολύ χαμηλά με αποτέλεσμα να μην ασκείται αρνητική επανατροφοδότηση στο επίπεδο του υποθαλάμου, ή ακόμα και όταν γίνεται ωοθυλακιορρηξία, ο ουδός του υποθαλαμικού κέντρου στην ανασταλτική δράση της προγεστερόνης είναι αυξημένος. Φαίνεται όμως ότι και άλλοι παράγοντες συνεισφέρουν στο διαταραγμένο δυναμικό της έκκρισης των γοναδοτροπινών όπως η ανασταλτίνη (ινχιμπίνη), μια ορμόνη που εκφράζεται από τα κοκκιώδη κύτταρα προ της ωχρινοποίησης και η δράση της κυρίως συνίσταται στην αρνητική ρύθμιση της FSH (Μιχαλάς Σ 2000). Η ορμόνη αυτή στο PCOS παράγεται σε αυξημένα ποσά από τα πολλά τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια και προκαλεί καταστολή της εκκρίσεως της FSH δρώντας στο επίπεδο του υποθαλάμου

2.2.2.2 Η υπόθεση της ωοθηκικής διαταραχής

Η ενδογενής διαταραχή της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης είναι ένας παράγοντας πρόκλησης ωοθηκικής υπερανδρογοναιμίας.

Σε πρωτογενείς καλλιέργειες από κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS που απομονώθηκαν πρόσφατα, βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά παράγουν περισσότερη δεϋδροεπιανδροστερόνη, 17-υδροξυπρογεστερόνη και ανδροστενδιόνη απ΄ότι τα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων που απομονώθηκαν από γυναίκες χωρίς το σύνδρομο (Gilling-Smith C et al 1994).

Όπως έχει αναφερθεί, το καθοριστικό για την σύνθεση των ανδρογόνων ένζυμο, τόσο στην ωοθήκη όσο και στην δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων, είναι η πρωτεΐνη P450cl7, η οποία είναι αντιστοίχως LH και ACTH- εξαρτώμενη και η οποία εμφανίζει άλλοτε δραστηριότητα 17α-υδροξυλάσης και άλλοτε 17,20-λυάσης, ανάλογα με την επίδραση τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων, που παραμένουν μέχρι σήμερα άγνωστοι (Miller WL 1988).

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων, γυναικών με PCOS, παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση και κυτόχρωμα P450c17 (Nelson VLet al 2001).

Σύμφωνα με την υπόθεση της δυσλειτουργίας του ενζύμου P450c17, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών ο ρυθμιστικός (down regulating) μηχανισμός δεν φαίνεται να λειτουργεί, με επακόλουθη δυσλειτουργία του ενζύμου P450cl7 και τελικό αποτέλεσμα οι ωοθήκες να συμπεριφέρονται ως υπερδιεγερμένες, υπερεκκρίνοντας ανδρογόνα (Rosenfield RL et al 1990). Έχει δε υποστηριχθεί ότι η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να οφείλεται σε υπέρμετρη ωοθηκική διέγερση από την LH (είτε λόγω υπερεκκρίσεως της, είτε λόγω αυξημένης βιοδραστικότητας της, είτε ακόμη λόγω αυξημένης ευαισθησίας της ωοθήκης στην δράση της) ή/και σε διαταραχή των ωοθηκικών ρυθμιστικών παραγόντων που συντονίζουν την ωοθηκική σύνθεση ανδρογόνων και οιστρογόνων (Ehrmann DA et al 1995, Rosenfield RL et al 1990).

Επίσης, φαίνεται ότι η συνυπάρχουσα υπερινσουλιναιμία συμβάλλει στην ενζυμική δυσλειτουργία είτε δρώντας άμεσα στην ωοθήκη συνεργικά με την LH, είτε έμμεσα τροποποιώντας το ωοθηκικό IGF-σύστημα (Ehrmann DA et al 1995, Rosenfield RL et al 1990, Rosenfield RL et al 1994).

Ένας δεύτερος παράγοντας είναι η δυσλειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας. Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων παράγουν ινχιμπίνες, οι οποίες πιστεύεται ότι τροποποιούν άμεσα την ωοθυλακική στεροειδογένεση. Βρέθηκε λοιπόν ότι η ινχιμπίνη Α ενισχύει τόσο τη βασική, όσο και την προκαλούμενη από την LH παραγωγή ανδρογόνων σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων (Hillier SG et al 1991). Έτσι οι ινχιμπίνες θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην περίσσεια ωοθηκικών ανδρογόνων στο PCOS, μέσω παρακρινικής επίδρασης από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας (Udoff LC &Adashi EY 1997**,** Lewis KA et al 2000, McConell LA et al 2002).

Ένας τρίτος παράγοντας είναι η αναστολή της ωοθυλακικής εξέλιξης και ο αυξημένος ρυθμός ωοθυλακικής ατρησίας.

Η υπερανδρογοναιμία συνεπάγεται αναστολή της ωοθυλακικής εξελίξεως και αυξημένο ρυθμό ατρησίας, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί στον άνθρωπο ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ανδρογόνων. Ομως, ο αυξημένος ρυθμός ωοθυλακικής ατρησίας μπορεί, εκτός από αποτέλεσμα υπερανδρογοναιμίας, να είναι και αιτία υπερανδρογοναιμίας (Ehrmann DA et al 1995). Τα άτρητα ωοθυλάκια παράγουν κυρίως ανδρογόνα και ελάχιστα ποσά οιστρογόνων, λόγω της χαμηλής δραστηριότητας της αρωματάσης. Επίσης, η απόπτωση των άτρητων ωοθυλακίων, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνεπάγεται παραμονή των κυττάρων της έσω θήκης στο στρώμα της ωοθήκης (δευτερογενή διάμεσα κύτταρα), τα οποία διατηρούν την απαντητικότητα στην δράση της LH και επομένως εξακολουθούν να εκκρίνουν ανδρογόνα και τα οποία υπερτρέφονται και ωχρινοποιούνται. Ετσι, δημιουργείται ένας σταδιακά αυξανόμενος πληθυσμός υπερτροφικών ωχρινοποιημένων κυττάρων θήκης που υπερεκκρίνει ανδρογόνα (Ehrmann DA et al 1995, Hillier SG 1991)

2.2.2.3 Η υπόθεση της ινσουλίνης

Η αντοχή στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο PCOS φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την αντοχή στην ινσουλίνη που εμφανίζεται αποκλειστικά και μόνο στη παχυσαρκία (Seibel MM 1984). Έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της αντίστασης στην ινσουλίνη στο PCOS κυμαίνεται από 20-40% (Ehrmann DA et ai 1999).

Η ιδέα ότι η ινσουλίνη πιθανώς να παίζει ένα ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου, προήλθε από την εξής παρατήρηση: νεαρές γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, εμφανίζουν αρρενοποίηση. Ο Taylor ήταν ο πρώτος που υπέθεσε ότι η υπερπαραγωγή της τεστοστερόνης στις γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανώς να είναι αποτέλεσμα μιας απ' ευθείας δράσης της υπερινσουλιναιμίας στις ωοθήκες. Δεν είναι γνωστό το αρχικό γεγονός που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, όμως έχει βρεθεί ότι η φωσφορυλίωση σερίνης αντί τυροσίνης μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της, οδηγεί σε διακοπή του σήματος που επάγει τις φυσιολογικές δρ άσεις της ινσουλίνης.

Η ινσουλίνη και τα IGFs κατά πάσα πιθανότητα σχετίζονται με την ενδοωθηκική ρύθμιση (Barbien RL et al 1988)

Η σχέση μεταξύ υπερινσουλιναιμίας και υπερανδρογονισμού θέτει το ερώτημα του πώς η ινσουλίνη και τα IGFs μπορούν να επηρεάσουν την στεροειδογένεση των ωοθηκών.

Πιθανολογείται ότι η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή και βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων με τρεις μηχανισμούς:

α. μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της IGF-BP, της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον παράγοντα IGF-1, με αποτέλεσμα να παραμένει στο αίμα προς δράση, μεγαλύτερη ποσότητα IGF-1. Ο IGF-1 αυξάνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης και ευνοεί την υπερπαραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων.

β. μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της SHBG, της πρωτεΐνης που συνδέει την τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα να αυξάνει το ποσό της ελεύθερης και δραστικής τεστοστερόνης στο αίμα.

γ. μειώνει, επίσης, τοπικά στο ωοθυλάκιο, την έκφραση της IGF-BP και έτσι ελευθερώνει περισσότερο IGF-1 για να δράσει στο ορμονοπαραγωγό σύστημα της θήκης. Η δράση αυτή θεωρείται ουσιώδης, διότι η σχέση IGF-BP προς IGF-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην κανονική ανάπτυξη του ωοθυλακίου, δεδομένου ότι φυσιολογικά, η κανονική στάθμη της IGF-BP δεσμεύει τον IGF-1 και τον εμποδίζει να δημιουργήσει συνθήκες τοπικής υπερανδρογοναιμίας με τη δράση που ασκεί στα κύπαρα της θήκης.

Αρκετοί συγγραφείς(Adashi EY et al 1985, Baranao J. L & J. M. Hammond 1984, Davoren JB & Hsueh AJW 1984) σημειώνουν ότι διάφοροι άλλοι παράγοντες εκτός από τις γοναδοτροπίνες LH και FSH εκτελούν ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση των ωοθηκών.. Αυτή την υπόθεση ενισχύουν δεδομένα κλινικών μελετών σε γυναίκες με PCOS, όπου η μείωση της ινσουλινοαντοχής/ υπερινσουλιναιμίας είτε με δίαιτα και απώλεια βάρους (Kiddy DS et al 1992 , Jakubowicz DJ & Nestler JE 1997), είτε με τη χορήγηση ινσουλινοευαισθητοποιών φαρμάκων όπως μετφορμίνη (Nestler JE & Jakubowicz DJ 1996, Nestler JE & Jakubowicz DJ 1997) και τρογλιταζόνης (Ehrmann DA et al 1997), είτε με τη χορήγηση διαζοξίνης (Nestler JE et al 1989) είχε ως αποτέλεσμα την κλινική και εργαστηριακή βελτίωση της υπερανδρογοναιμίας. Σε ορισμένες δε από αυτές τις μελέτες καταδείχθηκε ότι με την μείωση των επιπέδων ινσουλίνης μειώθηκε και η στεροειδογενετική ωοθηκική απάντηση στην χορήγηση GnRH- αναλόγου. (Jakubowicz DJ & Nestler JE 1997, Nestler JE & Jakubowicz DJ 1996, Ehrmann DA et al 1997)

Εκτός από τις παραπάνω πιθανές επιδράσεις της υπερινσουλιναιμίας στην ωοθηκική στεροειδογένεση, υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των ανδρογόνων στην περιφέρεια, μειώνοντας την αρωματοποίηση και αυξάνοντας την δραστηριότητα της 5^{α}-αναγωγάσης. Επομένως μπορεί η μείωση της υπερινσουλιναιμίας να μειώνει την υπερανδρογοναιμία και μέσω βελτίωσης του περιφερικού μεταβολισμού των ανδρογόνων (Holte J 1996).

2.2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά του PCOS

2.2.3.1 Χρόνια ανοωθυλακιορρηξία

Στο PCOS, η ωοθηκική υπερανδρογοναιμία και υπερινσουλιναιμία προκαλούν χρόνια ανωοθυλακιορηξία προκαλώντας διακοπή της φυσιολογικής συνέχειας της θυλακικής και της ωχρινικής φάσης που είναι αποτέλεσμα της επίδρασης του επικρατούντος ωοθυλακίου και του επικρατούντος ωχρού σωματίου. Οι ανωοθυλακιορηκτικοί κύκλοι προκαλούν περίπου στο 75% των ασθενών δυσλειτουργική αιμόρροια από τη μήτρα και αποτελούν την κυριότερη αιτία υπογονιμότητας (Azziz R, Carmina E et al 2009). Ακολουθώντας ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών για in vitro γονιμοποίηση, παρατηρήθηκε, σε ορισμένες γυναίκες με PCOS, προβλεπόμενη εμβρυική ανάπτυξη και έκβαση κύησης (Hardy K et al 1995, Heijinen EM et al 2006), ενώ σε άλλες, διαταραγμένη ανάπτυξη ωαρίων, χωρίς σοβαρές χρωμοσωμικές διαταραχές (Hwang

JL et al 2005, Sengoku K et al 1997). Γυναίκες με PCOS, παχυσαρκία, υψηλά επίπεδα υπερανδρογοναιμίας και υπερινσουλιναιμίας είναι επιρρεπείς σε διαταραχές της ωοκυτταρικής ανάπτυξης και παρουσιάζουν μεγάλο ποσοστό αποβολών (Chang PL et al. 2000, Cano F et al 1997). Παράλληλα, γυναίκες της Νοτίου Ασίας με PCOS που υποβλήθησαν σε in vitro γονιμοποίηση είχαν μειωμένη πιθανότητα επιτυχίας της κύησης, σε σχέση με Ευρωπαίες της λευκής φυλής, παραδοχή που ενισχύει την υπόθεση ότι συνδυασμός γενετικών, περιβαλλοντικών και ορμονικών παραγόντων επηρεάζει την ποιότητα του ωοκυττάρου (Dumesic DA 2008).

2.2.3.2 Υπερανδρογοναιμία

Η υπερανδρογοναιμία θεωρείται στενά συνδεδεμένη με την εμφάνιση PCOS. Το 80-85% των γυναικών με κλινική υπερανδρογοναιμία πάσχουν από PCOS (Azziz R et al 2009). Οι δερματικές εκδηλώσεις που προκαλεί, περιλαμβάνουν ανδρικού τύπου αλωπεκία και ακμή. Μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως που πάσχουν από PCOS (διαγνωσμένο από τα κριτήρια NIH) περίπου το 60% βρέθηκε με υπερτρίχωση (Ferriman D & Purdie AW 1983, Falsetti L & Eleftheriou G 1996) η οποία εκτιμάται με το οπτικό σύστημα βαθμολόγησης της υπερτρίχωσης (visual scoring system of hirsuitism) (Yildiz BO et al. 2010). Η ακμή επηρεάζει το 15-25% των γυναικών με PCOS αν και παραμένει αδιευκρίνιστο κατά πόσο η επίπτωση της ακμής είναι αυξημένη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Galobardes B et al 2005). Τέλος, η ανδρικού τύπου αλωπεκία θεωρείται αναγνωρισμένο σύμπτωμα του συνδρόμου με την επίπτωση και αυτής της διαταραχής να παραμένει ασαφής. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε μελέτη 257 ασθενών υπό θεραπεία για συμπτώματα υπερανδρογοναιμίας μόνο 5% ανέφεραν αλωπεκία (Azziz R et al 2004).

2.2.3.3 Υπερινσουλιναιμία

Η μελανίζουσα ακάνθωση στον αυχένα και τη μασχαλιαία χώρα αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη υπερινσουλιναιμίας. Ως μελανίζουσα ακάνθωση ορίζεται η υπερμελαγχρωματική, βελούδινη πάχυνση του δέρματος με υπερβολικά βαθιές αύλακες σε καμπτικές επιφάνειες παχύσαρκων ατόμων. Έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 5 -50% των γυναικών που παράγουν μεγαλύτερη ποσότητα ανδρογόνων. Δεν αποτελεί χρωστική βλάβη, αλλά προέρχεται από την επιδερμική υπερκεράτωση και των δερματικό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών. Η μείωση της υπερινσουλιναιμίας στο PCOS επιδρά στη βελτίωση των μελαγχρωματικών περιοχών του δέρματος.

Το HAIR--AN σύνδρομο αποτελεί ένα υποσύνολο των γυναικών με PCOS που παρουσιάζουν υπερανδρογονισμό (HA), αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), μελανίζουσα ακάνθωση (AN), και παχυσαρκία με την απουσία της βλάβης του υποδοχέα ινσουλίνης (Flier JS et al 1985). Το σύνδρομο αυτό βρέθηκε σε 1-3% των υπερανδρογοναιμικών γυναικών (Barbieri RL & Ryan KJ 1983). Το HAIR-AN σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ινσουλίνης πρόκλησης της μετά την γλυκόζη που μπορεί να φθάσει 300-500 μU / mL. (Legro RS 1998). Η σημαντικότερη ανωμαλία φαίνεται να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, με μια δευτερεύουσα αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και την επακόλουθη υπερπαραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες. Μεγάλες περίοδοι υπερινσουλιναιμίας και, κάποια υποψία, υπερανδρογονισμού μπορεί να οδηγήσει στην δερματική εκδήλωση της μελανίζουσας ακάνθωσης. Οι ασθενείς συχνά ανησυχούν για τις φυσικές εκδηλώσεις της διαταραχής αυτής, συμπεριλαμβανομένων, την αρρενοποίηση και την μελανίζουσα ακάνθωση, και μπορεί να είναι λιγότερο ενήμεροι για πιθανά συστημικά προβλήματα. Παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μια θεραπευτική αγωγή για το HAIR-AN σύνδρομο, η θεραπεία με αντι-ανδρογόνο και η απώλεια βάρους είναι χρήσιμα. Τα άτομα με αυτή τη διαταραχή συνήθως παρουσιάζονται με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της προεφηβικής περιόδου (Friedman CI et al 1987). Περιστασιακά, οι ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto και νόσος του Graves έχουν επίσης HAIR-AN σύνδρομο.

2.2.3.4 Παχυσαρκία

Η ακριβής αιτία εμφάνισης παχυσαρκίας στο PCOS παραμένει άγνωστη και είναι εμφανής στο 30% των ασθενών. Η παχυσαρκία δεν θεωρείται ''ηθικός αυτουργός'' στην ανάπτυξη του συνδρόμου, μπορεί όμως να επιδεινώσει τις σχετικές με το σύνδρομο αναπαραγωγικές και μεταβολικές διαταραχές. Συγκεκριμένα, το λιπιδαιμικό προφίλ και ειδικά η σπλαχνικού τύπου παχυσαρκία εκφράζεται στο φαινότυπο από τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) και σχετίζεται με την υπερανδρογοναιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ανοχή στη γλυκόζη και την δυσλιπιδαιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερανδρογοναιμία στο PCOS θα μπορούσαν να εκπροσωπούν εν μέρει την δυσλειτουργική αδιπογένεση λόγω διαταραγμένης ικανότητας του περιφερικού λιπώδους ιστού να ανταποκριθεί επαρκώς στην αυξημένη διαιτητική θερμιδική πρόσληψη. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι η προσπάθεια αντιμετώπισης της αντίστασης της ινσουλίνης με απώλεια βάρους, μπορεί να εξομαλύνει τις τιμές των ανδρογόνων και της οιστρόνης στο πλάσμα καθώς και άλλων μεταβολικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS (Chang RJ et al 1983- Dunaif A et al 1989). Ωστόσο, ο βαθμός σπλαχνικής παχυσαρκίας δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνος του την αντίσταση στην ινσουλίνη στις γυναίκες με PCOS (Carmina E et al 2007). Έτσι, ο βαθμός συμμετοχής της παχυσαρκίας στο PCOS παραμένει ζήτημα αμφιλεγόμενο.

2.2.3.5 Ευρήματα από τις ωοθήκες

Τα βασικά ευρήματα από τις ωοθήκες περιλαμβάνουν πολλαπλά μικρά – ωοθυλάκια με περιφερειακή διάταξη, με αύξηση του όγκου του στρώματος. Ιστολογικά, υπάρχει μια συμπυκνωμένη και σκληρωτική υφή του φλοιού της ωοθήκης, δίνοντας την έμφαση μιας λείας λευκής κάψουλας στην εξέταση (Poruondo JA et al 1982).

Με τα σύγχρονης τεχνολογίας διακολπικά υπερηχογραφήματα, επιβεβαιώνονται τα ιστολογικά ευρήματα με τρόπο μη επεμβατικό. Σύμφωνα με τα κριτήρια NIH, σε σχέση με τον αριθμό των ωοθυλακίων στην υπερηχογραφική εικόνα για πολυκυστικές ωοθήκες, υπάρχουν από 8 έως 10 ωοθυλάκια, διαστάσεων από 2 έως 8mm με περιφερική διάταξη γύρω από μία αυξημένη ποσότητα του στρώματος της ωοθήκης. Ο όγκος των ωοθηκών αυξάνεται επίσης χρονικά κατά μέσο όρο. Αυτή η υπερηχογραφική εικόνα δεν αναφέρεται σε μεγάλες κύστεις που ενδέχεται να προκαλούν πόνο ή να υποστούν ρήξη.

Από άλλους συγγραφείς έχουν αναγνωριστεί υπερηχογραφικά δύο τύποι PCO: (κατ΄άλλους όμως υπάρχουν περισσότεροι)

1. Τύπος «Α»: ωοθήκη διογκωμένη με πολλαπλά ωοθυλάκια (περισσότερα από 10) στην περιφέρειά της (τύπος ωοθηκικός)
2. Τύπος «Β»: ωοθήκη διογκωμένη με πολλαπλά ωοθυλάκια (περισσότερα από 10) σε όλο το στρώμα (τύπος επινεφρειδιακός)

Και στους δύο τύπους το στρώμα είναι αυξημένο (Franks S et al 1985, Young R &Goldzieher J 1988)

Τα υπερηχογραφικά κριτήρια του Ρότερνταμ περιλαμβάνουν την παρουσία των 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη διαστάσεων από 2 έως 9mm διαμέτρου και /ή αυξημένο όγκο των ωοθηκών (> 10ml). Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω υπερηχογραφικά κριτήρια, σχεδόν όλες οι γυναίκες με ακανόνιστο έμμηνο ρύση και υπερανδρογονισμό έχουν πολυκυστικές ωοθήκες (σύμφωνα με την υπερηχογραφική εξέταση). Η εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών υπερηχογραφικά, χρησιμοποιώντας τα NIH κριτήρια, έχει βρεθεί:

- Στο 92% των γυναικών με ιδιοπαθή υπερτρίχωση(Adams J et al 1986)
- Στο 87% των γυναικών με ολιγομηνόρροια (Adams J et al 1986)
- Στο 26% των γυναικών με αμηνόρροια (Adams J et al 1986)
- Στο 82% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Conn JJ et al 2000)
- Στο 82% των γυναικών με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (Hague WH et al 1990)
- Στο 40% των γυναικών με ιστορικό διαβήτη κύησης (Koivunen RM et al 2001)
- Στο 23% των γυναικών με έμμηνο ρύση μέσα στο φυσιολογικά πλαίσια (Polson DW et al 1998)
- Στο 67% των γυναικών με ανδρογόνο αλωπεκία (Cela E et al 2003)

Έτσι για τη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, η αποκλειστικά και μόνο υπεριχογραφική ανίχνευση δεν μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό κριτήριο. Μπορεί βέβαια να εκδηλώνει μια ήπιας μορφή υπερανδρογοναιμία των ωοθηκών και αντίσταση στην ινσουλίνη.

2.2.3.6 Ανάπτυξη των ωοθυλακίων

Στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ανάπτυξη των ωοθυλακίων και η λειτουργία τους είναι μη φυσιολογική. Επίσης παρατηρείται διαταραχή των επιπέδων των ορμονών στο υγρό των ωοθυλακίων δηλαδή, χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και υψηλά επίπεδα ανδρογόνων στο υγρό των ωοθυλακίων.

2.2.3.7 Δυναμική των γοναδοτροπινών

Μεγάλο ποσοστό γυναικών με PCOS έχουν μη φυσιολογική δυναμική έκκριση γοναδοτροπινών. Η απουσία υψηλών επιπέδων στον ορό LH, δεν αποκλείει τη διάγνωση του συνδρόμου. Η συγκέντρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογική ή χαμηλή σε PCOS, οδηγώντας σε αυξημένη αναλογία LH/FSH.

2.2.3.8 Μεταβολικά θέματα

Παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη: αν και δεν έχει πραγματοποιηθεί ελεγχόμενη συστηματική μελέτη για τον προσδιορισμό της ακριβούς συσχέτισης παχυσαρκίας με PCOS , οι περισσότεροι ερευνητές προσδιορίζουν ότι τουλάχιστον οι μισές γυναίκες από αυτές με PCOS είναι και παχύσαρκες. Επίσης , οι περισσότερες γυναίκες με PCOS είναι υπερινσουλιμικές και έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, σε σύγκριση με γυναίκες που δεν παρουσιάζουν PCOS (Conway GS et al 1992, Yildiz BO et al 2002). Τέλος, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε γυναίκες με PCOS παρουσιάζεται αυξημένος.

Διαβήτης τύπου ΙΙ: Ο κίνδυνος του διαβήτη τύπου ΙΙ είναι αυξημένος, ειδικά σε γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού με διαβήτη τύπου ΙΙ (Essah PA et al 2008, Cascella T et al 2008, Diamanti-Kandarakis E et al 2001).

Δυσλιπιδαιμία: οι περισσότερες μελέτες σε γυναίκες με PCOS έχουν δείξει χαμηλή HDL-χοληστερόλη και υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, σύμφωνα με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Davignon J & Ganz P 2004), καθώς και αύξηση στην LDL-χοληστερόλης (Davignon J & Ganz P 2004, Shimbo D et al 2007).

Καρδιαγγειακή νόσος: Προδιάθεση για μακροαγγειακές παθήσεις και θρομβώσεις σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, λόγω πιθανά διαταραχής των ινωδολυτικών μηχανισμών, έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες (Conway GS et al 1992, Yildiz BO et al 2002). Επίσης, εργασίες μεταξύ γυναικών με PCOS και υγιών μαρτύρων με αντιστοιχία ως προς το BMI, ανέδειξαν την σχέση του PCOS με πολλούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως υπερτριγλυκεριδιαμία, αυξημένα επίπεδα της VLDL και της LDL χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα της HDL (Rizzo M & Berneis K 2005, Wild RA 2005). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να επιδεινώνουν περαιτέρω το λιπιδαιμικό προφίλ και κυρίως τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (Essah PA et al 2008). Η τεστοστερόνη, μειώνει την δράση της λιποπρωτεινικής λιπάσης στα κοιλιακά λιποκύτταρα ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη εξασθενεί την αντι-λιπολυτική της δράση.

Αγγειακή Δυσλειτουργία: Το μεταβολικό σύνδρομο συνοδεύεται από φλεγμονώδη αθηρωματική θρομβωτική αντίσταση στην ινσουλίνη που αυξάνει τους προ-φλεγμονώδεις παράγοντες, διαταράσσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και προκαλεί υποκλινική αθηροσκλήρυνση (Cascella T et al 2008, Diamanti-Kandarakis E et al 2001). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβαίνει στα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρυνσης (Davignon J & Ganz P 2004) και η παρουσία της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Shimbo D et al 2007, Rossi R et al 2008). Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε γυναίκες με PCOS συγκρινόμενες με υγιείς της ίδιας ηλικίας και συσχέτιση της διαταραχής αυτής κατά κύριο λόγο με την υπεραδρογοναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Paradisi G et al 2001). Κατά συνέπεια, οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν στις μετρήσεις αυξημένο πάχος έσω χιτώνα στις καρωτίδες, μεγαλύτερη ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αγγείων και μεγαλύτερη επίπτωση υποκλινικής αγγειακής νόσου σε σχέση με τις μη πάσχουσες γυναίκες, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το BMI. Οι Shaw et al, επιβεβαίωσαν ότι οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο εμφανίζουν περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σχέση με τις υγιείς, διαφορά που μεγαλώνει ακόμα περισσότερο αν συμπεριληφθούν οι περιπτώσεις αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Shaw LJ et al 2008). Τέλος, οι θεραπείες με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη για 6 μήνες φαίνεται να βελτιώνουν την αγγειακή λειτουργία (Naka KK et al 2011). Αν και όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις είναι αυξημένη σε γυναίκες με PCOS, η υπόθεση αυτή δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί.

2.2.3.9 Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Πρόσφατες μελέτες δηλώνουν ότι η παρουσία της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στο PCOS είναι πιο συχνή από ότι αναμενόταν και δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά και μόνο από την παχυσαρκία. Σε τρεις μελέτες, η πλειονότητα των περιπτώσεων με άπνοια ύπνου δεν συσχετίζονταν με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) ενώ παρά τη βελτίωση του BMI ο κίνδυνος υπνικής διαταραχής αυξήθηκε. Η αντίσταση στην ινσουλίνη λοιπόν, φέρεται ως ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την αποφρακτική άπνοια ύπνου σε σύγκριση με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος ή η συγκέντρωση τεστοστερόνης στο πλάσμα (Vgontzas AN et al 2001, Fogel RB et al 2001).

2.2.3.10 Συσχέτιση του PCOS με καρκινοπάθειες: Το 1957 οι Jackson and Dockerty ανέφεραν συχνότητα 27% ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με PCOS, υπόθεση που μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην υπερινσουλιναιμία και εν μέρει στην εμμένουσα διέγερση του ενδομητρίου από οιστρογόνα και κυρίως την οιστρόνη χωρίς να αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση του ενδομητρίου από την δράση της προγεστερόνης μετά την ωορρηξία (Gadducci A et al 2005, Navaratnarajah R et al 2008). Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι σχεδόν πάντα 1ου βαθμού αδενοκαρκινώματα που περιορίζονται στο ενδομήτριο ή διεισδύουν επιφανειακά στο μυομήτριο. Είναι σπάνια θανατηφόρα και πολλά από αυτά είναι αναστρέψιμα σε θεραπεία με προγεστερόνη ή πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Η υπερπρολακτιναιμία είναι παρούσα περίπου στο 25% και η γαλακτόρροια στο 13% των ασθενών με PCOS. Μερικοί ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία πάσχουν από υποφυσιακό αδένωμα και για αυτό το λόγο η αξονική τομογραφία του τουρκικού εφιππίου είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις αυτές. Ο καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών έχουν επίσης σχετιστεί με το PCOS ποικιλοτρόπως (Balen A 2007) καθώς παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η υπογονιμότητα η ορμονική θεραπεία της υπογονιμότητας είναι τόσο συνήθεις στο PCOS που δύσκολα μπορούν να απομονωθούν και να θεωρηθούν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αυτούς τους τύπους καρκίνων. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν επισήμως συστάσεις που να προτείνουν την συχνότερη παρακολούθηση των γυναικών με PCOS για τους καρκίνους που περιγράφηκαν.

2.2.3.11 Επιπτώσεις του PCOS στη νευρολογία και την ψυχιατρική

Γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε διαταραχές διάθεσης όπως κατάθλιψη (26-40%), αγχώδης διαταραχή (11,6%) και βουλιμία (bingeeating) (23,3%) (Kerchner A et al 2009). Η παχυσαρκία στις γυναίκες με PCOS αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώνεται με την αντικαταθλιπτική θεραπεία (Okamura F et al 2000, Rasgon NL et al 2003). Παράλληλα, τα επίπεδα ανδρογόνων φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο κατάθλιψης στο PCOS. Επίσης, οι γυναίκες που πάσχουν από επιληψία βρίσκονται υπό αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένου του PCOS, συμπέρασμα που ενισχύει την υπόθεση ότι κοινές υποθαλαμικές-υποφυσιακές-ωοθηκικές διαταραχές πηγάζουν τόσο από την επιληψία (per se) όσο και από την θεραπεία αυτής με βαλπροικό (Joffe H et al 2006, Rasgon NL et al 2005).

2.2.3.12 Υπερπρολακτιναιμία και PCOS

Η υπερπρολακτιναιμία που περιστασιακά εμφανίζεται στο PCOS μπορεί να προκαλείται από αδένωμα της υπόφυσης ή να σχετίζεται με υπερπλασία των εκκριτικών κυττάρων λόγω υπερπλασίας του στρώματος. Η υπερπρολακτιναιμία είτε μέσω απευθείας επίδρασης στα κύτταρα που εκκρίνουν γοναδοτροπίνη είτε έμμεσα μέσω άλλων μηχανισμών, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αναλογίας LH/FSH και της έκκρισης DHEA-S από τα επινεφρίδια. Χαρακτηριστικά, σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη παρατηρείται επαναφορά του καταμήνιου ωοθηκικού κύκλου λόγω μείωσης των επιπέδων ανδρογόνων που αναστρέφουν την υπερπρολακτιναιμία.

2.2.3.13 Επινεφριδιακές διαταραχές

Η συνεισφορά των επινεφριδίων σε ανδρογόνα είναι ενισχυμένη στις μισές περίπου περιπτώσεις ασθενών με PCOS. Η πιθανότερη εκδοχή για την πρόκληση της επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας είναι η ενζυματική διαταραχή της στεροειδογένεσης (δεδομένου τόσο οι ωοθήκες όσο και τα επινεφρίδια έχουν κοινό το αρχικό τμήμα της βιοσύνθεσης στεροειδών). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται η άποψη της πιθανής συμβολής της κορτιζόλης στην παθογένεια του PCOS. Συγκεκριμένα, ο αυξημένος περιφερικός μεταβολισμός της κορτιζόλης είτε λόγω αυξημένης αδρανοποίησής της (μέσω αυξημένης δραστηριότητας της 5α-αναγωνάσης) είτε μέσω μειωμένης μετατροπής της από την κορτιζόνη (μέσω διαταραχής της 11βHSD) οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης της ACTH (μέσω ελάττωσης του αρνητικού feedback) προκειμένου να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα της κορτιζόλης εις βάρος των επινεφριδιακών ανδρογόνων (Stewart PM et al 1990, Chin D et al 2000, Robin A et al 1994). Τα αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων επιδεινώνουν την υπεροιστρογοναιμία και κατά επέκταση την σχέση LH/FSH. Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη σε ορισμένους ασθενείς με PCOS, βελτιώνει τη σχέση LH/FSH και οδηγεί σε επαναφορά της ωορρηξίας. Οι επινεφριδιακές διαταραχές ωστόσο, αποτελούν δευτερογενείς παράγοντες στο ορμονικό περιβάλλον του συνδρόμου και οι ωοθήκες παραμένουν ο κύριος παράγοντας πρόκλησης υπερανδρογοναιμίας.

2.2.4 Θεραπεία του PCOS

Οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Δεν έχει διερευνηθεί στο παρελθόν εάν αυτή η επίδραση είναι δοσοεξαρτώμενη. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν ασθενείς στις οποίες εφαρμόστηκε ταυτόχρονα θεραπεία με άλλα υπολιπιδαιμικά μέσα. Η μελέτη συμπεριελάμβανε 23 γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και με υπερχοληστερολαιμία. Χορηγήθηκε σε αυτές, ανεπιτυχώς, για τουλάχιστον 6 μήνες ατορβαστατίνη (20 mg ημερησίως). Αυτοί οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία είτε με μία αυξημένη δόση ατορβαστατίνης (40 mg ημερησίως, n = 11) ή ατορβαστατίνη (20 mg ημερησίως) συν εζετιμίμπη (10 mg ημερησίως) (n = 12). Αν και οι δύο θεραπείες πέτυχαν μειωμένα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα, μόνο υψηλή δόση ατορβαστατίνης πέτυχε μειωμένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, ελεύθερης τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης ορού. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν δείχνουν ότι η ατορβαστατίνη μειώνει τα επίπεδα ανδρογόνων ορού σε έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο και ότι η χορήγηση της σε μια υψηλότερη δόση συνδέεται με μια πιο έντονη επίδραση επί των ανδρογόνων στον ορό από τη συνδυαστική θεραπεία με χαμηλή δόση ατορβαστατίνης και εζεπιμίμπη. (Krysiak R1 & Okopien B 2015).

Γενικά, η θεραπεία του συνδρόμου κατευθύνεται προς τη διακοπή του αυτόδιαιωνιζόμενου κύκλου. Μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους όπως μείωση της έκκρισης των ωοθηκικών ανδρογόνων (με σφηνοειδή εκτομή ή με τη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων), μείωση της περιφερικής σύνθεσης των οιστρογόνων (με τη μείωση του σωματικού βάρους) ή επαγωγή της έκκρισης της FSH [χορήγηση κλομιφαίνης, ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG) ή GNRH με φορητή αντλία έγχυσης ή κεκαθαρμένης FSH – ουροφολλιτροπίνης]. Η προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους είναι απαραίτητη για όλες τις ασθενείς και ιδιαίτερα τις παχύσαρκες και αυτές με προβλήματα υπογονιμότητας (Saleh AM & Khalil H 2004, Al-Azemi M et al 2004). Βελτίωση του σωματικού βάρους κατά λίγα μόνο γραμμάρια μπορεί να μειώσει τον μεταβολικό κίνδυνο, να ομαλοποιήσει τον κύκλο και να βελτιώσει τα συμπτώματα που προκύπτουν από την υπερανδρογοναιμία (Kiddy DS et al 1992, Crosignani PG et al 2003). 5-10% απώλεια βάρους επαρκεί για την επαναφορά της γονιμότητας στο 55-100% των περιπτώσεων εντός 6 μηνών (Homburg R 2004). Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τα κλινικά ευρήματα και τις ανάγκες της ασθενούς.

Αν η γυναίκα δεν είναι παχύσαρκη και δεν επιθυμεί εγκυμοσύνη, μπορεί να προκληθεί περιοδική έμμηνος ρύση με τη χορήγηση οξικής μεδρόξυπρογεστερόνης για 10 ημέρες μηνιαίως. Η θεραπεία αυτή αποτρέπει την ανάπτυξη υπερπλασίας του ενδομητρίου.

Αν η γυναίκα εμφανίζει υπερτρίχωση και δεν επιθυμεί εγκυμοσύνη, η παραγωγή ανδρογόνων από την ωοθήκη μπορεί να κατασταλεί με χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων που περιέχουν συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η χορήγηση αυτών των δισκίων έχει επίσης ένδειξη και σε παρατεταμένη ή μεγάλου βαθμού εμμηνορρυσία.

Εάν η γυναίκα επιθυμεί εγκυμοσύνη πρέπει να γίνει επαγωγή της ωοθυλακιορρηξίας. Τα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των ινσουλινοευαισθητοποιητών, όπως είναι η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες, βελτιώνουν τη γονιμότητα των γυναικών με PCOS . Θα πρέπει να επισημανθεί ότι αν και η αγωγή με μετφορμίνη χαίρει αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα ως επίσημη αγωγή στο PCOS (Muth S et al 2004).

Η κλομιφαίνη επάγει την ωοθυλακιορρηξία στα ¾ των περιπτώσεων (Tan SL et al 1996, Li TC et al 1998). Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένα από τα παράγωγα του τριφαινυλεθυλενίου, μαζί με την ταμοξιφαίνη, την χλωροτριανισένη, την ναφοξιδίνη. Επικράτησε όμως η χρησιμοποίηση της κιτρικής κλομιφαίνης, πιθανώς λόγω της μικρότερης αντιοιστρογονκής της δράσεως. Το κλειδί του μηχανισμού δράσεως είναι η ομοιότητα της αρχιτεκτονικής τους με τα οιστρογόνα, παρά το ότι δεν είναι στεροειδή. Ο ακριβής μηχανισμός δράσεως του φαρμάκου δεν είναι απόλυτα γνωστός, φαίνεται όμως ότι η κλομιφαίνη διαφοροποιεί τη δράση του υποθαλάμου επηρεάζοντας τη συγκέντρωση των ενδοκυτταρικών υποδοχέων των οιστρογόνων. Μια λογική θεωρία, για το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου είναι η εξής: η κλομιφαίνη καταλαμβάνει έναν αριθμό οιστρογονικών υποδοχέων του υποθαλάμου, ενώ οι υπόλοιποι είναι κατειλημμένοι από φυσιολογικά οιστρογόνα. Έτσι ο υποθάλαμος δέχεται ασαφή μηνύματα και δεν μπορεί να διακρίνει τα αληθινά επίπεδα των οιστρογόνων που κυκλοφορούν στο αίμα. Στην κατάσταση αυτή, ο νευροενδοκρινικός άξονας ανταποκρίνεται με έκκριση γοναδοτροπινών. Έτσι, κατά την διάρκεια της λήψεως κλομιφαίνης, τα επίπεδα της FSH και LH αυξάνονται. Η FSH που εκκρίνεται, θα προκαλέσει την ώθηση των ωοθυλακίων σε περαιτέρω ωρίμανση. Θα γίνει η επιλογή ενός ή περισσοτέρων κυρίαρχων ωοθυλακίων και τα ωριμάζοντα «φυσιολογικά» πλέον ωοθυλάκια, θα παράγουν τα οιστρογόνα που θα ασκήσουν τη δράση τους στην υπόφυση και στον υποθάλαμο, για να γίνει η μεσοκυκλική αύξηση των γοναδοτροπίνων FSH και LH, που θα προκαλέσει την ωοθυλακιορρηξία. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στο ότι η κλομιφαίνη καταλαμβάνει μόνο ένα ποσοστό των υποδοχέων των οιστρογόνων, οι υπόλοιποι υποδοχείς καταλαμβάνονται από φυσιολογικά οιστρογόνα και αυτό είναι προϋπόθεση για να δράσει ωοθυλακιορρηκτικά η κλομιφαίνη.

Εναλλακτικά, η επαγωγή της ωοθυλακιορηξίας μπορεί να γίνει με hMG, ουροφολλιτροπίνη ή γοναδορελίνη. Η χορήγηση αναλόγων GNRH πριν τη χρήση hMG, ουροφολλιτροπίνης ή γοναδορελίνης μπορεί να βελτιώσει τον ρυθμό ωορρηξίας και να επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες με PCOS βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ωοθηκικής υπερδιέγερσης μετά από θεραπεία με γοναδοτροπίνες και εμφανίζουν επίσης αυξημένα ποσοστά αποβολών. Μια εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η αφαίρεση ωοθηκικού ιστού (drilling) με laser ή καυτηρίαση κατά τη διάρκεια λαπαροσκόπησης όταν δεν είναι αποτελεσματική η ορμονική θεραπεία. Ωστόσο η επέμβαση αυτή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ωοθηκικών συμφύσεων (Farquhar Cet al 2005). Από μισό αιώνα είναι γνωστό ότι η σφηνοειδής εκομή των ωοθηκών, σε ασθενείς με PCO, συχνά ακολουθείται από ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Τα αποτελέσματα όμως ποικίλουν. Ο μηχανισμός με τον οποίο η σφηνοειδής εκομή προκαλεί την έναρξη της ωοθυλακιορρηξίας και κανονικό κύκλο δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Έχει υποτεθεί ότι τρείς παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ωοθυλακιορρηξίας μετά την σφηνοειδή εκομή των ωοθηκών. 1. Αύξηση της αιματώσεως της ωοθήκης, συνέπεια της διαδικασίας επουλώσεως, που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της προσαγόμενης FSH στα ωοθυλάκια 2. Τοπική ελάττωση των ανδρογόνων, που προκαλεί μείωση της ανασταλτικής τους δράσεως στην ωρίμανση του ωοθυλακίου και 3. Ελάττωση της ινχιμπίνης των ωοθηκών, που επιτρέπει την έκκριση αυξημένης FSH, που έχει σαν συνέπεια την επάνοδο στο φυσιολογικό της σχέσεως LH/FSH που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων.

Το καταλληλότερο μοντέλο για την μελέτη της υπερανδρογοναιμίας στον άνθρωπο είναι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Εκτός από την υπερανδρογοναιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ανωοθυλακιορρηξίας. Αυτό μπορεί να συμβαίνει είτε άμεσα, με ενίσχυση της ανασταλτικής δράσης της LH, είτε και έμμεσα, λόγω της επίτασης της υπερανδρογοναιμίας που η υπερινσουλιναιμία επάγει.

Αίτιο της ανωοθυλακιορρηξίας στο PCOS μπορεί να θεωρηθεί η υποκινούμενη από τα ανδρογόνα αύξηση του αριθμού των στρατευμένων ωοθυλακίων, τα οποία ανταποκρινόμενα στην LH και στην FSH απαντούν με την απέκκριση περισσότερης οιστραδιόλης (και ανασταλτίνης επίσης) από τα παρόμοια σε μέγεθος ωοθυλάκια των φυσιολογικών ωοθηκών (Διαμάντη-Κανδαράκη Ε, Αλεξανδράκη Κ, Οικονόμου Φ, 2004). Πράγματι, γυναίκες μεγαλύτερης ηλικία με PCOS εμφανίζουν βελτίωση της κύκλου της εμμηνορρυσίας τους.

Στις ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με PCOS, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ευαισθητοποιούν τα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας στην πρόωρη διακοπή των μιτώσεων, που η LH επιφέρει στα κύτταρα αυτά (διακοπή που φυσιολογικά θα συνέβαινε μετά από την αιχμή της LH). Η LH, ευρισκόμενη σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από αυτά που θα αντιστοιχούσαν στο στάδιο ωρίμανσης του ωοθυλακίου, αποδεικνύεται ενδεχόμενα καταστροφική για την περαιτέρω φυσιολογική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και την ωοθυλακιορρηξία. Η πρώιμη έκθεση των κυττάρων της κοκκώδους στοιβάδας στην δράση της LH αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους και διακόπτει την ανάπτυξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου (Willis DS et al 1998).

Πάντως, τα υψηλά επίπεδα της LH θεωρούνται μάλλον αποτέλεσμα της ωοθηκικής δυσλειτουργίας, παρά η αιτία της ωοθηκικής στεροειδογενετικής διαταραχής. Πράγματι, σε αντίθετη περίπτωση, οι κυκλικές μεταβολές της διακύμανσης των ωοθηκικών στεροειδών θα έπρεπε να προκαλέσουν αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση της έκκρισης της LH, κάτι που στις γυναίκες με PCOS δεν συμβαίνει (Willis DS et al 1998).

Τα υψηλά επίπεδα της ινσουλίνης ενοχοποιούνται για την άμεση διέγερση της ωοθηκικής στεροειδογένεσης. Η ινσουλίνη προκαλεί την άμεση παραγωγή ανδρογόνων στην ωοθήκη μέσω της δράσης στην 17α- υδροξυλάση και στο κυτόχρωμα P450, όπως και την μείωση των επιπέδων της SHBG (και άρα την αύξηση του επιπέδου των ελεύθερων ανδρογόνων στον ορό). Ταυτόχρονα, οδηγεί στην άμεση διέγερση της έκκρισης της LH ή και στην αύξηση της απάντησης των κυττάρων της υπόφυσης στην έκλυση της GnRH, όπως και στην προς τα πάνω ρύθμιση (upregulation) του υποδοχέα του παρόμοιου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) και την ενίσχυση δράσης του IGF-1, του IGF-2 και της ινσουλίνης στην ωοθήκη. Η IGF-1 αυξάνεται λόγω της μειωμένης παραγωγής της δεσμευτικής πρωτεΐνης 1 της IGF-1 (IGFBP-1) στο ήπαρ και την ωοθήκη (Poretski I et al 1999, DunaifA 1997).

Η άποψη ότι η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερανδρογοναιμία στηρίζεται και από τα φαρμακευτικά δεδομένα που δείχνουν ότι η θεραπεία με αντιανδρογόνα δεν βελτίωσε την αντίσταση την ινσουλίνη, ενώ η ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης με παράγοντες που ευαισθητοποιούν τους περιφερικούς ιστούς στη δράση της ή που αναστέλλουν την έκκρισή της, οδηγούν σε υποχώρηση της υπερανδρογοναιμίας.

2.3 Περιφερικός ιστός

Τα κύρια ανδρογόνα που παράγονται από τις ανθρώπινες ωοθήκες είναι η ανδροστενεδιόνη και η τεστοστερόνη. Δύο περιφερικά όργανα, το ήπαρ (συκώτι) και το δέρμα, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβολική κάθαρση αυτών των ανδρογόνων. Έτσι τα περισσότερα από τα ανδρογόνα στις φυσιολογικές γυναίκες υποβαθμίζονται σε ανενεργούς μεταβολίτες στο ήπαρ (Kutenn et al 1977). Ενίοτε, στην υπερανδρογονική διαιώνιση, αξιοσημείωτες ποσότητες τεστοστερόνης και ανδροστενεδιόνης μεταβολίζονται από το δέρμα στο πολύ πιο ισχυρό ανδρογόνο 5-DHT (5-διυδροτεστοστερόνη). Τα αυξημένα δερματικά επίπεδα της 5- DHT αυξάνουν την έκφραση της 5α-αναγωγάσης στο δέρμα (Mowszowics et al 1983). Με τη σειρά τους, τα 5α μειωμένα ανδρογόνα διεγείρουν περαιτέρω την έκφραση της 5α αναγωγάσης και μπορούν επίσης να ανεβάσουν την συγκέντρωση των 5- DHT υποδοχέων (αισθητήριο νεύρο) (Kaufman et al 1981). Αυτή η θετική ανταπόκριση φαίνεται να είναι ένας παράγοντας στη διατήρηση της υπερανδρογονικής διαδικασίας (Barbieri et al 1988). Συμπληρωματικά η υπερανδρογοναιμία ωοθηκών καταστέλλει την ηπατική παραγωγή της SHBG. Αυτό μειώνει την ποσότητα της SHBG, που οδηγεί σε μία αύξηση στη συγκέντρωση της αδέσμευτης, βιολογικά ενεργής τεστοστερόνης (Rosenfield et al 1984). Ένα άλλο μη φυσιολογικό φαινόμενο το οποίο έχει επιδειχθεί στις υπερανδρογονικές γυναίκες είναι η αυξημένη αρωματοποίηση της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη (Forney et al 1981). Διαθέσιμα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η παραγωγή οιστρόνης ανεβαίνει σε αναλογία με τη μάζα λιπώδους ιστού. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων μπορεί να είναι υπεύθυνα για τις ανωμαλίες της έκκρισης γοναδοτροπίνης.

2.4 Υπερθήκωση της ωοθήκης

Η υπερθήκωση είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία η ωοθήκη περιέχει νησίδες υπερπλαστικών ωχρινοποιημένων κυττάρων θήκης διάσπαρτες μέσα στο στρώμα, που παράγουν αυξημένα ποσά τεστοστερόνης. Η έκταση αυτή της διασποράς μπορεί να είναι από μικρή έως μεγάλη. Η υπερθήκωση προκαλεί σοβαρού βαθμού υπερανδρογοναιμία και σε αντίθεση με το PCOS η διαταραχή αφορά αποκλειστικά την ωοθήκη (Καλτσάς Θ 2010).

Σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας η υπερθήκωση μπορεί να εκδηλώνεται με σοβαρές εκδηλώσεις αρρενοποίησης, παχυσαρκίας και υπέρτασης. Η υπερτρίχωση στην υπερθήκωση μπορεί να φτάσει σε μεγάλο βαθμό. Βέβαια δεν εμφανίζεται ούτε εξελίσσεται απότομα, αλλά βαθμιαία, γεγονός που τη διαχωρίζει από τους αρρενοποιητικούς όγκους. Χαρακτηριστική διαφορά από το PCOS είναι ότι η υπερτρίχωση εμφανίζεται σε ώριμες γυναίκες, ακόμα και μετά την εμμηνόπαυση, ενώ η αρρενοποίηση σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να φτάσει μέχρι υπερτροφία της κλειτορίδας, αραίωση των τριχών της κεφαλής και υποχώρηση των τριχών στους κροτάφους. Υπερινσουλιναιμία και έλλειψη ανοχής στη γλυκόζη παρουσιάζονται σε ποσοστό μέχρι και 90% των ασθενών με υπερθήκωση και πιθανόν να έχουν ρόλο στην αιτιολογία της ωχρινοποίησης του στρώματος και του υπερανδρογονισμού (Nagamani M et al 1986).

Τα επίπεδα των ωοθηκικών ανδρογόνων, περιλαμβανόμενης της τεστοστερόνης, της διυδροτεστοστερόνης και της ανδροστενεδιόνης αυξάνονται συνήθως στα επίπεδα που παρατηρούνται στους άνδρες. Το κυρίαρχο οιστρογόνο είναι η οιστρόνη, η οποία προέρχεται από την αρωματοποίηση που συντελείται στην περιφέρεια. Ο λόγος E_1/E_2 είναι αυξημένος. Σε αντίθεση με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τα επίπεδα γοναδοτροπινών είναι φυσιολογικά (Judd HL et al 1973).

Οι ασθενείς με υπερθήκωση παρουσιάζουν γενικά αντίσταση και η υπερανδρογοναιμία τους είναι ανθεκτική στη μικροχρόνι καταστολή των ωοθηκών με τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων. Η θεραπεία είναι δύσκολή και ίσως η σφηνοειδής εκτομή να καταστεί απαραίτητη. Η χορήγηση όμως GnRH αγωνιστών έχει πετύχει δραματική ελάττωση της υπερανδρογοναιμίας και σε μια περίπτωση μάλιστα και επίτευξη ωορρηξίας μετά από χορήγηση και ανθρώπινων μετεμμηνοπαυσιακών γοναδοτροφινών. (Καλτσάς Θ 2010).

2.5 Υπερπλασία των κυττάρων πύλης της ωοθήκης

Είναι μια σπάνια καλοήθης κατάσταση η οποία εμφανίζεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα κύτταρα της πύλης είναι μορφολογικά παρόμοια με τα κύτταρα Leydig των όρχεων. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα είναι αυξημένη με αποτέλεσμα την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας. Η διάγνωση είναι δύσκολη και απαιτείται ιστολογική εξέταση για να τεθεί οριστική διάγνωση (Καλτσάς Θ 2010) .

2.6 Αρρενοποιητικοί όγκοι ωοθηκών

Οι όγκοι της ωοθήκης που έχουν την ικανότητα να συνθέτουν στεροειδείς ορμόνες είναι σπάνιοι (<5% των ωοθηκικών όγκων). Αποτελούνται από κύτταρα Sertoli-Leydig, κύτταρα εκ λιποειδικών κυττάρων, κύτταρα της πύλης ή κύτταρα κοκκιώδους στιβάδας-στρώματος (Bulun S, Adashi E. 2003, O’driscoll J et al 19947, Waggoner W 1999).
Οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν ταχεία εγκατάσταση και επιδείνωση των κλινικών εκδηλώσεων της λειτουργικής υπερανδρογοναιμίας. Παρά την ένταση των αρρενοποιητικών εκδηλώσεων, στα αρχικά στάδια της νόσου οι όγκοι έχουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με αυτές του PCOS. Οι όγκοι της ωοθήκης μπορεί να εκκρίνουν και άλλες ορμόνες εκτός από ανδρογόνα, όπως οιστρογόνα, χοριακή γοναδοτροφίνη, σεροτονίνη και θυροξίνη (Καλτσάς Θ 2010).

2.6.1 Όγκοι Sertoli-Leydig

Οι όγκοι Sertoli ανήκουν στα αρρενοβλαστώματα και αποτελούν <0,2–0,5% των ωοθηκικών όγκων (Fleckenstein G 2001, Dsala P & Creasman W 1997). Οι όγκοι Sertoli εμφανίζονται κυρίως σε νεαρές ηλικίες (75% <30 ετών και μόνο 10% >50, μέση ηλικία εμφάνισης τα 25 έτη) και είναι σχεδόν πάντα (98,5%) μονήρεις (Young R & Scully R 1985). Πρόκειται για ευμεγέθεις όγκους, οι οποίοι κατά τη διάγνωση μπορεί είναι ήδη κλινικώς ψηλαφητοί στην πύελο. Το μέγεθος των καλοηθών όγκων φθάνει τα 5 cm, ενώ οι αδιαφοροποίητοι μπορεί να ξεπεράσουν τα 10–15 cm (Yeh T, Zaloudek C, Kurman R 2002). Ενδοκρινολογικές διαταραχές παρατηρούνται στα 2/3 των ασθενών με όγκο Sertoli: στο 1/3 των ασθενών παρατηρούνται διαταραχές της έμμηνης ρύσης (ολιγομηνόρροια- αμηνόρροια) και αρρενοποίηση. Η δευτεροπαθής αμηνόρροια μπορεί μερικές φορές να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα και ως εκ τούτου συνιστάται η μέτρηση ανδρογόνων σε κάθε ασθενή με δευτεροπαθή αμηνόρροια (Fleckenstein G et al 2001).

Έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις υπερπαραγωγής άλλων ορμονών, όπως ρενίνης και αλδοστερόνης (Kortez A et al 1986). Η τεστοστερόνη παράγεται είτε άμεσα από τα κύτταρα του όγκου, είτε έμμεσα από τη μετατροπή της παραγόμενης ανδροστενδιόνης (Bulun S& Adashi E 2003). Υψηλές συγκεντρώσεις ισχυρών ανδρογόνων, όπως T ή DHT, ανευρίσκονται στις περισσότερες αρρενοποιημένες ασθενείς. Οι πρώτες αναφορές περιείχαν μετρήσεις μόνο της έκκρισης των 17 κετοστεροειδών και ανέφεραν ότι περίπου το 50% των ασθενών είχαν υψηλά επίπεδα, τα οποία ομαλοποιούνταν μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Σε νεότερες μελέτες αναφέρεται ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα T (από 120-720 ng/dl), μερικές μάλιστα και Δ4α (από 609-727 ng/dl), το σύνολο όμως των ασθενών είχαν αυξημένες τιμές 17-κετοστεροειδών στα ούρα (Καλτσάς Θ 2010**).** Η διαφορική διάγνωση των όγκων Sertoli αφορά τόσο σε καρκίνους των ωοθηκών όσο και σε εξω-ωοθηκικούς όγκους. Κυριότερος όγκος που πρέπει να αποκλειστεί είναι το ενδομητροειδές καρκίνωμα της ωοθήκης, που είναι αρκετά συχνός όγκος και έχει μορφολογία ανάλογη με αυτή ενός όγκου Sertoli. Άλλοι όγκοι που πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν είναι το καρκινοειδές, πρωτοπαθείς εξαρτηματικοί όγκοι από τους πόρους του Wolff, όγκοι από στεροειδοπαραγωγά κύτταρα, το struma ovarii, το δυσγερμίνωμα και μεταστατικοί προς την ωοθήκη όγκοι (όπως οι όγκοι Krukenberg) **(**Oliva E et al 2005).

2.6.2 Θηκώματα

Σε μια μελέτη των Zhang et al, μόνο το 11% βρέθηκε να παρουσιάζει παραγωγή ανδρογόνων, ακόμη και σε παρουσία κυττάρων του τύπου των στεροειδοπαραγωγών (ωχρινοποιημένα θηκώματα) (Zhang Jet al 1982).

Οι όγκοι σπανίως είναι κακοήθεις και σπάνια αμφοτερόπλευροι, ενώ η απλή ωοθηκεκτομή αποτελεί επαρκή θεραπεία.

2.6.3 Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι

Αποτελούν το 1-2% όλων των όγκων των ωοθηκών και εμφανίζονται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συνήθως σχετίζονται με παραγωγή οιστρογόνων, είναι οι πιο συχνοί λειτουργικοί όγκοι στα παιδιά και οδηγούν σε ομόφυλη πρώιμη ήβη. Μια πλήρης διακοιλιακή υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή είναι η αντιμετώπιση εκλογής. Η δεκαετής επιβίωση ποικίλλει από 60-90%, ανάλογα με το στάδιο, το μέγεθος του όγκου και τον βαθμό ιστολογικής ατυπίας (Young RH & Scully RE 1994).

Επίσης, όσον αφορά τους όγκους των γεννητικών ταινιών με δακτυλοειδείς σωληνίσκους (Sex cord tumors with annular tubules, SCTAT), τα μορφολογικά του χαρακτηριστικά κυμαίνονται μεταξύ αυτών των κοκκιοκυτταρικών όγκων και των όγκων των κυττάρων Sertoli. (Young RH & Scully RE 1994).

2.7 Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

Οι επινεφριδιακές αιτίες υπερανδρογοναιμίας περιλαμβάνουν την συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων (Congenital Adrenal Hyperplasia) που προκαλείται από την απουσία ή την ανεπάρκεια έκφρασης ενός από τα ένζυμα αφυδρογονάσης των 3β-υδροξυστεροειδών και τις ισομεράσες, 21-υδροξυλάση ή 11β-υδροξυλάση. Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων κληρονομείται ως αυτοσωματική υποχωρητική διαταραχή. Η αδυναμία σύνθεσης του πλήρους λειτουργικού ενζύμου επιφέρει τα παρακάτω αποτελέσματα:

-Σχετική ελάττωση της παραγωγής κορτιζόλης

-Υπερπλασία της δικτυωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων

-Αντισταθμιστική αύξηση των επιπέδων της ACTH ενζύμου στο αίμα

Τα συμπτώματα υπερανδρογονισμού στην επινεφρειδιακή ανεπάρκεια των ενηλίκων είναι ήπια και τυπικά εμφανίζονται κατά την εφηβεία. Υπάρχουν τρείς φαινοτυπικές παραλλαγές:

1) Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (39%)
2) Δασυτριχισμός μόνο χωρίς αμηνόρροια (39%)
3) Κρυψιγενείς (22%) (υπερανδρογονισμός χωρίς συμπτώματα της νόσου) **(**Azziz R & Zacur HA 1989)

Η ανάγκη ελέγχου των ασθενών με δασυτριχισμό για επινεφριδιακή υπερπλασία των ενηλίκων εξαρτάται από τα εθνοφυλετικά χαρακτηριστικά της κάθε ασθενούς. Σε μεγάλη συχνότητα εμφανίζεται σε ορισμένες εθνικές ομάδες: στους Εβραίους Εσκενάζυ (1:27), στους Ισπανόφωνους (1:53), στους Γιουγκοσλάβους (1:63), στους Ιταλούς (1:50) και στους Εσκιμώους Yupik (1:40)(New MI et al 1983) α) έλλειψη 21-υδροξυλάσης

Η έλλειψη του ενζύμου αυτού είναι η πιο συχνή αιτία συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων (95% των περιπτώσεων) και οφείλεται στην μετάλλαξη γονιδίου (CYP21, 6p21.3) (Trakakis E et al 2010). Η 21-υδροξυλάση καταλύει τη μετατροπή της 17-OH προγεστερόνης σε 11-δεοξυκορτιζόλη και την προγεστερόνη σε δεοξυκορτιζόνη που αποτελούν πρόδρομα στεροειδή της κορτιζόλης και της αλδοστερόνης αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης αδυνατούν να συνθέσουν επαρκώς τη κορτιζόλη. Ως αποτέλεσμα, ο φλοιός των επινεφριδίων διεγείρεται απ' την ACTH και υπερπαράγει τις προ του ενζυμικού ελλείματος πρόδρομες μορφές κορτικοειδών, ορισμένες από τις οποίες έχουν αρρενοποιητική δράση και μπορεί να προκαλέσουν αμφίβολα γεννητικά όργανα στα νεογέννητα θήλεα και ταχεία αύξηση μετά τη γέννηση και στα δύο φύλα. Ενδεχόμενη συνύπαρξη ανεπάρκειας της αλδοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια άλατος, η οποία, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και σωστά, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

β) ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης

Η 11β-υδροξυλάση είναι το ένζυμο εκείνο που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζόλης (ένωση S) σε κορτιζόλη καθώς και της δεοξυκορτικοστερόνης σε κορτικοστερόνη. Η αδυναμία σύνθεσης του πλήρως λειτουργικού ενζύμου της 11β-υδροξυλάσης προκαλεί ελάττωση της παραγωγής κορτιζόλης, αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ACTH και αυξημένη παραγωγή της 11-δεοξυκορτιζόλης, της 11-δεοξυκορτικοστερόνης, της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και της ανδροστενεδιόνης. Η διάγνωση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας λόγω ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης γίνεται όταν τα επίπεδα της 11-δεοξυκορτιζόλης είναι μεγαλύτερα των 25ng/ml 60 λεπτά μετά τη διέγερση με χορήγηση πολυπεπτιδίου με τα αμινοξέα 1-24 της ACTH (Miller WL 1994). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζονται είτε με την κλασσική μορφή της νόσου ή με συμπτώματα ήπιας ανεπάρκειας. Σε ήπια ανεπάρκεια, οι ασθενείς παρουσιάζουν μετεφηβική έναρξη εμφάνισης δασυτριχισμού, ακμής και αμηνόρροιας (Azziz R et al 1991).

γ) ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης των 3-β-υδροξυστεροειδών

Το ένζυμο αυτό ανευρίσκεται τόσο στα επινεφρίδια όσο και στις ωοθήκες (σε αντίθεση με τις 21- και 11-υδροξυλάση) και είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των δ-5 στεροειδών στις αντίστοιχες δ-4 ενώσεις. Συγγενής ανεπάρκεια των ενζύμων του συστήματος 3β-αλδευδρογενάση, η οποία αποτελείται από μια αφυδρογονάση και μια ισομεράση, τουλάχιστον περιορίζει τη σύνθεση μεταγενέστερων προϊόντων και δημιουργεί ένα μονοπάτι με αποκορύφωμα την παραγωγή της 17^{α}-υδροξυπρεγνενολόνη (17-OH-Preg), DHEA και DHEA-S. Μόνο μικρά ποσά ισχυρών ανδρογόνων, τεστοστερόνης και ανδροστενεδιόνης, παράγονται. Οι ασθενείς περιγράφονται ότι έχουν συμπτώματα ηπιότερης αρρενοποίησης σε σχέση με γυναίκες με ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης ή 11β-υδροξυλάσης. Οι περισσότεροι εμφάνισαν απώλεια άλατος, το οποίο μαζί με άλλους παράγοντες, αντιπροσώπευαν την υψηλή θνησιμότητα των προσβεβλημένων βρεφών μέσα σε λίγες μέρες μετά τη γέννηση. Μια εκσεσημασμένη αύξηση των επιπέδων τόσο της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS), παρουσία φυσιολογικών ή ήπια αυξημένων επιπέδων τεστοστερόνης ή ανδροστενσδιόνης, μπορεί να είναι ένα σήμα για την έναρξη ενός πρωτοκόλλου εξετάσεων για την ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης των 3-β-υδροξυστεροειδών με την εφαρμογή εξωγενούς διεγέρσεως με ACTH (Rosier A & Leiberman E 1984). Τα επίπεδα των στεροειδών στο αίμα μπορούν συνήθως να θέσουν τη διάγνωση. Τα επίπεδα του στεροειδούς που χρησιμεύει σαν υπόστρωμα του ενζύμου που βρίσκεται σε ανεπάρκεια είναι αυξημένα. Έτσι στην ανεπάρκεια 21α-υδροξυλάσης είναι αυξημένα τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης, στην ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης είναι αυξημένα τα επίπεδα της 11-δεοξυκορτιζόλης και στην ανεπάρκεια της 3β-ΟΗ-στεροειδικής αφυδρογονάσης τα επίπεδα της 17-υδροξυπρεγνενολόνης. Επίσης ο λόγος πρόδρομο στεροειδές/προϊόν είναι αυξημένος σε κάθε ενζυμική ανεπάρκεια. Η δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος είναι αυξημένη στις μορφές των ανεπαρκειών 21α-υδροξυλάσης και 3β-ΟΗ-στεροειδικής αφυδρογονάσης με απώλεια άλατος.

Στα ούρα, είναι αυξημένα τα 17 - κετοστεροει&ή και τα 17-υδροξυστεροειδή. Το τελευταίο αποτελεί και δείκτη της σοβαρότητας της βλάβης. Η ελεύθερη κορτιζόλη των ούρων και οι μεταβολίτες της βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά ή υποφυσιολογικά όρια.

Προγενετική διάγνωση: Η προγεννητική διάγνωση της ανεπάρκειας της 21α - υδροξυλάσης γίνεται το 1° τρίμηνο με βιοψία πλακουντιακών χοριονικών λαχνών ενώ το 2° τρίμηνο με αμνιοπαρακέντηση. Οι τεχνικές αυτές είναι αρκετά διαφωτιστικές σε όλες τις μορφές της ανεπάρκειας αυτής.

Για την έγκαιρη διάγνωση εμβρύων που πάσχουν από Σ.Υ.Ε με απώλεια άλατος χρησιμοποιούνται ορμονικοί προσδιορισμοί. Όμως, είναι δυνατόν, τα επίπεδα των ορμονών να μην είναι επαρκώς αυξημένα σε ορισμένες περιπτώσεις α πλής αρρενοποίησης Σ.Υ.Ε και νά είναι φυσιολογικά στο αμνιακό υγρό εμβρύων με ήπια μορφή Σ.Υ.Ε

Η προγεννητική διάγνωση της ανεπάρκειας της 11β – υδροξυλάσης, γίνεται το 2° τρίμηνο της κύησης με προσδιορισμό των επιπέδων 11 - δεοξυκορτιζόλης στο αμνιακό υγρό.

Θεραπεία : Η θεραπεία γίνεται με χορήγηση δεξαμεθαζόνης στην μητέρα από την τέταρτη εβδομάδα της κύησης έως το τέλος. Η δοσολογία είναι 20μg/Kg/ημέρα. Ταυτόχρονα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του βάρους της εγκύου, καθώς και έλεγχος της γλυκοζουρίας, HbA1c, F, DHEA-S και οιστριόλης (μετά την $15^{η}$ -$20^{η}$ εβδομάδα κύησης). Υπάρχουν βέβαια και ορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας για την μητέρα. Τέτοιες είναι: υπερβολική λήψη βάρους, προσωπείο και σωματικά χαρακτηριστικά υπερκορτιζολισμού, έντονες πορφυρές εκχυμώσεις κυρίως στην κοιλιακή χώρα που μπορεί να καταλήξουν σε ουλές, σακχαρώδης διαβήτης αλλά και υπέρταση, γαστρεντερικές διαταραχές, συγκινησιακή αστάθεια, αύξηση της τριχοφυΐας στο πρόσωπο και οίδημα μαλακών ιστών.

Ως θεραπεία, σε ενήλικες με σοβαρή συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, η δεξαμεθαζόνη φαίνεται ότι καταστέλλει τον υποθαλαμο-υποφυσιαίο άξονα καλύτερα από ότι η οξική κορτιζόνη ή η υδροκορτιζόνη χορηγούμενες σε ίσες δόσεις και ίσως επάγει μικρότερη κατακράτηση υγρών σε σχέση με άλλα γλυκοκορτικοειδή. Η βραδυνή χορήγηση είναι πιο αποτελεσματική με δόση της τάξης των 0,25-0,5 mg (Nichols T & Nugent CA 1965). Σε μερικές ασθενείς είναι επαρκής η χορήγηση της θεραπείας εναλλακτικά κατά την ημέρα με την ίδια δοσολογία και με τα ίδια αποτελέσματα. Η περιοδική αξιολόγηση της κορτιζόλης ορού συνιστάται. Αν τα πρωϊνά επίπεδα κορτιζόλης ορού διατηρούνται ≥ 2μg/dl, τότε είναι πιθανή η εμφάνιση υπερκαταστολής (Boyers SP et al 1982).

2.8 Σύνδρομο CUSHING

Το σύνδρομο Cushing είναι μία ορμονική διαταραχή που οφείλεται σε υψηλά επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα. Το σύνδρομο μπορεί να προκληθεί από λήψη γλυκοκορτικοειδών φαρμάκων ή από όγκους που παράγουν κορτιζόλη, φλοιοτρόπο ορμόνη (ACTH, Adreno Cortico Trophic Hormone) ή την ορμόνη CRH (Corticotropin Realising Hormone) (Kumar V al 2005). Ο όρος νόσος του Cushing αναφέρεται σε μία συγκεκριμένη αιτία του συνδρόμου, που είναι ο όγκος (αδένωμα) της υπόφυσης, ο οποίος παράγει μεγάλες ποσότητες της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και ως τελικό αποτέλεσμα επιφέρεται αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης. Το αδένωμα της υπόφυσης είναι η πιο κοινή αιτία του συνδρόμου, καθώς ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων, με εξαίρεση εκείνες τις περιπτώσεις που οφείλονται σε λήψη γλυκοκορτικοειδών (Schwartz's principles of surgery, F. Brunicardi)

Αίτια: Το σύνδρομο Cushing διακρίνεται σε δύο τύπους: ενδογενές και εξωγενές. Η πιο κοινή αιτία του συνδρόμου Cushing είναι η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών (ιατρογενές σύνδρομο Cushing). Το ιατρογενές σύνδρομο Cushing μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χορήγησης στεροειδών φαρμάκων για την αντιμετώπιση ποικίλων καταστάσεων, όπως το άσθμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών μετά από μεταμόσχευση οργάνου. Επίσης, η χορήγηση συνθετικής ACTH μπορεί, αν και σπάνια χορηγείται, να προκαλέσει το σύνδρομο (Siminoski K et al 1989, Merrin PK & Alexander WD 1990)

Το ενδογενές οφείλεται στην υπερβολική παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και η αρχική αιτία ενδεχομένως να εντοπίζεται στην υπόφυση, τα επινεφρίδια ή να αφορά μη-υποφυσιακούς όγκους.

Στο υποφυσιακό σύνδρομο Cushing, ένα καλοήθες υποφυσιακό αδένωμα εκκρίνει ACTH. Αυτό είναι επίσης γνωστό και ως ασθένεια του Cushing και ευθύνεται για το 70% των ενδογενών (Nieman LK & Ilias I 2005). Πρόκειται για μικροαδενώματα (διαμέτρου <10mm) που μπορεί να φτάνουν μέχρι και ο 1mm. Συμπεριφέρονται σαν να ήταν ανθεκτικά σε κάποιο βαθμό, στην επίδραση παλίνδρομης ρύθμισης της κορτιζόλης.

Στο επινεφριδιακό σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακοί όγκοι ή υπερπλαστικά επινεφρίδια παράγουν μεγάλες ποσότητες κορτιζόλης. Οι καρκίνοι των επινεφριδίων είναι συνήθως πολύ μεγάλοι κατά την στιγμή που το σύνδρομο Cushing εκδηλώνεται. Οι όγκοι είναι μεγαλύτεροι των 6mm και εντοπίζονται εύκολα με την υπολογιστική (CT) ή την μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι καρκίνοι των επινεφριδίων συχνά παράγουν άλλα στεροειδή εκτός της κορτιζόλης.

Τα αδενώματα των επινεφριδίων είναι μικρότερα από τα καρκινώματα και έχουν διάμετρο 3cm. Η μικροοζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων είναι μια πάθηση της παιδικής και εφηβικής ηλικίας και των νεαρών ενηλίκων. Τα εξαρτήματα περιέχουν πολλά μικρά (<3mm) οζίδια, τα οποία έχουν έντονο χρωματισμό και εκκρίνουν αρκετή κορτιζόλη ώστε να καταστείλουν την έκκριση ACTH. (NOVAK'S Γυναικολογία III Jonathan S). Τέλος, όγκοι εκτός του συστήματος υπόφυση-επινεφρίδια μπορούν να παράγουν ACTH, η οποία επηρεάζει τα επινεφρίδια. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται παρανεοπλαστικό σύνδρομο Cushing και παρατηρείται σε ασθένειες όπως ο μικροκυτταρικός καρκίνος των πνευμόνων. Οι έκτοποι όγκοι που παράγουν CRH είναι σπάνιοι και περιλαμβάνουν όγκους όπως τα καρκινοειδή των βρόγχων, το μυελωειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και το μεταστατικό καρκίνωμα του προστάτη (Wagner RF 1990).

Συμπτώματα: Η σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα του συνδρόμου Cushing όπου το λίπος κατανέμεται κυρίως στο λαιμό(βουβάλειος ήβος), στον κορμό και στο πρόσωπο (πανσεληνοειδές προσωπείο), αφήνοντας τα άκρα εμφανώς πιο λεπτά λόγω της απώλειας μυϊκής μάζας. Παράλληλα το δέρμα λεπταίνει και γίνεται εύθραυστο, εμφανίζοντας κοκκινωπές ραβδώσεις. Το σύνδρομο Cushing οδηγεί όμως και σε απώλεια οστού που συνεπάγεται κατάγματα σε σπονδύλους, μακρά οστά και πλευρά ενώ καταστέλλει και το ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα για την εμφάνιση μολύνσεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί υπερκαλιαιμία. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μπορούν να επηρεάσουν και άλλα ενδοκρινικά συστήματα και να προκαλέσουν, για παράδειγμα, αϋπνία, μειωμένη libido και κόπωση. Στις γυναίκες, αύξηση του επιπέδου των ανδρογόνων ενδέχεται να προκαλέσει αμηνόρροια ή ολιγοαμηνόρροια και υπογονιμότητα. Συχνές είναι και οι ψυχικές διαταραχές, όπως οι διάφορες ψυχώσεις, η κατάθλιψη και το άγχος (James W, Berger T, Elston D 2005).

Διάγνωση: Όταν υπάρχει η υποψία του συνδρόμου Cushing, τότε είτε η δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, είτε ο έλεγχος των επιπέδων της κορτιζόλης στα ούρα που συλλέγονται μέσα σε ένα 24ωρο, προσφέρουν την ίδια διαγνωστική αξία **(**Raff H & Findling JW 2003). Όταν χορηγείται δεξαμεθαζόνη και ελέγχεται ένα δείγμα αίματος, υψηλά επίπεδα κορτιζόλης θα ήταν ενδεικτικά της ύπαρξης συνδρόμου του Cushing, καθώς κάτι τέτοιο θα υποδείκνυε έκτοπη πηγή παραγωγής κορτιζόλης ή ACTH, που δεν καταστέλλεται από τη δεξαμεθαζόνη. Μία νέα μέθοδος βασίζεται στη συλλογή δειγμάτων σίελου για πάνω από 24 ώρες και στη μέτρηση των επιπέδων της κορτιζόλης σε αυτό. Στα άτομα με σύνδρομο Cushing τα επίπεδα της σιελικής κορτιζόλης είναι υψηλά τις τελευταίες νυχτερινές ώρες. Επίσης απαραίτητη μπορεί να είναι και η φυσική εξέταση του ασθενούς για τη διαπίστωση ύπαρξης διαταραχών του οπτικού του πεδίου, αν υποψιάζεται από τον γιατρό οργανική βλάβη της υπόφυσης, η οποία ενδεχομένως να πιέζει το οπτικό χίασμα προκαλώντας οπτικές διαταραχές. Όσον αφορά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών στο σύνδρομο Cushing στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται η τυπική εικόνα που παρουσιάζεται στο PCOS.

Θεραπεία: Προκειμένου να αντιμετωπιστεί το σύνδρομο Cushing είναι απαραίτητο να γίνουν ειδικές ορμονικές μετρήσεις και εξειδικευμένες δοκιμασίες για να επιβεβαιωθεί η υπερκορτιζολαιμία και να εντοπιστεί το ακριβές αίτιο που την προκαλεί έτσι ώστε να καθοριστεί το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Οι περισσότερες περιπτώσεις συνδρόμου του Cushing προκαλούνται από λήψη στεροειδών φαρμάκων (ιατρογενές σύνδρομο). Συνεπώς, οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά μειώνοντας τη φαρμακευτική αγωγή που προκαλεί το σύνδρομο. Σε ύπαρξη υποφυσιακού ή επινεφριδιακού αδενώματος, η χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής (Oldfield EH et al 1991, Valimaki M et al 1984). Η χειρουργική αφαίρεση ενός υποφυσιακού αδενώματος καλείται διασφηνοειδική εκτομή.

Τα ποσοστά ίασης μετά από την χειρουργική αφαίρεση των αδενωμάτων των επινεφριδίων προσεγγίζει το 100% (Liddle GW 1960). Η ακτινοβόληση της υπόφυσης είναι μια χρήσιμη μέθοδος στις περιπτώσεις που η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή ή έχει αποτύχει. Μειώνει τα επίπεδα κορτιζόλης στους μισούς από τους ενηλίκους και στα περισσότερα παιδιά με νόσο Cushing. Επειδή αυτή η δράση απαιτεί χρόνο (3 έως 12 μήνες), στο μεσοδιάστημα χορηγούνται φάρμακα που μειώνουν την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, όπως η κετοκοναζόλη και η μετυραπόνη. Η χειρουργική αφαίρεση των επινεφρίδιων (επινεφριδεκτομή) είναι μία λύση ανάγκης που μπορεί να συστηθεί εάν άλλες θεραπείες δεν είναι επιτυχείς. Η επινεφριδεκτομή διακόπτει ριζικά την υπερβολική παραγωγή κορτιζόλης αλλά απαιτεί ο ασθενής δια βίου καθημερινά να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή.

Όσον αφορά το έκτοπο σύνδρομο Cushing η χειρουργική αφαίρεση του όγκου που εκκρίνει ACTH αντιμετωπίζει ριζικά τα συμπτώματα του συνδρόμου. Αυτοί οι όγκοι είναι συνήθως στον πνεύμονα. Όταν η πλήρης χειρουργική αφαίρεση δεν είναι δυνατή, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν την επινεφριδική παραγωγή κορτιζόλης (κετοκοναζόλη ή μετυραπόνη) ή να γίνει επινεφριδεκτομή.

Στο επινεφριδικό σύνδρομο Cushing οι όγκοι αντιμετωπίζονται συνήθως με χειρουργική αφαίρεση του προσβεβλημένου επινεφρίδιου, αφήνοντας το υγιές επινεφρίδιο (για τη διατήρηση της φυσιολογικής έκκρισης κορτιζόλης). Εάν ο όγκος είναι αδένωμα (ένας καλοήθης όγκος), η χειρουργική επέμβαση θεραπεύει πάντα το σύνδρομο Cushing. Εάν ο όγκος είναι καρκίνωμα (ένας κακοήθης όγκος), η χειρουργική επέμβαση πολλές φορές ακολουθείται από ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, και χορήγηση μιτοτάνης (φάρμακο τοξικό για τα κύτταρα που παράγουν κορτιζόλη) προκειμένου να διατηρείται η έκκριση κορτιζόλης χαμηλά. Ο ασθενής δια βίου καθημερινά πρέπει να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή. Όσον αφορά την οζώδη υπερπλασία των επινεφριδίων, απαιτείται συνήθως χειρουργική αφαίρεση και των δύο επινεφριδίων. Στην συνέχεια ο ασθενής δια βίου καθημερινά λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή. Συνολικά, εάν η θεραπεία που εφαρμοστεί εξαλείψει την πηγή υπερβολικής κορτιζόλης, τότε τα περισσότερα από τα συμπτώματα του συνδρόμου Cushing εξαφανίζεται μέσα σε 2 έως 12 μήνες. Η οστεοπόρωση αρχίζει να βελτιώνεται μέσα σε έξι μήνες και συνεχίζει να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια αρκετών ετών. Η υπέρταση και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ο σακχαρώδης διαβήτης μπορούν να εμμείνουν. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται. Με επιτυχή θεραπεία, τα παιδιά με σύνδρομο Cushing, μπορούν να επανακτήσουν ένα μεγάλο μέρος απολεσθέντος οστού καθώς και την δυνατότητα της κατά μήκος αύξησης των οστών τους.

2.9 Ανδρογονοεκκριτικοί όγκοι των επινεφριδίων

Ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) > 8μg/dl είναι τυπικά όγκου των επινεφριδίων. Η ύπαρξη όγκου των επινεφριδίων είναι απίθανη όταν η DHEAS ορού και η απέκκριση με τα ούρα των 17-κετοστεροειδών βρίσκονται στα φυσιολογικά βασικά επίπεδα και τα επίπεδα κορτιζόλης ορού βρίσκονται <3,3 μg/dl μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης (Derkesen J et al 1994). Η υπολογιστική τομογραφία είναι ικανή να αναδείξει όγκους ≥10mm στα επινεφρίδια αλλά δεν μπορεί να κάνει διαχωρισμό μεταξύ συμπαγών όγκων διαφόρων τύπων (Korobkin M. 1989). Ο εκλεκτικός φλεβικός καθετηριασμός επιτρέπει τον άμεσο εντοπισμό του όγκου, εάν και τα τέσσερα αγγεία καθετηριαστούν διαμέσου της μηριαίας φλέβας. Λαμβάνονται δείγματα για ορμονική ανάλυση, με την θετική εντόπιση να ορίζεται ως κλίση συγκέντρωσης τεστοστερόνης 5:1, σε σύγκριση με τιμές λαμβανόμενες από την κάτω κοίλη φλέβα. Όταν η υπολογιστική τομογραφία και ο εκλεκτικός φλεβικός καθετηριασμός αποτύχουν, τότε η μέθοδος ραδιοαπεικόνισης της κοιλίας και της πυέλου μετά από ένεση NP-59 (I-ιωδομέθυλο-νορχοληστερόλη) και μετά από καταστολή των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς μπορεί να διευκολύνει τον εντοπισμό του όγκου (Taylor Let al 1986).

2.10 Αρρενοποιητικά νεοπλάσματα επινεφριδίων

Τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης που θέτουν υποψία όγκου, συνοδευόμενα από φυσιολογικά ή μετρίως αυξημένα επίπεδα θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης, δεν θα πρέπει να αποσπούν την προσοχή από τα επινεφρίδια προς την ωοθήκη. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή τεστοστερόνης μετά από διέγερση με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη ή LH και ελαττωμένη έκκριση τεστοστερόνης μετά από καταστολή της LH. Από τα λιγότερα από εκατό αναφερθέντα περιστατικά γνήσιων αρρενοποιητικών νεοπλασμάτων των επινεφριδίων, το 90% ήταν καλοήθη. Αν και η ηλικία μέγιστης εμφάνισης για τη διάγνωση των αδενωμάτων είναι μεταξύ 20-40 ετών, οι περισσότεροι από τους γνήσιους τεστοστερονοπαραγωγούς όγκους εμφανίζονται σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με μια εξαίρεση, όλες οι περιπτώσεις αδενωμάτων και καρκινωμάτων ήταν μονόπλευροι όγκοι. Το 50% αυτών σε παιδιά ήταν ψηλαφητοί από την κοιλιακή χώρα, σε ενήλικες κανένας από αυτούς δεν εντοπίστηκε κατά την φυσική εξέταση (Pittaway DE et al 1991).

2.11 Φάρμακα που προκαλούν υπερανδρογοναιμία

Η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα υπερανδρογοναιμίας, συμπεριλαμβανομένης της υπερτρίχωσης, της ακμής, σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, τριχόπτωση, διαταραχές της εμμηνορρυσίας, κλειτοριδική υπερτροφία, ή εμβάθυνση της φωνής. Οι βασικοί μηχανισμοί με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανδρογόνων είναι είτε μια αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα ανδρογόνων ή η ενδογενής ανδρογονική δράση του φαρμάκου. Τα φάρμακα που πολύ συχνά ευθύνονται για την ανάπτυξη αρρενοποιητικών αποτελέσματων περιλαμβάνουν αναβολικά στεροειδή, τα προγεστερονοειδή και αντιεπιληπτικά. Επιπλέον, η χρήση ή κατάχρηση των ανδρογόνων όπως η τεστοστερόνη, για τη βελτίωση της αθλητικής απόδοσης ή τη θεραπεία της εμμηνόπαυσης ή σε ανεπάρκεια ανδρογόνων (π.χ. υποσεξουαλικότητα) που σχετίζονται με τα συμπτώματα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του υπερανδρογονισμού.

2.12 Υπερινσουλιναιμία

Υπερτρίχωση, αμηνόρροια και ολιγομηνόρροια απαντώνται πολύ συχνότερα σε γυναίκες που έχουν υπερινσουλιναιμία. Η ύπαρξη ή μη ινσουλινοαντίστασης στις γυναίκες με PCOS, μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η εθνικότητα, η κατανομή του σωματικού λίπους, οι διαιτητικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ο συνδυασμός των οποίων είναι επιβαρυντικός, καθώς και σε μη ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης της ινσουλινοαντίστασης. Η παχυσαρκία και η γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε υπερινσουλιναιμία, υπερανδρογοναιμία ή και τα δύο ταυτόχρονα (Dunaif A 1989).

Η υπερινσουλιναιμία και η υπερανδρογοναιμία συσχετίζονται. Η συνύπαρξη υπερανδρογοναιμίας και υπερινσουλιναιμίας σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρθηκε αρχικά από τον Achard και συνεργάτες, το 1921, και ονομάστηκε ¨Achard-Thiers Syndrom¨ ή εναλλακτικά HAIR-AN Syndrome(Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans). Η αρχική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε επανειλημμένα και έχει δειχθεί από πολλούς ερευνητές. Όμως, υπάρχει διαφωνία στην επιστημονική κοινότητα ως προς το ποια είναι η αιτία και ποιο το αποτέλεσμα. Αρκετές έρευνες επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Το βασικό επιχείρημα των υπέρμαχων αυτής της άποψης είναι ότι η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη συνήθως οδηγούν και σε μείωση των εκδηλώσεων της αυξημένης συγκέντρωσης των ανδρογόνων (Velazquez EM et al 1994, Nesler JE et al 1989, Nestler JE et al 1999, Nestler JEet al 1998, Azziz Ret al 2001). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη ότι η ινσουλίνη υπεισέρχεται στη μοριακή παθογένεια της υπερανδρογοναιμίας από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Είναι γνωστό ότι υψηλό ποσοστό ασθενών με PCOS παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο PCOS γενικά αναφέρεται στην διαταραγμένη δράση της ορμόνης στον μεταφορέα της γλυκόζης και της αναστολής της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα , σε παρουσία φυσιολογικής σύνδεσης της ινσουλίνης. Στην έρευνα των Ciaraldi et al, το 1992, αποδείχθηκε ότι η δεσμευτική δράση και η δράση της κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης ήταν άθικτη στα λιποκύτταρα των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παρότι παρουσίασαν σημαντική μείωση στην ευαισθησία του ερεθίσματος για τη μεταφορά γλυκόζης. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε μια ανωμαλία μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα, η οποία κατά πάσα πιθανότητα σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων λόγω του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Έτσι, η ερευνητική ομάδα πρότεινε ότι η τεστοστερόνη μπορεί να επιφέρει αντίσταση στην ινσουλίνη σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μειώνοντας τον αριθμό και την δραστικότητα των πρωτεϊνών που μεταφέρουν την γλυκόζη, και συγκεκριμένα του μεταφορέα της γλυκόζης τύπου-4 (GLUT-4). Ο GLUT-4 φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης από το μυ και το λίπος (Ciaraldi TP et al 1992). Μια άλλη θεωρία που υπερασπίζεται την άποψη ότι τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων προκαλούν την αντίσταση στην ινσουλίνη, εμπλέκει τη δράση της τεστοστερόνης στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Είναι γνωστό ότι η τεστοστερόνη διευκολύνει τη λιπόλυση, παρέχοντας αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Με την σειρά της η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία στο PCOS, με την περισσή ινσουλίνη να προκαλεί μία υπερβολική επίδραση σε άλλους λιγότερο ευαίσθητους ιστούς στην ινσουλίνη. Οι επιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης, την υπερανάπτυξη των κυττάρων της βασικής στοιβάδας του δέρματος (μελανίζουσα ακάνθωση). Για παράδειγμα, η αυξημένη ινσουλίνη φαίνεται να αυξάνει άμεσα την LH – διεγειρόμενη έκκριση των ανδρογόνων από την ωοθήκη (Barbieri RL et al 1986). Αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης στην πυλαία κυκλοφορία, οδηγούν σε μείωση των επιπέδων της SHBG με αποτέλεσμα την υπερανδρογοναιμία (Nestler JE et al 1991). Η SHBG ρυθμίζει ουσιαστικά την απόδοση της τεστοστερόνης στους ιστούς δεδομένου ότι μόνο το ελεύθερο κλάσμα της ορμόνης αυτής μπορεί να φθάσει στα κύτταρα στόχους και αυτό που είναι συνδεδεμένο με την SHBG. Εδώ και αρκετά χρόνια είναι επίσης γνωστό ότι και η ινσουλίνη λειτουργεί ως σημαντικός ρυθμιστής των επιπέδων της SHBG. Όλες οι μελέτες - η πλειοψηφία αναφέρεται σε ενήλικες - αποδεικνύουν ότι, στους ασθενείς που παρουσιάζουν υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των καταστάσεων αυτών και των επιπέδων πλάσματος της SHBG. Σήμερα, η SHBG θεωρείται ως δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη. Όλες οι αναφορές συγκλίνουν στο ότι η ελάττωση των επιπέδων πλάσματος της SHBG οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι η SHBG παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ του ανθρώπου (Peiris A et al 1993, Bataille Vet al 2005, Ibanez L et al 2000, Plymate S et al 1990).

Το ότι η υπερινσουλιναιμία ευθύνεται για πολλά χαρακτηριστικά του PCOS, ενισχύεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων είναι θετικά σχετιζόμενα με αυτά της υπερινσουλιναιμίας (Burghen GA et al 1980).

Η υπερανδρογοναιμία πιθανόν συμβάλλει στους παθογενετικούς μηχανισμούς των μεταβολικών διαταραχών στο PCOS. Μελέτες σε θήλεα πειραματόζωα έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων κατά την ενδομήτριο ζωή, με τη μετέπειτα εμφάνιση σπλαγχνικής παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων εμποδίζουν την προκαλούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από το σκελετικό μυ, μια κατάσταση που ορίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Pasquali Ret al 1986). Στην παραπάνω θεωρία συνηγορεί η παρατήρηση ότι οι γυναίκες με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, που είναι ο τύπος που απαντάται πιο συχνά με το PCOS, έχουν υψηλότερα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων και εκδηλώνουν εντονότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκρινόμενες με γυναίκες αντίστοιχου βάρους (Krischner MA et al 1990). Επίσης, είναι γνωστό ότι όταν υφίσταται παχυσαρκία κεντρικού τύπου παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs), τα οποία εμποδίζουν την έκκριση ηπατικής ινσουλίνης, καταλήγοντας σε υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη (Pieris An et al 1987).

Επιπλέον, το γεγονός ότι στις έφηβες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρούνται τα συμπτώματα της υπερπαραγωγής ανδρογόνων, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη απουσιάζει από αυτή την ηλικιακή ομάδα, υποδηλώνει ότι υπερπαραγωγή ανδρογόνων προηγείται της υπερινσουλιναιμίας.

Επιπλέον, κορίτσια με πρώιμη εφηβαρχή αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την εφηβεία, η οποία βελτιώνεται μετά από θεραπεία με συνδυασμό ινσουλινο-ευαισθητοποιητή και αντιανδρογόνου. Τα ανδρογόνα δρουν μέσω του ανδρογονικού υποδοχέα, ο οποίος εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα στο λιπώδη ιστό. Τα ανδρογόνα φαίνεται να ασκούν άμεση επίδραση στην ενδοκυττάρια οδό της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό. Η υπεύθυνη μοριακή βλάβη εντοπίσθηκε στη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης C-ζήτα (PKCζ), ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη φωσφορυλίωση της PI3-κινάσης. Τα ανδρογόνα φαίνεται να επιδρούν και στην ινσουλινοευαισθησία των σκελετικών μυών. Πειράματα in vitro σε καλλιέργειες σκελετικών μυοκυττάρων έδειξαν ότι η τεστοστερόνη αυξάνει την φωσφορυλίωση της Akt, του mammalian target of rapamycin (mTOR) και της ribosomal S6-kinase (S6K), με αποτέλεσμα την αύξηση της φωσφορυλίωσης του IRS-1 στη σερίνη. Υπάρχει βέβαια και η αντίθετη άποψη που υποστηρίζει ότι :

α) Η υπερινσουλιναιμία δεν είναι χαρακτηριστικό του υπερανδρογονισμού αλλά συσχετίζεται ιδιαίτερα με το PCOS.

β) Το 20% παχύσαρκων γυναικών με PCOS, παρουσιάζουν δυσανεξία στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι γυναίκες με υπερανδρογονισμό και ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους έχουν φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης και φυσιολογική καμπύλη αντοχής στη γλυκόζη (Seibel MM 1984).

γ) Η θεραπεία με μακράς δράσης ανάλογα GnRH, δεν μεταβάλλει τα επίπεδα ινσουλίνης ή την αντοχή στην ινσουλίνη (Dunaif A et al 1987).

δ) Η ωοθηκεκτομή σε ασθενείς με υπερθήκωση που συνοδεύεται από υπερινσουλιναιμία και υπερανδρογοναιμία δεν μεταβάλλει την αντοχή στην ινσουλίνη, παρά την μείωση των επιπέδων ανδρογόνων (Dunaif A et al 1990).

Η πιο ευαίσθητη μέθοδος για έλεγχο αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς και η πιο εύκολη στην εκτέλεση της είναι η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη από το στόμα (OGTT). Η OGTT ενδέχεται να αποτελεί τη δοκιμασία που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση της ασθενούς. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι η συχνότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη στο PCOS παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Το 1985 προτάθηκε το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης HOMA (Mathews DR et al 1985) και το 2000 το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης QUICKI από τους Katz et al (Katz A et al 2000**)** τα οποία θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εργασία ως έγκυρα διαγνωστικά εργαλεία για την εκτίμηση των ασθενών.

2.13 Παχυσαρκία

Ο λιπώδης ιστός διαθέτει ένζυμα για την παραγωγή και μεταβολισμό και των στεροειδών του φύλου, όπως αρωματάση του κυτοχρώματος P450, 17βHSD (17β υδροξυ-αφυδρογονάση), 3β-HSD, 3α-HSD, 17α-υδροξυλάση, 5α-αναγωγάση. Δεδομένης της λιπώδους μάζας, ο μεταβολισμός των στεροειδών είναι σημαντικός: ως 100% της παραγωγής οιστρογόνων μετεμμηνοπαυσιακά και 50% της παραγωγής τεστοστερόνης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παράγονται στο λίπος. Αν και τα στεροειδή του φύλου που βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία, καθορίζουν την κατανομή του λίπους και το μέγεθος των αποθηκών, φαίνεται πως και η τοπική παραγωγή παίζει ρόλο. Η αρωματάση και η 17βHSD εκφράζονται σε αφθονία στα κύτταρα του στρώματος και τα προ-λιποκύτταρα. Η αρωματάση μετατρέπει την ανδροστενδιόνη σε οιστρόνη και την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. Η 17βHSD μετατρέπει ασθενή ανδρογόνα ή οιστρογόνα στα πιο δραστικά παράγωγά τους: την ανδροστενδιόνη σε τεστοστερόνη και την οιστρόνη σε οιστραδιόλη. Το σπλαχνικό λίπος εκφράζει περισσότερο τη 17βHSD συγκριτικά με το υποδόριο. Στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, συγκριτικά με τον υποδόριο, υπάρχει αυξημένος αριθμός υποδοχέων ανδρογόνων και στα δυο φύλα. Τα ανδρογόνα ελαττώνουν τον αριθμό και το μέγεθος των λιποκυττάρων στις περιφερικές αποθήκες, ελαττώνοντας την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η σχέση μεταξύ των στεροειδών ορμονών του φύλου και του λιπιδιακού μεταβολισμού υποστηρίζεται από την παρουσία των οιστρογονικών υποδοχέων στα λιποκύτταρα (Gray JM et al 1981) και η διαδικασία αποθήκευσης τριγλυκεριδίων είναι κάτω από τον έλεγχο των οιστρογόνων (Rebuffe-Scrive M et al 1985). Η τεστοστερόνη αυξάνει τη συνάθροιση, το μέγεθος μέσω διέγερσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, αλλά και τη λιπόλυση στα κοιλιακά λιποκύτταρα επάγοντας τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς κι επομένως τη δράση των κατεχολαμινών.

Οι γυναίκες με PCOS τείνουν να έχουν δείκτη μάζας σώματος (BMI) πάνω από τα φυσιολογικά όρια (19-25 kg/m 2), δηλαδή να είναι υπέρβαρες, ενώ περίπου το 50% των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι παχύσαρκες, γεγονός που έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη σοβαρότητα της συνεπαγόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη (Lergo RS & Dunaif A 1997). Η απλή παχυσαρκία συνδέεται με μεγαλύτερη συγκέντρωση λίπους στους γλουτούς και τους μηρούς στις γυναίκες, ενώ η κεντρική παχυσαρκία περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση λίπους στον κορμό. Η υπερανδρογοναιμία σχετίζεται με την μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στον κορμό (Evans DJ et al 1983), γι αυτό και οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν μεγάλη συγκέντρωση κοιλιακού λίπους όπως φαίνεται από τον αυξημένο λόγο περιφέρειας μέσης/γλουτών (Evans DJ et al 1983, Talbott E et al 1995). Υπάρχουν έντονα στοιχεία που δείχνουν ότι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου (ανδροειδής παχυσαρκία) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ η μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στους γλουτούς και τους μηρούς (γυναικοειδής παχυσαρκία) δεν είναι (Despres JP et al 2001).

Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και τριχοφυΐα (Balen Ah et al 1995). Γυναίκες με αυξημένη παχυσαρκία, έχουν υψηλότερα ποσοστά παραγωγής ανδρογόνων και αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης ενώ σε γυναίκες με μικρότερη παχυσαρκία υπάρχει αυξημένη ποσότητα οιστρόνης από αρωματοποίηση της ανδροστενεδιόνης (Kirschner MA et al 1990).

Είναι γνωστό ότι η αύξηση του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού σχετίζεται με αρκετές ανωμαλίες της ισορροπίας των στεροειδών φύλου σε εμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην πραγματικότητα, έχει δείξει ότι οι γυναίκες με κεντρική παχυσαρκία έχουν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα ανδρογόνων, ακόμη και απουσία κλινικής διάγνωσης του συνδρόμου. Αυτές οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα της ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης από γυναίκες με φυσιολογικό βάρος και χαμηλότερη ανδροστενεδιόνη και SHBG (Segall-Gutierrez P et al 2012).

Χρονοδιάγραμμα της εμμηναρχής έχει συνδεθεί με την παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι όσο προγενέστερος είναι ο χρόνος εμμηναρχής, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή, ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (Pierce MB & Leon DA 2005, Chunyan H et al 2010, D. Stöckl et al 2011, Fernández-Rhodes L et al 2013, He C et al 2009, Michaud PA et al 2012, Jacobsen BK et al 2006). Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι εμμηναρχή σε ηλικία <12 ετών σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων, ακόμη και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, που υποδηλώνει ότι η υπερανδρογοναιμία μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνοδών νοσημάτων μεταξύ αυτών των γυναικών. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι με κάθε αύξηση 1 έτους σε ηλικία εμηναρχής, η πιθανότητα παχυσαρκίας μειώθηκε κατά 22%. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε αυτή τη μελέτη οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων (Bleil ME et al 2012).

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

3.1 Ακμή, λιπαρότητα δέρματος

Η επίδραση ορμονών στην έκκριση σμήγματος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα βήματα στην εμφάνιση της ακμής. Η ακμή δεν είναι μόνο ένα από τα συχνότερα δερματικά νοσήματα, αλλά και σημαντικό εύρημα στο πλαίσιο πολλών συστηματικών νοσημάτων και συνδρόμων. Η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (CAH = congenital adrenal hyperplasia) και το σύνδρομο σμηγματόρροια-ακμή-δασυτριχισμός-ανδρογενετική αλωπεκία (SAHA syndrome = seborrheaacne-hirsutism-androgenetic alopecia) τονίζουν την σημασία των ανδρογόνων στην ακμή, ενώ το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και το σύνδρομο υπερανδρογοναιμία-αντίσταση στην ινσουλίνη-μελανίζουσα ακάνθωση (HAIR-AN), αποδεικνύουν την στενή σχέση με άλλες ενδοκρινολογικές διαταραχές (Chen W et al 2011). Τα ανδρογόνα αυξάνουν την παραγωγή σμήγματος από τους σμηγματογόνους αδένες και προκαλούν ανώμαλη απόπτωση – απολέπιση των επιθηλιακών στοιχείων του δέρματος. Στη συνέχεια οι φαγέσωρες αποικίζονται με το βακτήριο Propionibacterium acnes, οδηγώντας στο σχηματισμό βλατίδων και φλυκταινών χαρακτηριστικών της κοινής ακμής (Hatch R et al 1981).

Η συχνότητα της ακμής στο PCOS είναι 25-35%, ενώ η συχνότητα του PCOS στους ασθενείς με ακμή υπολογίζεται να είναι 26,9% (Kelekci KH et al 2010). Είναι αναμφισβήτητο ότι ο σμηγματογόνος αδένας βρίσκεται υπό ορμονικό έλεγχο, κυρίως των ανδρογόνων, με άμεση δράση στον μηχανισμό παραγωγής σμήγματος, στην διαδικασία διαφοροποίησης των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων και στην λιπογένεση. Η τριχοσμηγματογόνος μονάδα διαθέτει ένζυμα όπως η 3β-υδροξυστεροειδές διϋδρογόναση, η 17β- HSD και η 5-α-αναγωγάση, που δίνουν την δυνατότητα τοπικής σύνθεσης ανδρογόνων (Degitz K et al 2009). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το ένζυμο 5-α-αναγωγάση, υπό την επιρροή του οποίου η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε μια ισχυρότερη μορφή, την διϋδροτεστοστερόνη (DHT). Υπάρχουν 2 ισοένζυμα της 5-α-αναγωγάσης με διαφορετικά βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά μόνο το ισοένζυμο 1 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κύτταρα που παράγουν σμήγμα. Ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού συνήθως δεν διαφέρουν μεταξύ ανθρώπων με ή χωρίς ακμή, υπάρχουν πλέον ενδείξεις ότι ο «δερματικός υπερανδροστερονισμός» οφείλεται στην in situ υπερπαραγωγή ανδρογόνων, στην αύξηση της μεταβολικής

δραστηριότητας σμηγματογόνου αδένα και στην υπερβολική τοπική αντίδραση των υποδοχέων στα ανδρογόνα (Chen W et al 2006).
Η λιπαρότητα του δέρματος οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή σμήγματος, υλικού πλούσιου σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τριγλυκερίδια και σκουαλένιο.

3.2 Ανδρογενετική αλωπεκία

Η αλωπεκία ανδρικού τύπου είναι η απόπτωση των τριχών της κεφαλής και γίνεται ορατή στην πρόσθια βρεγματική χώρα αρχίζοντας σαν τριγωνική λεπτή πλάκα με οπισθιο-πλάγια επέκταση στη στεφάνη (Πανίδης Δ & Ρούσσος Δ 1992).

Οφείλεται στην επίδραση των ανδρογόνων επί των τριχοθυλακίων σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Κυριότερος εκπρόσωπος των ανδρογόνων είναι η τεστοστερόνη. Στο θύλακα της τρίχας, η τεστοστερόνη με τη δράση του ενζύμου 5α-αναγωγάση (5α-reductase), μετατρέπεται στο ισχυρότατο παράγωγό της, την διυδροτεστοστερόνη (DHT), που είναι υπεύθυνη για την ανδρογενετική αλωπεκία. Προφανώς όσοι έχουν κληρονομήσει την παρουσία του ενζύμου στους θυλάκους της τρίχας (άνδρες ή γυναίκες) θα παρουσιάσουν νωρίτερα ή αργότερα αλωπεκία. Στις γυναίκες η ανδρογενετική αλωπεκία αρχίζει αργότερα και εξελίσσεται βραδύτερα. Αρχικά η εικόνα είναι τύπου διάχυτης αραίωσης στην κορυφή. Ο τύπος I (συμμετρική μετωποκροταφική αραίωση καθώς και ελαφρά απώλεια των τριχών κατά μήκος της πρόσθιας γραμμής) αναπτύσσεται στην ηλικία των 40 ετών, ενώ οι τύποι IV (πλήρης απογύμνωση της βρεγματικής περιοχής) και V (παραμένει μόνο μια περιφερειακή ζώνη τριχώματος) είναι εξαιρετικά σπάνιοι.
Οι Futterweit και συνεργάτες σε μελέτη τους σε 109 γυναίκες με μέτρια έως έντονη αλωπεκία διαπίστωσαν σε ποσοστό 38,5% την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας. Η πιο συχνή αιτία, σε ποσοστό 43% ήταν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι η ανδρογενής αλωπεκία ακόμη και σε απουσία δασυτριχισμού ή διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, μπορεί να οφείλεται στην υπερανδρογοναιμία (Futterweit W et al 1988).

3.3 Δασυτριχισμός

Ονομάζεται η ανάπτυξη τελικών τριχών σε περιοχές του σώματος, παθολογικές για τις γυναίκες που επηρεάζονται από τα ανδρογόνα, όπως το άνω χείλος, οι παρειές, το πηγούνι, η μέση γραμμή του στήθους, οι μαστοί, το υπογάστριο, η ράχη, οι γλουτοί και οι έσω επιφάνεια των μηρών. Πρέπει να τον διακρίνουμε από την υπερτρίχωση, η οποία αναφέρεται σε ανάπτυξη τριχοφυϊας σε ολόκληρο το σώμα λόγω γενετικής βλάβης ή επίδραση φαρμάκων ή ουσιών. Εξ ορισμού, ο δασυτριχισμός αναφέρεται μόνο στη γυναίκα ενώ η υπερτρίχωση μπορεί να εμφανισθεί και στον άνδρα και στη γυναίκα. Ο δασυτριχισμός μεταξύ γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας απαντάται σε συχνότητα 5-25%, με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να ευθύνεται για το 70 – 80% των περιπτώσεων δασυτριχισμού (Azziz R et al 2000, Rittmaster RS 1997). Οι θύλακες της τρίχας διαμορφώνονται περίπου την 9^{η} με 12^{η} εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής και η ανάπτυξη τρίχας μεταξύ 16^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας (Azziz R et al 2000)**.** Μετά τη γέννηση δεν σχηματίζονται νέοι θύλακες, ενώ μετά την ηλικία των 40 ετών αρχίζει προοδευτικά η μείωσή τους.

Ο δασυτριχισμός, συχνά, μπορεί να αποτελεί την εκδήλωση μιας παθολογικής κατάστασης του ενδοκρινικού συστήματος. Το γεγονός ότι τα ανδρογόνα μπορεί να προέρχονται από τα επινεφρίδια, από τις γονάδες ή από τη μετατροπή πρόδρομων στεροειδών στους περιφερικούς ιστούς οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι αιτίες του δασυτριχισμού βρίσκονται σε αυτά τα δύο όργανα. Έτσι, τα αίτια του δασυτριχισμού είναι πολλαπλά και μπορεί να περιλαμβάνουν ωοθηκικά και επινεφριδιακά νεοπλάσματα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το σύνδρομο Cushing, υπερπλασία των επινεφριδίων, σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, γενετική έλλειψη ενζύμου και άλλα (Αδαμόπουλος Δ.Α 1994, Barbieri RL 1995).

Η ανάπτυξη των τριχών γενικά θεωρείται ότι εξαρτάται από τα ανδρογόνα του οργανισμού (τεστοστερόνη), όμως η ευαισθησία των τριχών στα ανδρογόνα δεν είναι η ίδια σε όλες τις περιοχές του σώματος. Οι τρίχες του κεφαλιού, των φρυδιών και οι βλεφαρίδες δεν εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Αντίθετα, οι τρίχες του εφηβαίου (της περιοχής πάνω από τα γεννητικά όργανα), της μασχάλης, της κοιλιάς, του θώρακα, και του προσώπου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα ανδρογόνα. Οι τρίχες των άκρων και της πλάτης εξαρτώνται σε μικρό βαθμό από τα ανδρογόνα. Ο ρόλος των ανδρογόνων είναι πολύ σημαντικός στον καθορισμό τόσο του τύπου όσο και της κατανομής των τριχών. Η τεστοστερόνη υπό την επίδραση του ενζύμου 5^{α} –

ρεδουκτάση μετατρέπεται εντός του θύλακα της τρίχας σε διυδροτεστοστερόνη, έναν μεταβολίτη πολύ πιο δραστικό, ο οποίος μετατρέπει το εφηβικό χνούδι σε τελική τρίχα (Archer JS & Chang RJ 2004). Ο δασυτριχισμός κλινικά μπορεί να ταξινομηθεί ως ήπιος, μέτριος και σοβαρός ανάλογα με τον βαθμό και την έκταση της τριχοφυϊας . Για τον καθορισμό του βαθμού δασυτριχισμού χρησιμοποιείται το σύστημα των Ferryman-Gallway (Ferimann D & Gallway JD 1961**).**

Σε 9 περιοχές του προσώπου και του σώματος, που αναπτύσσεται σεξουαλικού ή αντρικού τύπου τρίχωμα (γένια, μουστάκι, ρουθούνια, αυτιά, στήθος, πλάτη, υπογάστριο, γλουτοί, εσωτερική περιοχή μηρών) βαθμολογείται η πυκνότητα της τριχοφυΐας και η ύπαρξη και το μήκος των τελικών τριχών από το 0 (καμία τελική τρίχα) έως το 4 (πυκνή τριχοφυΐα). Το άθροισμα των βαθμών δείχνει την τελική αξιολόγηση που μέχρι το 8 θεωρείται φυσιολογική (Car BR & Wilson JD 1987).

3.4 Μελανίζουσα ακάνθωση

Θεωρείται μια ιδιαίτερη δερματολογική οντότητα, της οποίας η κυριότερη ιατρική σημασία συνίσταται στο ότι αποτελεί ένα δείκτη για ποικιλία εσωτερικών συστηματικών παθολογικών καταστάσεων. Η τυπική κλινική εικόνα είναι η ύπαρξη μιας ή περισσοτέρων μελανόφαιων υπερκερατωσικών πλακών, που στην αφή δίνουν το αίσθημα βελούδου, με σαφή τάση εντοπισμού στις περιοχές των φυσικών πτυχών του σώματος. Συνήθως, προσβάλλει μία ή δύο περιοχές και καλύπτει σε έκταση λίγα εκατοστά δέρματος. Οι πιο συνηθισμένες θέσεις εντόπισης θεωρούνται η περιοχή του λαιμού, των μασχαλών, οι υπομαζικές πτυχές, ο ομφαλός και η περιπρωκτική περιοχή (Sedano HO & Gorlin RJ 1984).

Η μελανίζουσα ακάνθωση δεν είναι μια χρωστική βλάβη, αλλά προέρχεται από την επιδερμική υπερκεράτωση και τον δερματικό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών. Θεωρείται πιθανός δείκτης για την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη σε ενήλικες.Για κάθε μηχανισμό που προτείνεται για να εξηγήσει την ανάπτυξη της μελανίζουσας ακάνθωσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αντοχή στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία που χαρακτηρίζει την πλειονότητα των περιπτώσεων. Η ευρύτερα αποδεκτή πρόταση εξήγησης της παθογένειας της πάθησης είναι η υπόθεση ότι αυξημένος ερεθισμός των υποδοχέων για τον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης προκαλεί τη μελανίζουσα ακάνθωση.

3.5 Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά

Συνήθης κλινική εκδήλωση υπερανδρογοναιμίας είναι και τα σημεία αρρενοποίησης που εμφανίζονται, όπως :

- Μεγέθυνση κλειτορίδας ως πλήρη αρρενοποίηση εξωτερικών γεννητικών οργάνων
- Βρόγχος φωνής
- Ανδρική μορφή μυών
- Αύξηση της Libido
- Οστικά σημεία εμφάνισης υπερανδρογοναιμίας θεωρούνται:

α) η ανδρικού τύπου πύελος

β) το χαμηλό ύψος

Επίσης είναι εμφανή σε ασθενείς με υπερανδρογοναιμία τα κάτωθι:

- διαταραχές στην εμμηνορυσία όπως αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια. Ως πρωτοπαθής αμηνόρροια ορίζεται η έλλειψη της εμμηναρχής κατά την ηλικία των 15 ετών ή περισσότερο από τα 3 έτη μετά την έναρξη της ανάπτυξης του μαστού. Δευτεροπαθής αμηνόρροια ορίζεται η απουσία της έμμηνου ρύσεως για μεγαλύτερο διάστημα των 90 ημερών, ενώ υπήρχε πριν εμμηνόρροια. Η ολιγομηνόρροια ορίζεται ως εξής:

ολιγομηνόρροια μετά το πρώτο έτος της εμηναρχής: λιγότερες από 4 περίοδοι ανά έτος

ολιγομηνόρροια μετά το δεύτερο έτος της εμηναρχής: λιγότερες από 6 περίοδοι/ έτος

ολιγομηνόρροια μετά το τρίτο έτος της εμηναρχής: λιγότερες από 8 περίοδοι/ έτος

ολιγομηνόρροια μετά το πέμπτο έτος της εμηναρχής: λιγότερες από 9 περίοδοι/ έτος

Οι γυναίκες που έχουν ως σύμπτωμα τον ακανόνιστο εμμηνορρυσιακό κύκλο και δεν έχουν δερματικά συμπτώματα υπερανδρογονισμού, έχουν υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων σε σύγκριση με εκείνες που έχουν τακτική έμμηνο ρύση. Όταν η υπερανδρογοναιμία παρουσιαστεί κατά την εφηβεία συνήθως επιμένει και στην ενήλικο ζωή, διότι το ήμισυ περίπου των ακανόνιστων εμμηνοσυσιακών κύκλων οφείλονται στον υπερανδρογονισμό, και είναι γνωστό ότι οι περισσότεροι ανδρογονικοί ακανόνιστοι εμμηνορυσιακοί κύκλοι επιμένουν (Rosenfield RL 2013)

- υπογονιμότητα
- ατροφία του μαζικού αδένα
- παχυσαρκία: παρουσιάζεται περίπου στο ήμισυ των ασθενών με PCOS (Ehrmann DA et al 1999). Η κεντρική παχυσαρκία είναι συχνή και ορίζεται με τη μέτρηση της περιμέτρου της κοιλιάς (Grundy SM et al 2005).

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

4.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η θεραπεία έχει ως στόχο την αντιμετώπιση των υπερανδρογοναιμικών εκδηλώσεων. Η θεραπεία συνήθως είναι συντηρητική και πολύ σπάνια χειρουργική. Η επιλογή της προσδιορίζεται, ανάλογα με την επιθυμία ή μη τεκνοποίησης.

Η χειρουργική αφαίρεση είναι η τυπική θεραπεία για όγκους των ωοθηκών και επινεφριδίων που έχουν ως αποτέλεσμα την υπερανδρογοναιμία. Χειρουργική επέμβαση για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών γίνεται λιγότερο συχνά σήμερα, δεδομένου ότι συμφύσεις συμβαίνουν συνήθως μετά από σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών αλλά και μια προδιάθεση για πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια. Διάφορες λαπαροσκοπικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροκαυτηρίασης ή της διάτρησης με laser, έχουν σκοπό να προκαλέσουν καταστροφή μικρού τμήματος του φλοιού και του στρώματος των ωοθηκών. Ωστόσο, υπογόνιμες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που είναι ανθεκτικές στην κιτρική κλομιφαίνη, μερικές φορές αντιμετωπίζονται με λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών, για να αποφύγουν τους κινδύνους και τα έξοδα που συνδέονται με την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες ή εξωσωματική γονιμοποίηση (Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2008).

4.2 Αντιμετώπιση κλινικών συμπτωμάτων υπερανδρογοναιμίας

Η θεραπεία της υπερανδρογοναιμίας αποσκοπεί στη μείωση της παραγωγής ανδρογόνων των ωοθηκών ή των επινεφριδίων, μειώνοντας το επίπεδο των ελεύθερων ανδρογόνων, και εμποδίζοντας την περιφερική δράση των ανδρογόνων. Ωστόσο, οι ασθενείς με υπερανδρογοναιμία αναζητούν ιατρική φροντίδα τυπικά για τη θεραπεία των πρωτογενών συμπτωμάτων, όπως υπερτρίχωση, ακμή, και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως.

***Υπερτρίχωση*:** αντιμετωπίζεται καλύτερα με συνδυασμό μηχανικών και χημικών μεθόδων. Οι μηχανικές μέθοδοι αφαιρούν την τρίχα άμεσα ενώ οι χημικές μεθόδοι αποτρέπουν τη περαιτέρω διαφοροποίηση του χνουδιού σε τελικές τρίχες.

Πολλές γυναίκες είναι εξοικειωμένες με διάφορες μεθόδους αποτρίχωσης όπως το ξύρισμα, αποτρίχωση με τη χρήση αποτριχωτικών κρεμών και χρήση Laser. Είναι όλες εύκολες και ασφαλείς. Ωστόσο, μπορεί να συμβεί ήπιος ερεθισμός του δέρματος είτε λόγω τοπικού τραύματος ή χημικής αντίδρασης (Shenenberger DW & Utecht LM 2002). Συνδυάζοντας ένα από αυτά τα τοπικά μέτρα με συστηματική θεραπεία, μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη ταχείας αντίδρασης και την καλύτερη ικανοποίηση των ασθενών. Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματική θεραπεία με εφλορνιθίνη, με τη μορφή κρέμας, για την επιβράδυνση της ανάπτυξης των τριχών. Η εφλορνιθίνη λειτουργεί αναστέλλοντας την αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης, η οποία είναι απαραίτητη για τα ταχαίως διαιρούμενα κύτταρα των τριχοθυλακίων. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αυτές τις μεθόδους μπορεί να έχουν τη βεβαιότητα ότι αυτές οι μέθοδοι δεν επιδεινώνουν την ανάπτυξη των μαλλιών, αλλά δεν θα μειώσουν τα επίπεδα των ανδρογόνων εάν είναι αυξημένα.

***Ακμή*:** η θεραπεία στοχεύει στη μείωση αποφολίδωσης του δέρματος. Καταστολή της παραγωγής ανδρογόνων μειώνει την παραγωγή σμήγματος και μειώνει την ακμή. Φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων του υπεροξειδίου του βενζολίου, των ρετινιειδών και των αντιβιοτικών, είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία της ακμής. Η συστηματική ισοτρετινοΐνη χρησιμοποιείται σε σοβαρές περιπτώσεις.

Παχυσαρκία: Σε γυναίκες που είναι παχύσαρκες, η τροποποίηση του τρόπου ζωής και απώλεια βάρους είναι κομβικής σημασίας. Καταστολή της ανάπτυξης των τριχών είναι απίθανο χωρίς απώλεια βάρους (Koulouri O & Conway GS 2008)**.** Μια απώλεια 5-10% του σωματικού βάρους για τις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS για μια περίοδο 6 μηνών είναι αρκετό για να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό την υπερτρίχωση στις περισσότερες γυναίκες (Pasquali R et al 1989). Η τακτική άσκηση και η τροποποίηση της συμπεριφοράς είναι απαραίτητα για τη διαχείριση του πρόσθετου βάρους. Διαφορετικά σχήματα άσκησης υποστηρίχθηκαν στην μελέτη των Pate et al οτι μπορούν να χρησιμοποιηθούν: από 30 λεπτά 3 φορές την εβδομάδα, έως 10 λεπτά πολλές φορές την ημέρα ή για 1 ώρα άσκησης τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας. Το καλύτερο πρόγραμμα είναι αυτό που πραγματικά θα ακολουθήσει ο ασθενής (Pate RR et al 1995).

Ο περιορισμός των θερμίδων θα πρέπει να συνοδεύει την αυξημένη δαπάνη ενέργειας. Κατά την εφαρμογή περιορισμού των θερμίδων και την άσκηση για μια ομάδα γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μια μελέτη διαπίστωσε μια μέση απώλεια βάρους 15 lb, ένα ποσοστό ωορρηξίας 92%, και ένα αυθόρμητο ποσοστό εγκυμοσύνης 33-45% (Clark AM et al 1998).

4.3 Φαρμακευτική αγωγή

Αντισυλληπτικά δισκία

Αντισυλληπτικά δισκία με αντι-ανδρογονική δράση. Εχουν καθιερωθεί ως η βάση της αντιμετώπισης της υπερανδρογοναιμίας, καθώς συμβάλλουν στη βελτίωσης της ακμής και του δασυτριχισμού (Prelević GM et al 1989, Falsetti L et al 2001, Mastorakos G et al 2006).

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων μπορεί να μειώσει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες (Wild RAet al 1982) και την αύξηση της SHBG, και έτσι μειώνεται ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI). Επίσης, δεσμεύουν την τεστοστερόνη και αυξάνουν την αποβολή της με τα ούρα. Επίσης αναστέλουν την δέσμευση της DHT στους υποδοχείς ανδρογόνων (Eil C &Edelson SK 1984). Η θεραπεία διαρκεί συνήθως και έχει ορατά αποτελέσματα μετά από 1-2 χρόνια και τα αποτελέσματά της φαίνεται ότι διαρκούν για περίπου δύο χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα αντισυλληπτικά χάπια μειώνουν επίσης την επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων, ιδιαίτερα της DHEAS.

Αντιανδρογόνα

Αντιανδρογόνα είναι μια άλλη ομάδα παραγόντων, που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την υπερτρίχωση. Είναι παράγοντες που υπεισέρχονται στη σύνθεση και εμποδίζουν τη βιολογική δραστηριότητα των ανδρογόνων. Ωστόσο, η τερατογόνος δράση αυτών των φαρμάκων σημαίνει ότι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με επαρκή αντισύλληψη σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Σπιρονολακτόνη: ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, με αρχιτεκτονική παρόμοια προς τα στεροειδή, ανταγωνίζεται με την τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη στον υποδοχέα ανδρογόνων (Mastorakos G et al 2006).

Μολονότι η πρωταρχική ένδειξη της είναι ως διουρητικό, μια δόση 50-200 mg / d θα μειώσει την αύξηση της τρίχας του προσώπου στις περισσότερες ασθενείς μετά από 6 κύκλους θεραπείας (Cumming DC et al 1982). Η δόση των 100mg την ημέρα θεωρείται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των δερματολογικών διαταραχών, ενώ οι παχύσαρκες ασθενείς ενδεχομένως να χρειαστούν μεγαλύτερες δόσεις (200-300mg) προκειμένου να υπάρξει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η ταυτόχρονη χρήση της σπιρονολακτόνης με αντισυλληπτικά χάπια έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την υπερτρίχωση και τη μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων στον ορό αίματος (Board JA et al 1987). Επίσης ο συνδιασμός αυτός οδηγεί στην αντιμετώπιση των εμμηνορρυσιακών διαταραχών (Kahn JA & Gordon CM 1999) και βοηθά στην αποφυγή κύησης, αφού η σπιρονολακτόνη μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκεί αρενοποίηση του εμβρύου. Για τους ασθενείς με υπερτρίχωση που είναι ανθεκτικοί στην λήψη αντισυλληπτικών χαπιών μετά από 6 μήνες, προσθέτοντας σπιρονολακτόνη μπορεί να έχουμε αποτελέσματα. Θεωρείται πρώτη επιλογή, λόγω των λίγων παρενεργειών, το κόστος και την κλινική εμπειρία.

Φλουταμίδη: είναι ένα αντιανδρογόνο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Είναι πιο αποτελεσματικό στη θεραπεία της υπερτρίχωσης από τη σπιρονολακτόνη (Cusan L et al 1994). Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αν και η φλουταμίδη είναι πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία της υπερτρίχωσης, συνδέεται με συχνές παρενέργειες και χαμηλή μακροπρόθεσμη συμμόρφωση (Van der Spuy ZM & Le Roux PA 2003). Ηπατική βλάβη των κυττάρων που μπορεί να αποβεί μοιραία, είναι η κύρια επιπλοκή της φλουταμίδης (Wysowski DK et al 1993). Κατά συνέπεια, η φλουταμίδη δεν έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία της υπερτρίχωσης.

Οξική κυπροτερόνη: είναι ένα αντιανδρογόνο, προγεσταγόνο, παράγωγο της 17-υδροξυπρογεστερόνης. Έχει σημαντική προγεστερονική δράση με την οποία αναστέλλεται η αυξημένη έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH. Ως προγεσταγόνο αυξάνει την ηπατική κάθαρση της τεστοστερόνης, συμβάλλοντας έτσι στην μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων στη κυκλοφορία. Ταυτόχρονα αναστέλλει τη δραστηριότητα της 5^{α}–ρεδουκτάσης στο επίπεδο των σμηγματογόνων αδένων και των θυλάκων των τριχών που παίζει, όπως έχει αναφερθεί, σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ακμής και δασυτριχισμού (Conn JJ & Jacobs HS 1997, Fruzzeti F et al 1999). Χορηγείται συνήθως με οιστρογόνα για να διατηρηθεί τακτική έμμηνος ρύση και για την πρόληψη της σύλληψης. Σε μία συστηματική ανασκόπηση, η οξική κυπροτερόνη (2 mg) ήταν πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι καλύτερο από οποιοδήποτε άλλο αντιανδρογόνο, στη θεραπεία της υπερτρίχωσης (Van der Spuy ZM & Le Roux PA 2003). Η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε κορίτσια κάτω των 18 ετών για το φόβο διαταραχής στην ωρίμανση των οστών. Επίσης αντενδείκνυται η χορήγησή της επί υπάρξεως ηπατικής νόσου, κακοήθειας, καταθλίψεως, ιστορικού θρομβοεμβολικών διαταραχών και κατά το διάστημα της γαλουχίας.

Φιναστερίδη: ένα άλλο αντιανδρογόνο, αναστέλλει μόνο τον τύπο 2 ισοένζυμο 5 α-αναγωγάσης. Αναμένεται ότι η επίδραση της φιναστερίδης μπορεί να είναι μερική. Εάν είναι εξίσου αποτελεσματική ή λιγότερο αποτελεσματική από τη σπιρονολακτόνη είναι αμφιλεγόμενο (Wong IL et al 1995, Erenus M et al 1997). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α (FDA, Food and Drug Administration) δεν έχει εγκρίνει τη φιναστερίδη για τη θεραπεία της υπερτρίχωσης.

Ανταγωνιστής αλδοστερόνης

Μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης και να ανταγωνιστεί με την σύνδεση της τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης στους υποδοχείς. Επίσης, μειώνει τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης όσο περισσότερο δεσμεύεται από την αυξημένη ποσότητα της SHBG. Χρησιμοποιείται πιο αποτελεσματικά σε συνδυασμό με χρήση αντισυλληπτικού δισκίου.

Ανταγωνιστές GnRH

Αυτοί οι παράγοντες, που καταστέλλουν την LH υπόφυσης και την έκκριση της FSH, καταστέλλουν την έκκριση ορμονών των ωοθηκών σε μεγαλύτερο βαθμό από ό, τι τα αντισυλληπτικά δισκία. Παραδείγματα των αγωνιστών GnRH είναι η οξική λευπρολίδη, η οξική ναφαρελίνη και η γοσερελίνη, ουσίες οι οποίες καταστέλλουν την στεροειδογένεση, μειώνοντας τα επίπεδα της LH και FSH.

Κορτικοστεροειδή

Υπερανδρογονισμός επινεφριδιακής αιτιολογίας ανταποκρίνεται καλά σε θεραπεία με χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών όπως δεξαμεθαζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται με μεταβλητή επιτυχία σε γυναίκες με υπερτρίχωση λόγω επινεφριδιακής αιτιολογίας, συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων και ιδιοπαθή υπερανδρογονισμό. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες και μπορούν να προκαλέσουν βαθιές και ποικίλες μεταβολικές επιδράσεις.

Μετφορμίνη

Η υπερινσουλιναιμία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την παραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων (Erickson GF et al 1985) και μειώνει την παραγωγή SHBG (Nestler JE et al 1991). Κατά συνέπεια, η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης με παράγοντες ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης, όπως η μετφορμίνη θα πρέπει να μειώνουν τα επίπεδα ολικών και ελεύθερων ανδρογόνων. Σύμφωνα με την μελέτη των Ibáñez L et al η μετφορμίνη ελαττώνει την υπερανδρογοναιμία, αυξάνει την συνδετική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (sex hormone-binding protein - SHBG) και βελτιώνει τον δασυτριχισμό (Ibáñez L et al 2000).

Ωστόσο, οι επιπτώσεις στην υπερτρίχωση δεν είναι καλύτερες από ό, τι αν χρησιμοποιηθούν αντισυλληπτικά χάπια. Μερικές μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της υπερτρίχωσης με τη χρήση ινσουλινοευαίσθητων παραγόντων ενώ άλλες δεν έχουν (Ehrmann DA et al 1997, Ibanez L et al 2000, Pasquali R et al 2000, Sturrock ND et al 2002).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μία μετα-ανάλυση 8 μελετών δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά στην βαθμολογία υπερτρίχωσης μεταξύ αντισυλληπτικών δισκίων και της μετφορμίνης (Costello M et al 2007, Cosma M et al 2008).

Από την άλλη πλευρά, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έχει βρεθεί ότι τα αντιανδρογόνα φάρμακα (σπιρονολακτόνη, οξική κυπροτερόνη και φλουταμίδη) μειώνουν σημαντικά την υπερτρίχωση σε σύγκριση με τη μετφορμίνη (Cosma M et al 2008).

Αντιπαρκινσονικά φάρμακα, αγωνιστές ντοπαμίνης

Οι γυναίκες με υπερανδρογοναιμία που έχουν, επίσης, υπερπρολακτιναιμία μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία με έναν αγωνιστή υποδοχέα ντοπαμίνης (βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη). Αυτοί οι παράγοντες βελτιώνουν τον εμμηνορροϊκό κύκλο, την ωορρηξία, και την υπερτρίχωση σε γυναίκες με PCOS και υπερπρολακτιναιμία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome: PCOS) είναι η πιο συνηθισμένη ενδοκρινοπάθεια σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η νόσος παρουσιάζει μια πολυμορφία στην κλινική, ενδοκρινολογική, απεικονιστική και ιστοπαθολογική της εικόνα. Σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute of Health (NIH)1990,η διάγνωση του PCOS απαιτεί το συνδυασμό των δύο ακόλουθων κριτηρίων:

1. Βιοχημική ή κλινική υπερανδρογοναιμία
2. Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια,με την προϋπόθεση του αποκλεισμού των άλλων νοσημάτων που μπορεί να εμφανισθούν με την ως άνω κλινική ή/και βιοχημική εικόνα.

Τα κριτήρια έχουν πλέον αντικατασταθεί από τον πιο πρόσφατο ορισμό του Ρότερνταμ της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) PCOS Consensus Workshop Group. Αυτό έχει προτείνει έναν ευρύτερο ορισμό για το PCOS, με ισχύ δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια :

α) αραιοωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται κλινικά ως αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια

β) αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων (υπερανδρογοναιμία) ή κλινικές εκφάνσεις της υπερανδρογοναιμίας (δασυτριχισμός, ακμή)

γ) πολυκυστικές ωοθήκες, ως μορφολογικό εύρημα κατά το υπερηχογράφημα. Η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών περιγράφεται με την παρουσία 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη με διάμετρο 2- 9mm και /ή αυξημένο όγκο των ωοθηκών (> 10 ml).

Ως μία από τις πιο κοινές ενδοκρινοπάθειες, η περίσσεια παραγωγής ανδρογόνων επηρεάζει περίπου το 7% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας(Asuncion M et al 2000, Azziz Ret al 2004). Ανάμεσα σ΄αυτή την μεγάλη ομάδα γυναικών οι περισσότερες φέρουν τη διάγνωση του PCOS. Η υπερανδρογοναιμία παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 60% έως 80% των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Στην βιβλιογραφία δεν είναι πολλά στοιχεία διαθέσιμα όσον αφορά την επίπτωση συγκεκριμένων ανδρογόνων σε διάφορα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Πολλές μελέτες στηρίχθηκαν μόνο στη μέτρηση ορού της τεστοστερόνης για την ανίχνευση της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Powell BL et al 2005). Επίσης τα στοιχεία που υπάρχουν για τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις βιοχημικές παραμέτρους της υπερανδρογοναιμίας προκύπτουν κυρίως από ομάδες γυναικών διαγνωσμένες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε τον επιπολασμό της υπερανδρογοναιμίας σε Ελληνίδες γυναίκες με διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990 και τα κριτήρια του Rotterdam 2003 και να εξετάσουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις βιοχημικές παραμέτρους της υπερανδρογοναιμίας στον εν λόγω πληθυσμό. Μέρος της μελέτης είναι επίσης , η συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος(BMI) με την ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας και οι διαφορές των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων σε σχέση με το BMI. Η υπερανδρογοναιμία είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό του PCOS. Στόχος της εργασίας είναι η βαθύτερη μελέτη των χαρακτηριστικών της (κλινικών και βιοχημικών) και η συσχέτισή τους, έτσι ώστε να γίνεται πιο έγκαιρη και σωστή η διάγνωση και η αντιμετώπισή της από τους θεράποντες ιατρούς, αποσκοπώντας, σε συνεργασία με άλλες ειδικότητες (π.χ. διαιτολόγοι), στη συνολική αντιμετώπιση των προβλημάτων των ασθενών με υπερανδρογοναιμία και σύνδρομο πολιπστικών ωοθηκών.

6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1 ΥΛΙΚΟ

6.1.1 Ασθενείς

Η παρούσα έρευνα διεξήχθη κατά την διάρκεια των τελευταίων 5 ετών (201 -2015), στο Εξωτερικό ιατρείο της Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, της Γ΄Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ¨ΑΤΤΙΚΟΝ¨.

Η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από 352 γυναίκες, ηλικίας 18-35 ετών, διεγνωσμένες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990 και τα κριτήρια του Rotterdam ASHRE-ASRM-Sponsored 2003, όπου υποβλήθηκαν αρχικά σε διαλογή. Σ΄όλες τις γυναίκες, υπήρχε αποκλεισμός άλλων διαταραχών που μπορούν να οδηγήσουν σε ανωμαλία της εμμήνου ρύσεως και σε υπερανδρογοναιμία. Όλες οι ασθενείς είναι Ελληνίδες, από Έλληνες γονείς και ζουν στην ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής. Κατάγονται από διαφορετικές περιοχές και έχουν διαφορετική κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και μορφωτικό επίπεδο. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών είναι τα 24,9 έτη.

Ένα γκρουπ από 86 γυναίκες, οι οποίες δεν είχαν πλήρη στοιχεία, εξαιρέθηκαν. Τελικά, 266 γυναίκες εξετάσθηκαν, χωριζόμενες σε δύο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή μη της υπερανδρογοναιμίας. Την ομάδα Α που αποτελείται από 208 γυναίκες που έπασχαν από υπερανδρογοναιμία και την ομάδα Β που αποτελείται από 58 γυναίκες που δεν έπασχαν (n=58). Η διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας τέθηκε με τη μέτρηση της τεστοστερόνης με τιμή μεγαλύτερη από 60 ng/dl που αντιστοιχεί σε επίπεδα μεγαλύτερα από την 95^{η} θέση τιμών τεστοστερόνης υγιών μαρτύρων, επίπεδα της Δ4-ανδροστενδιόνης μεγαλύτερα από 3 ng/ml και επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης μεγαλύτερα από 2,3 pg/ml.

Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους (μέτρο) για να αξιολογήσουμε την παχυσαρκία. Γυναίκες με BMI<25kg/m^2 ορίστηκαν ως λιποβαρείς/φυσιολογικές και γυναίκες με BMI>25kg/m^2 ως υπέρβαρες/παχύσαρκες. Ειδικότερα χαρακτηρίστηκαν λιποβαρείς οι γυναίκες με

BMI<18,5 kg/m^2, φυσιολογικές με BMI 18,6-25 kg/m^2, υπέρβαρες με BMI 25,1-30 kg/m^2 και παχύσαρκες με BMI>30 kg/m^2.

Το πρωτόκολλο είναι σύμφωνο με την Ελληνική και Ευρωπαϊκή νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ά'ΤΤΙΚΟΝ¨. Λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση από όλες τις συμμετέχουσες.

6.2 ΜΕΘΟΔΟΣ

6.2.1 Ιστορικό

Απ΄όλες τις γυναίκες, ελήφθη ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Στο κληρονομικό ιστορικό δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση η ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, καταγράφηκε η παρουσία πρώτου βαθμού συγγενών με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Στο ατομικό ιστορικό μελετήθηκαν ιδιαίτερα: η ύπαρξη θυρεοειδοπάθειας, σακχαρώδη διαβήτη και τα χαρακτηριστικά του εμμηνορυσιακού κύκλου (ηλικία εμμηναρχής, συχνότητα, ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του). Η ύπαρξη λιγότερων από 8 κύκλους ανά έτος χαρακτηρίζουν ωοθηκική δυσλειτουργία ενώ θεωρείται φυσιολογικός ένας κύκλος 26-35 ημερών. Επίσης καταγράφηκαν προσωπικές συνήθειες όπως το κάπνισμα (ημερήσιος αριθμός τσιγάρων και έτη καπνίσματος). Θετικό τεστ εγκυμοσύνης ή χρόνια νόσος υπό θεραπεία που επηρεάζει τις ορμόνες κατά τους προηγούμενους 6 μήνες αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού.

6.2.2 Κλινική εξέταση

Ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI) έγινε με καταμέτρηση του ύψους και του βάρους των γυναικών [BMI = βάρος(kg)/ύψος(m^2)]. Επίσης, έγινε καταγραφή και άλλων σωματομετρικών στοιχείων όπως περίμετρος μέσης και περίμετρος μηρού.

Εξετάστηκε η παρουσία ακμής, η ύπαρξη αλωπεκίας ανδρογενούς τύπου, μελανίζουσας ακάνθωσης και λιπαρότητας. Έγινε επισκόπηση της συνολικής επιφάνειας του σώματος για την ύπαρξη υπερτρίχωσης και υπολογισμό αυτής με το score Ferriman Gallwey (mFG). Η βαθμολογία Ferriman Gallwey είναι μία μέθοδος αξιολόγησης και ποσοτικοποίησης της υπερτρίχωσης στις γυναίκες. Αξιολογείται η ύπαρξη τριχοφυΐας σε εννέα (9) περιοχές του σώματος: το άνω χείλος, το πηγούνι, η περιοχή ανάμεσα στο στήθος, η άνω κοιλία , η κάτω κοιλία , η πλάτη ,η οσφυϊκή χώρα, ο έσω μηρός και το αντιβράχιο. Γυναίκα με σκορ 8 ή μεγαλύτερο θεωρείται ότι έχει δασυτριχισμό και ένδειξη για υπερανδρογοναιμία.

6.2.3 Υπερηχογραφικός έλεγχος

Οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε κοιλιακό ή διακολπικό υπερηχογράφημα, την $6^{η}$-$8^{η}$ ημέρα του εμμηνορυσιακού κύκλου. Περιελάμβανε τη μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου, και τον υπολογισμό του όγκου της αριστερής κι δεξιάς ωοθήκης. Το παρακάτω μαθηματικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του μεγέθους των ωοθηκών: $V= π/6 \times D^{length} \times D^{width} \times D^{thickness}$ όπου D είναι η διάμετρος της ωοθήκης. Ως πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, υπερηχογραφικά, χαρακτηρίζεται η ανεύρεση 12 ή περισσοτέρων ωοθυλακίων διαμέτρου 2-8 mm σε μια τουλάχιστον ωοθήκη ή όγκος της μιάς τουλάχιστον ωοθήκης, μεγαλύτερος από $10cm^3$.

6.2.4 Αιματολογικές εξετάσεις

Από όλες τις γυναίκες ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία, $3^{η}$ με $6^{η}$ ημέρα του κύκλου, για προσδιορισμό των ακόλουθων : ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), τριϊωδοθυρονίνη ορού (T_3), θυροξίνη ολική ορού (T_4), θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), προλακτίνη (PRL), τεστοστερόνη (T), ελεύθερη τεστοστερόνη (FT), οιστραδιόλη (E_2), Δ4 ανδροστενδιόνη (Δ4-Α), 17-OH-προγεστερόνη (17-OHP), θειϊκή δευδροεπιανδροστενδιόνη (DHEAS), Φυλετική Ορμονο-Δεσμευτική Σφαιρίνη (SHBG), κορτιζόλη, ινσουλίνη, απολιποπρωτεϊνη a1 (Apo-a1), απολιποπρωτεϊνη b (Apo-b), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλη (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλη (LDL), λιποπρωτεϊνη Α (LPA), χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, σάκχαρο, λιπίδια, C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), γενική αίματος, χρόνος προθρομβίνης (PT), international normalized ratio (INR), χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT). Οι εξετάσεις θυρεοειδικού ελέγχου (T3/T4/TSH), προλακτίνης και κορτιζόλης, πραγματοποιήθηκαν επίσης, προκειμένου να αποκλειστεί η ανώμαλη λειτουργία του θυρεοειδούς, υπερπρολακτιναιμία και το σύνδρομο Cushing, αντίστοιχα.

Επίσης, στις γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα από 2 ng/mL 17-OH-προγεστερόνης στο πλάσμα, έγιναν τεστ Synacthen. Οι γυναίκες με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε εξέταση καμπύλης σακχάρου και ινσουλίνης μετά από λήψη γλυκόζης 75 γραμμαρίων per os και προσδιορισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε χρόνο 0΄ και 120΄.

Οι δείκτες που υπολογίστηκαν από τις μετρήσεις της καμπύλης σακχάρου-ινσουλίνης ήταν οι κάτωθι:

H0MA-IR= (FPI x FPG) /22,5

όπου FPI είναι η συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας (μU/ mL) και FPG είναι η συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας (mmol/ L)

QUICKI= log (ινσουλίνης νηστείας μU/ mL) + log (γλυκόζης νηστείας mg/dL)

MATSUDA=10,000/sqrt(G0xI0xG120xI120)

όπου 10.000 είναι μια σταθερά, G0 και G120 αντιπροσωπεύει τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο χρόνο 0 και 120min, I0 και I120 είναι οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο χρόνο 0 και 120 λεπτά, sqrt είναι η μαθηματική συνάρτηση για τον υπολογισμό της τετραγωνικής ρίζας

Η διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας τέθηκε με τη μέτρηση της τεστοστερόνης, με τιμή μεγαλύτερη από 60ng/dl που αντιστοιχεί σε επίπεδα μεγαλύτερα από την $95^{η}$ θέση τιμών τεστοστερόνης υγιών μαρτύρων, επίπεδα της Δ4-ανδροστενδιόνης μεγαλύτερα από 3 ng/ml και επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης μεγαλύτερα από 2,3 pg/ml.

6.2.5 Ποσοτικός προσδιορισμός

Οι μετρήσεις της Δ4-Α, 17-OHP και FT έγιναν με RIA κιτ (Diagnostic Setters International Inc, Corporage Headquarters and Medical Center Blvd, Webster Texas77598, 4217 USA) με συντελεστές διακύμανσης 6,3%, 9,7% και 9,7% αντίστοιχα. Μετρήσεις ολικής τεστοστερόνης, DHEAS και κορτιζόλης πραγματοποιήθηκαν με την ανάλυση του Elecsyl1010/2020 και Modstar analytics E170, από τη Roche με συντελεστές διακύμανσης 5,6%, 6% και 7% αντίστοιχα. Οι μετρήσεις των ορμονών FSH, LH και ινσουλίνη έγιναν με το σύστημα ADVIA με συντελεστές διακύμανσης 3,95, 2,7% και 7,5% αντίστοιχα. Οι μετρήσεις της T_3, T_4, TSH και PRL πραγματοποιήθηκαν με το σύστημα ADVIA Centaur, με συντελεστές διακύμανσης 3,44%, 5,55%, 5,87% και

4,8% αντίστοιχα. Οι μετρήσεις της γλυκόζης, HDL-C και τριγλυκεριδίων εκτελέσθηκαν με τη μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας του αναλυτή COBAS® 8000 modular και με συντελεστές διακύμανσης 1,3%, 1,5%, 2% αντίστοιχα.

6.2.6 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 266 γυναίκες με μέση ηλικία τα 24,9 έτη (SD=5,5 έτη). Όλες οι συμμετέχουσες είχαν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βάσει των κριτηρίων του Rotterdam ESHRE, ενώ οι 174 (65,4%) είχαν PCOS βάσει των κριτηρίων του NIH 1990. Στον πίνακα 1 δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία και BMI) και τα συμπτώματα των συμμετεχουσών (κλινικά χαρακτηριστικά της υπερανδρογοναιμίας).

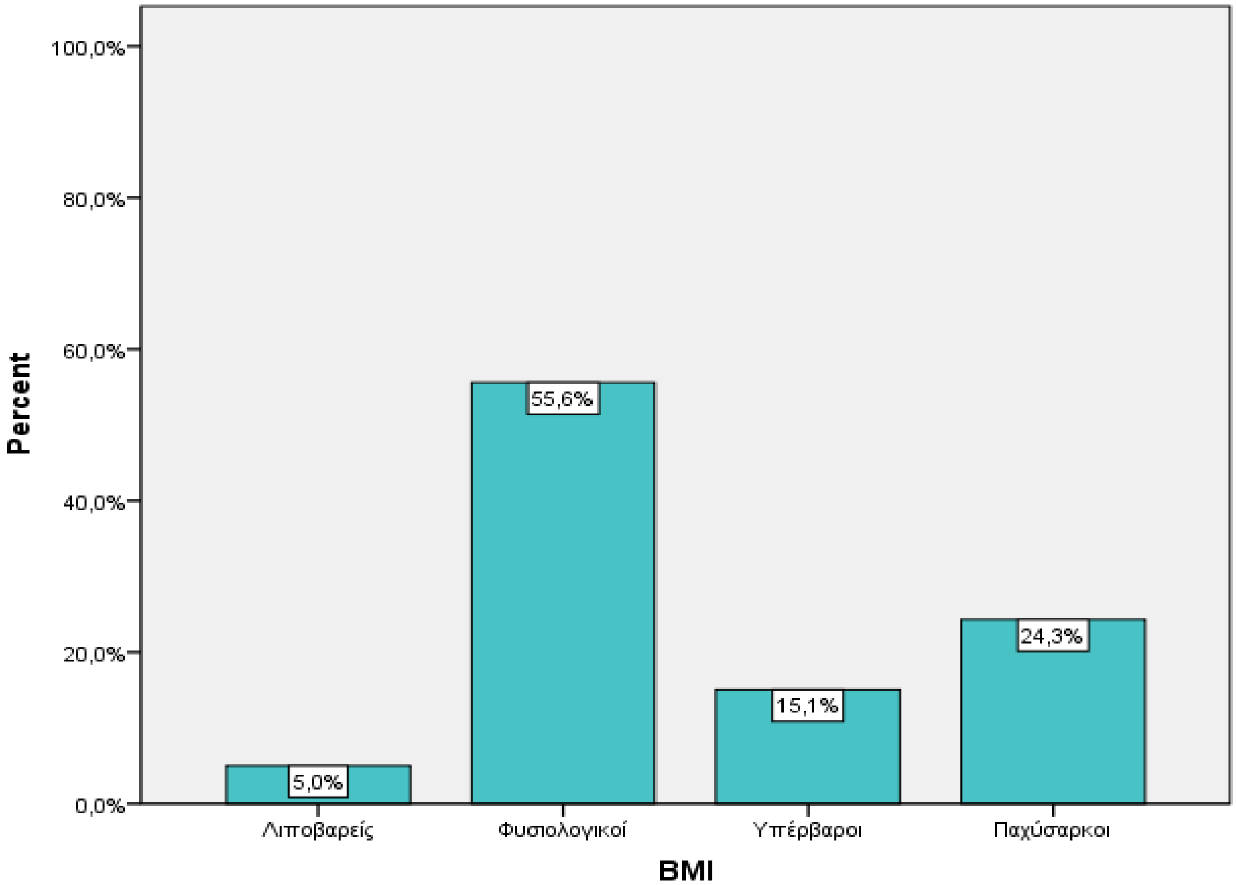
Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και συμπτώματα των συμμετεχουσών

		N	%
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		24,9 (5,5)	
BMI, μέση τιμή (SD)		25,4 (6,3)	
BMI	Λιποβαρείς	13	5,0
	Φυσιολογικοί	144	55,6
	Υπέρβαροι	39	15,1
	Παχύσαρκοι	63	24,3
Ακμή	Όχι	108	42,7
	Ήπια	133	52,6
	Έντονη	12	4,7
Ανδρογεννητική αλωπεκία	Όχι	158	65,0
	Ναι	85	35,0
Μελανίζουσα ακάνθωση	Όχι	241	98,8
	Ναι	3	1,2

Η μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος των συμμετεχουσών ήταν 25,4 μονάδες (SD=6,3 μονάδες). Επίσης, το 15,1% των συμμετεχουσών ήταν υπέρβαρες και το 24,3% παχύσαρκες. Ακόμα, το 52,6% των συμμετεχουσών είχε ήπια ακμή και το 4,7% έντονη. Το 35,0% των συμμετεχουσών είχε ανδρογεννητική αλωπεκία και το 1,2% μελανίζουσα ακάνθωση. Διαπιστώνουμε ότι η ακμή ήταν το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό σύμπτωμα των γυναικών με PCOS.

Στο γράφημα 1 που ακολουθεί δίνεται ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) των συμμετεχουσών.

Γράφημα 1. Δείκτης Μάζας Σώματος των συμμετεχουσών.



Παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχουσών είχε φυσιολογικό BMI (55,6%) και ακολουθεί σε ποσοστό 24,3% οι παχύσαρκες ασθενείς, οι υπέρβαρες σε ποσοστό 15,1% και οι λιποβαρείς σε ποσοστό 5%.

Στον πίνακα 2 που ακολουθεί δίνονται οι καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών.

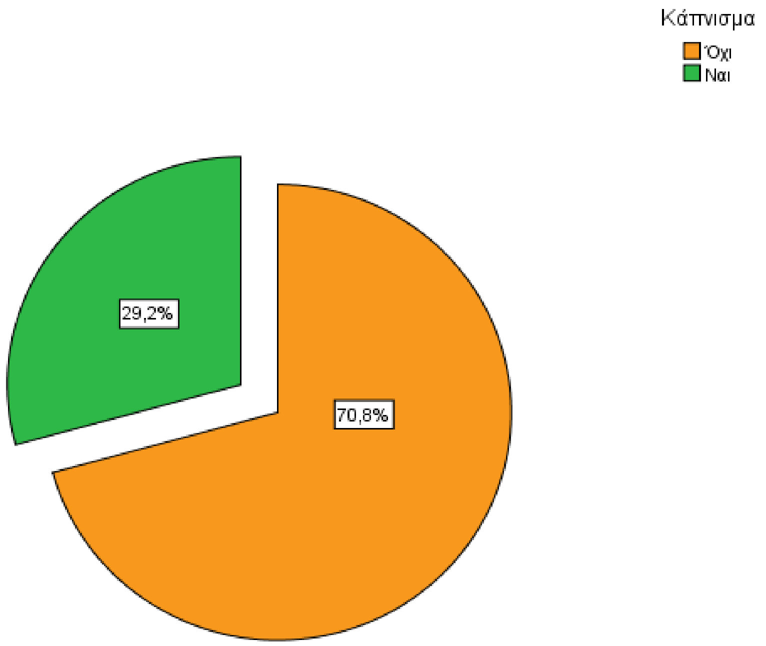
Πίνακας 2. Καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών

		N	%
Κάπνισμα	Όχι	179	70,8
	Ναι	74	29,2
Αν ναι, αριθμός τσιγάρων	1-5	18	24,3
	6-10	20	27,0
	11-20	28	37,8
	>20	8	10,8
Αν ναι, έτη καπνίσματος	1-5	38	52,1
	6-10	22	30,1
	>10	13	17,8

Το 29,2% των συμμετεχουσών κάπνιζε. Από αυτές, το 37,8% κάπνιζε 11-20 τσιγάρα την ημέρα και το 52,1% κάπνιζε λιγότερο από 5 χρόνια.

Στο γράφημα 2 που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό των συμμετεχουσών που κάπνιζε.

Γράφημα 2. Ποσοστό των συμμετεχουσών που κάπνιζε.



Παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (70,8%) δεν κάπνιζε.

Στον πίνακα 3 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό των συμμετεχουσών.

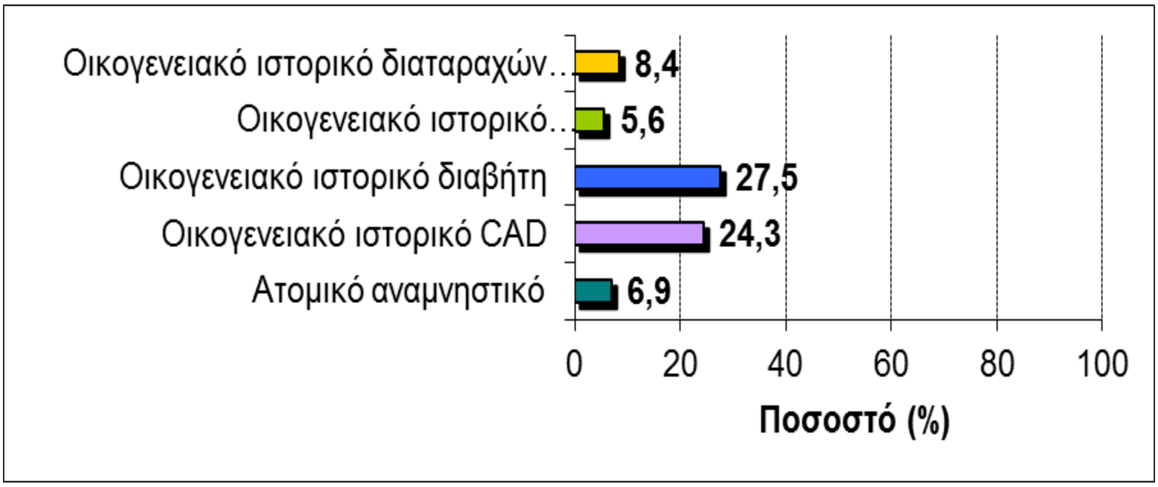
Πίνακας 3. Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό των συμμετεχουσών

		N	%
Οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου	Ελεύθερο	229	91,6
	Μητέρα	18	7,2
	Αδερφή	1	0,4
	Μητέρα και αδερφή	2	0,8
Οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας	Ελεύθερο	236	94,4
	Μητέρα	12	4,8
	Αδερφή	0	0,0
	Μητέρα και αδερφή	2	0,8
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη	Ελεύθερο	182	72,5
	Πατέρας	36	14,3
	Μητέρα	25	10,0
	Και οι δύο γονείς	8	3,2
Οικογενειακό ιστορικό CAD	Ελεύθερο	190	75,7
	Πατέρας	37	14,7
	Μητέρα	18	7,2
	Και οι δύο γονείς	6	2,4
Ατομικό αναμνηστικό	Ελεύθερο	231	93,1
	Υποθυρεοειδισμός	16	6,5
	Σακχαρώδης διαβήτης	1	0,4

Το 8,4% των συμμετεχουσών είχε οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου και συγκεκριμένα το 7,2% μόνο από την μητέρα τους, το 0,4% από την αδερφή τους και το 0,8% και από τη μητέρα και από την αδερφή τους. Επίσης, το 5,6% των συμμετεχουσών είχε οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας και μάλιστα το 4,8% από την μητέρα τους. Το 27,5% των συμμετεχουσών είχε οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και το 24,3% είχε οικογενειακό ιστορικό CAD. Τέλος, το 6,9% των συμμετεχουσών είχε ατομικό ιστορικό που αφορούσε την ύπαρξη υπερθυρεοειδισμού και σακχαρώδη διαβήτη.

Στο γράφημα 3 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών με οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου, υπερανδρογοναιμίας, διαβήτη, CAD καθώς και το ποσοστό ατομικού αναμνηστικού

Γράφημα 3. Ποσοστά των συμμετεχουσών με οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου, υπερανδρογοναιμίας, διαβήτη, CAD καθώς και το ποσοστό ατομικού αναμνηστικού



Στο οικογενειακό ιστορικό παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό (5,6%) ύπαρξης υπερανδρογοναιμίας

Στον πίνακα 4 που ακολουθεί δίνονται τα σωματομετρικά στοιχεία των συμμετεχουσών.

Πίνακας 4. Σωματομετρικά στοιχεία συμμετεχουσών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
Περίμετρος μέσης	89,8 (15,1)	87 (77 - 99)
Περίμετρος μηρού	80,6 (29,0)	69 (58 - 106)
Περίμετρος μέσης/Περίμετρος μηρού	1,01 (0,37)	0,8 (0,72 - 1,41)

Η μέση περίμετρος μέσης των συμμετεχόντων ήταν 89,8 μονάδες (SD=15,1 μονάδες) και η μέση περίμετρος μηρού ήταν 80,6 μονάδες (SD=29,0 μονάδες). Τέλος, η μέση τιμή του λόγου της περιμέτρου μέσης με την περίμετρο του μηρού ήταν 1,01 (SD=0,37).

Στον πίνακα 5 που ακολουθεί δίνονται οι μετρήσεις των ορμονών των συμμετεχουσών.

Πίνακας 5. Ορμονικός έλεγχος συμμετεχουσών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
FSH (m/U/ml)	5,8 (2,2)	5,6 (4,4 - 6,7)
LH (m/U/ml)	6,6 (4,3)	5,5 (3,9 - 7,8)
PRL	17,4 (10)	14,9 (10,9 - 21,1)
E2 (pg/ml)	53 (64,7)	39,7 (31,2 - 53)
Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)	61,9 (24,3)	62 (43,5 - 74,9)
Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)	2,3 (1,4)	2 (1,4 - 2,7)
17-OHP (ng/ml)	1,33 (0,84)	1,19 (0,73 - 1,6)
DHEAS (μg/dl)	229,7 (123,5)	212 (140,3 - 315)
Δ4 Ανδροστενδιόνη (ng/ml)	2,7 (1,3)	2,4 (1,8 - 3,3)
SHBG (nmol/L)	47,8 (25,3)	42,5 (30 - 60,7)
Κορτιζόλη αίματος (mg/dl)	25,7 (36,7)	19 (13 - 23,2)
T3 (nmol/L)	1,6 (0,5)	1,4 (1,2 - 2)
T4 (μg/dl)	7,7 (1,7)	7,8 (7 - 8,8)
TSH (mU/L)	2,3 (1,6)	2 (1,3 - 2,6)

Η μέση τιμή της FSH των συμμετεχουσών ήταν 5,8 μονάδες (SD=2,2 μονάδες) και η μέση τιμή της PRL ήταν 17,4 μονάδες (SD=10,0 μονάδες). Επίσης, η μέση ολική τεστοστερόνη ήταν 61,9 μονάδες (SD=24,3 μονάδες) και η μέση ελεύθερη τεστοστερόνη ήταν 2,3 μονάδες (SD=1,4 μονάδες). Η μέση τιμή της Δ4 ανδροστενδιόνης ήταν 2,7 μονάδες (SD=1,3 μονάδες), της Τ3 ήταν 1,6 μονάδες (SD=0,5) και της TSH ήταν 2,3 μονάδες (SD=1,6 μονάδες).

Στον πίνακα 6 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία των συμμετεχουσών που αφορούν στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, το IFG, την ύπαρξη διαβήτη τύπου II και το IGT.

Πίνακας 6. Ποσοστό ύπαρξης αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, IFG, διαβήτη τύπου II και IGT

		N	%
Αντιθυρεοειδικά αντισώματα	Αρνητικό	44	88,0
	Θετικό	6	12,0
IFG	Όχι	180	95,7
	Ναι	8	4,3
Διαβήτης τύπου II	Όχι	185	98,4
	Ναι	3	1,6
IGT	Όχι	132	91,7
	Ναι	12	8,3

Το 12,0% των συμμετεχουσών είχε θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Ακόμα, το 4,3% είχε IFG, το 1,6% διαβήτη τύπου II και το 8,3% IGT.

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί δίνονται οι βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών.

Πίνακας 7. Βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	81,4 (13,1)	81 (73 - 89)
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)	98,3 (35,2)	92 (76 - 111)
Ινσουλίνη νηστείας (μ/U/ml)	13,8 (12,9)	10,9 (7 - 15,6)
Ινσουλίνη 120 min (μ/U/ml)	74,8 (76,9)	52,6 (26,3 - 85)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	179,8 (31,7)	177 (159,5 - 197)
HDL (mg/dl)	57,7 (19,4)	56 (46 - 66)
LDL (mg/dl)	109,8 (33)	106,5 (88 - 126)
TG (mg/dl)	91,8 (66,5)	72 (55 - 98)
Ολικά λιπίδια	486,9 (106,3)	477 (440 - 520)
Lpa	27,1 (39,6)	10,5 (6,6 - 30)
APO-a1 (mg/dl)	132,9 (30,8)	134 (121 - 148,6)
APO-b (mg/dl)	83 (63,6)	78 (61 - 95)
PT	13,9 (10,7)	11,5 (11,1 - 12,5)
APTT	34 (9,8)	32,6 (30,5 - 36)
INR	1,06 (0,14)	1,02 (1 - 1,11)
WBC	7209,1 (2235,9)	6860 (5450 - 8600)
Ουδετερόφιλα	4392 (1545,8)	4455 (2970 - 5600)
Λεμφοκύπαρα	2478,9 (860,2)	2184,3 (1911 - 2889,2)
CRP	3,2 (3,8)	1,9 (0,4 - 4,6)

Η μέση γλυκόζη νηστείας των συμμετεχουσών ήταν 81,4 μονάδες (SD=13,1 μονάδες) και η μέση ινσουλίνη νηστείας ήταν 13,8 μονάδες (SD=12,9 μονάδες). Επιπροσθέτως, η μέση HDL ήταν 57,7 μονάδες (SD=19,4 μονάδες) και η μέση LDL ήταν 109,8 μονάδες (SD=33,0 μονάδες). Ο μέσος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7209,1 (SD= 2235,9), ο μέσος αριθμός ουδετερόφιλων ήταν 4392 (SD=1545,8) και ο μέσος αριθμός λεμφοκυπάρων ήταν 2478,9 (SD=860,2).

Στον πίνακα 8 δίνεται το πάχος ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και οι μετρήσεις του όγκου ωοθηκών.

Πίνακας 8. Μέτρηση πάχους ενδομητρίου και όγκου ωοθηκών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Πάχος ενδομητρίου	5,2 (2,2)	4,9 (4 - 6,2)
Όγκος αρ. ωοθήκης	10,3 (4,8)	9,7 (6,8 - 12)
Όγκος δεξιάς. Ωοθήκης	11 (4,9)	10,3 (7,6 - 13,6)

Το μέσο πάχος ενδομητρίου ήταν 5,2 μονάδες (SD=2,2 μονάδες). Επίσης, ο μέσος όγκος αριστερής ωοθήκης ήταν 10,3 μονάδες (SD=4,8 μονάδες) και της δεξιάς ήταν 11,0 μονάδες (SD=4,9 μονάδες).

Στον πίνακα 9 δίνονται οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών.

Πίνακας 9. Μέτρηση τιμών της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Αντιπονεκτίνη	11,7 (5,3)	10,9 (7,2 - 16,5)
Ρεσιστίνη	6,5 (2,1)	6,2 (5 - 8)

Η μέση τιμή της αντιπονεκτίνης ήταν 11,7 μονάδες (SD=5,3 μονάδες) και της ρεσιστίνης ήταν 6,5 μονάδες (SD=2,1 μονάδες).

Στον πίνακα 10 που ακολουθεί δίνονται οι βαθμολογίες των συμμετεχουσών στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης.

Πίνακας 10. Βαθμολογίες των συμμετεχουσών στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και δασυτριχισμού

	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (ενδ. εύρος)**
HIRSUTISM INDEX	9,7 (3,8)	10 (6 - 12)
HOMA-IR score	2,6 (2,8)	1,9 (1,2 - 2,9)
QUICKI score	0,35 (0,04)	0,35 (0,33 - 0,37)
MATSUDA score	10,2 (7)	9,2 (5,1 - 13,6)

Η μέση τιμή των συμμετεχουσών στον δείκτη δασυτριχισμού ήταν 9,7 μονάδες (SD=3,8 μονάδες). Ακόμα, η μέση τιμή των συμμετεχουσών στην κλίμακα HOMA-IR ήταν 2,6 μονάδες (SD=2,8 μονάδες), στην κλίμακα QUICKI ήταν 0,35 μονάδες (SD=0,04 μονάδες) και στην κλίμακα MATSUDA ήταν 10,2 μονάδες (SD=7,0 μονάδες).

Στον πίνακα 11 που ακολουθεί δίνονται οι φαινότυποι των γυναικών που συμμετείχαν με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Φαινότυπος A: ανωοθυλακιορρηξία με υπερανδρογοναιμία και μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών
Φαινότυπος B: ανωοθυλακιορρηξία με υπερανδρογοναιμία χωρίς μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών
Φαινότυπος C: υπερανδρογοναιμία με μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών
Φαινότυπος D: ανωοθυλακιορρηξία με μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών

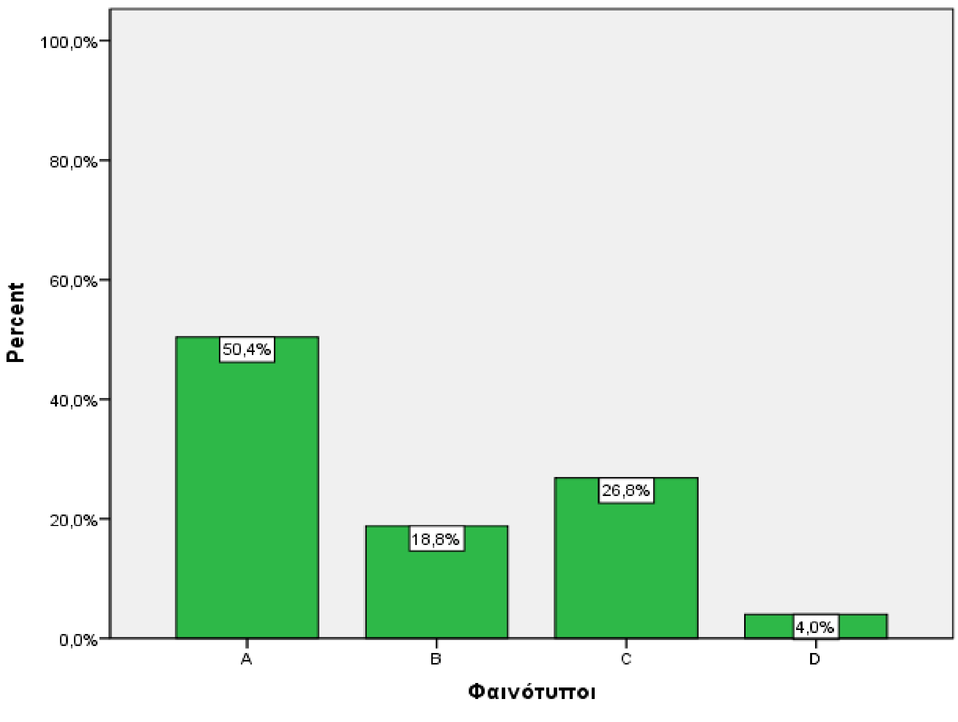
Πίνακας 11. Ποσοστά φαινοτύπων συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών των συμμετεχουσών

Φαινότυποι	**N**	**%**
A	126	50,4
B	47	18,8
C	67	26,8
D	10	4,0

Το 50,4% των συμμετεχουσών είχε φαινότυπο A και το 26,8% C. Ακόμα, το 18,8% είχε φαινότυπο B και μόνο το 4,0% είχε D.

Στο γράφημα 4 που ακολουθεί δίνονται οι φαινότυποι των συμμετεχουσών.

Γράφημα 4. Φαινότυποι PCOS συμμετεχουσών



Οι 184 από τις συμμετέχουσες (71,9%) είχαν διαταραχές εμμήνου ρύσεως, οι οποίες δίνονται αναλυτικά στον ακόλουθο πίνακα.

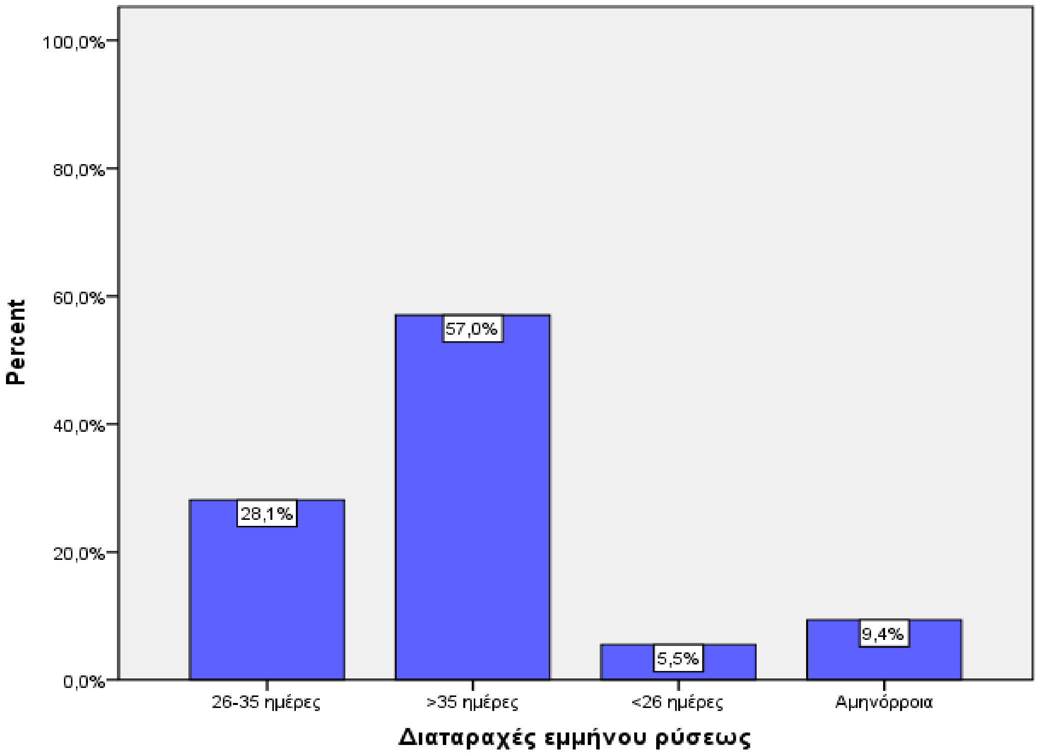
Πίνακας 12. Μορφές διαταραχών εμμήνου ρύσεως

		N	%
Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	26-35 μέρες	72	28,1
	>35 μέρες	146	57,0
	<26 μέρες	14	5,5
	Αμηνόρροια	24	9,4

Το 57,0% των συμμετεχουσών είχε κύκλο άνω των 35 ημερών (χαρακτηριστικό σύμπτωμα γυναικών με PCOS), το 5,5% είχε μικρότερο από 26 μέρες ενώ το 9,4% είχε αμηνόρροια.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών με διαταραχές εμμήνου ρύσεως.

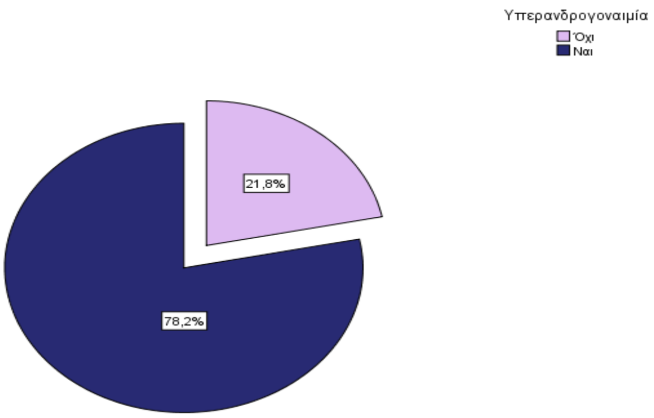
Γράφημα 5. Ποσοστά γυναικών με διαταραχές εμμήνου ρύσεως.



Υπερανδογοναιμία

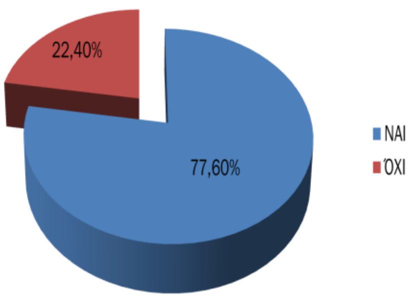
Στο σύνολο των 266 γυναικών που διαγνώστηκαν με PCOS βάσει των κριτηρίων του Rotterdam ASHRE-ASRM-Sponsored 2003, το 78,2% των συμμετεχουσών (N=208) έπασχε από υπερανδρογοναιμία, όπως φαίνεται και στο ακόλουθο γράφημα.

Γράφημα 6. Ποσοστό ύπαρξης υπερανδρογοναιμίας (Rotterdam 2003)



Από τις 174 συμμετέχουσες που είχαν PCOS, βάσει των κριτηρίων του NIH 1990, οι 135 (77,6%) είχαν υπερανδρογοναιμία. Παρατηρούμε ότι ανεξάρτητα από τα κριτήρια με τα οποία διαγνώσθηκαν οι ασθενείς με PCOS, η ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας βρέθηκε σχεδόν σε ίδιο ποσοστό.

Γράφημα 7. Ποσοστό ύπαρξης υπερανδρογοναιμίας (NIH 1990)



Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών με τα διάφορα κριτήρια της υπερανδρογοναιμίας, ελέγχοντας την ύπαρξη αυξημένων ανδρογόνων (T, FT και Δ4-A)

Πίνακας 13. Ποσοστά ύπαρξης και συνύπαρξης αυξημένων ανδρογόνων

Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)≥60	Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)≥2,3	Δ4 Ανδροστενδιόνη (ng/ml)≥3	PCOS, N (%)
√	√	√	27 (10,2)
X	√	√	11 (4,1)
√	√	X	33 (12,4)
√	X	√	22 (8,3)
√	X	X	68 (25,6)
X	√	X	28 (10,5)
X	X	√	19 (7,1)
X	X	X	58 (21,8)

√=αυξημένο

Ο πιο συχνός συνδυασμός (25,6%) είναι αυξημένη ολική Τεστοστερόνη με φυσιολογικές τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης και Δ4 ανδροστενδιόνης, ακολουθούμενος από το συνδυασμό (12,4%) αυξημένης ολικής Τεστοστερόνης και αυξημένης ελεύθερης Τεστοστερόνης με φυσιολογική Δ4 ανδροστενδιόνη. Σε ποσοστό 21,8% βρέθηκε ο συνδιασμός όπου κανένα από τα παραπάνω ανδρογόνα δεν βρέθηκε με αυξημένες τιμές. Σε αντίθεση, σε ποσοστό 10,2% βρέθηκε αυξημένη η ολική Τεστοστερόνη, η ελεύθερη Τεστοστερόνη και η Δ4 ανδροστενδιόνη ταυτόχρονα.

Συσχέτιση της ύπαρξης υπερανδρογοναιμίας με δημογραφικούς και λοιπούς παράγοντες.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία και τα συμπτώματα των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 14. Ηλικία, BMI και κλινικά χαρακτηριστικά υπερανδρογοναιμίας ανάλογα με την ύπαρξή της ή μη στις γυναίκες με PCOS.

		Υπερανδρογοναιμία		P Pearson's x^2 test
		Όχι	Ναι	
		N (%)	N (%)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		25,2 (5,2)	24,8 (5,6)	0,550+
BMI, μέση τιμή (SD)		25,4 (6,8)	25,4 (6,2)	0,968+
BMI	Λιγοβαρείς/ Φυσιολογικοί	35 (60,3)	122 (60,7)	0,961
	Υπέρβαροι/ Παχύσαρκοι	23 (39,7)	79 (39,3)	
Ακμή	Όχι	25 (44,6)	83 (42,1)	0,737
	Ναι	31 (55,4)	114 (57,9)	
Ανδρογεννητική αλωπεκία	Όχι	35 (62,5)	123 (65,8)	0,652
	Ναι	21 (37,5)	64 (34,2)	
Μελανίζουσα ακάνθωση	Όχι	54 (96,4)	187 (99,5)	0,133*
	Ναι	2 (3,6)	1 (0,5)	

*Fisher's exact test $^{+}$Student's t-test

Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στα δημογραφικά στοιχεία και στα συμπτώματα των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον πίνακα 15 που ακολουθεί δίνονται οι καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

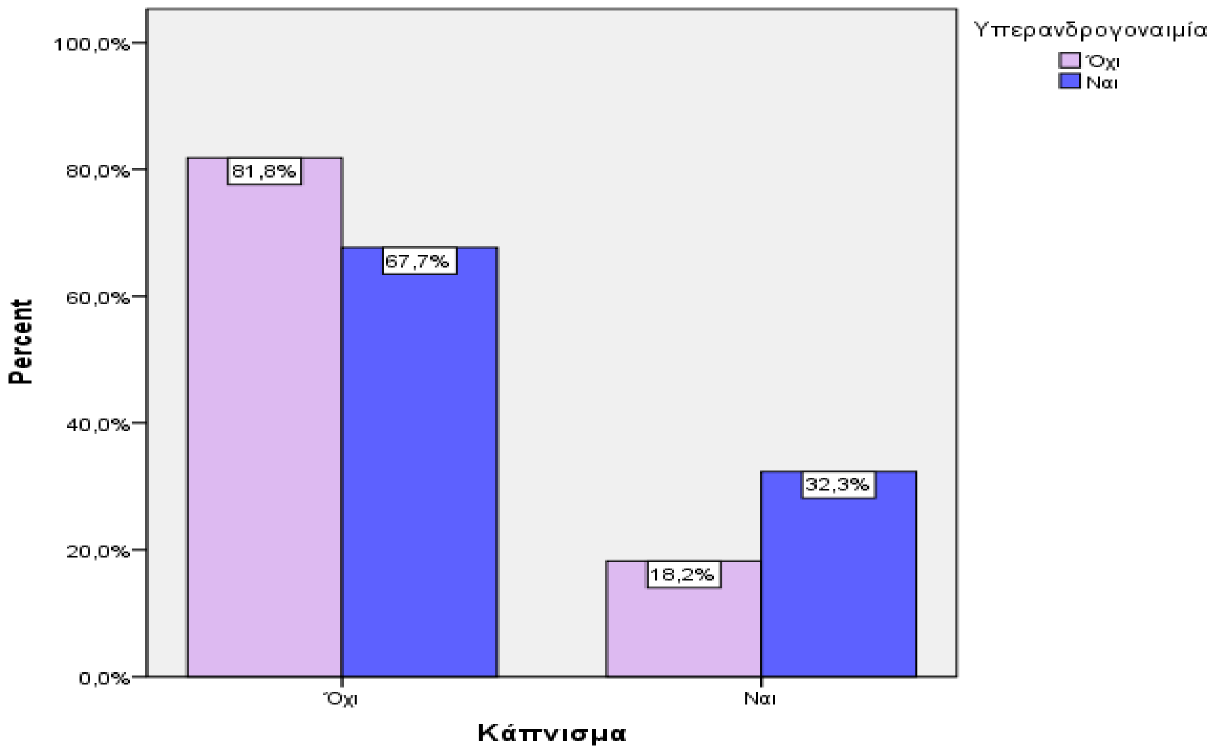
Πίνακας 15. Καπνιστικές συνήθειες γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

		Υπερανδρογοναιμία		P Pearson's x^2 test
		Όχι	Ναι	
		N (%)	N (%)	
Κάπνισμα	Όχι	45 (81,8)	134 (67,7)	**0,041**
	Ναι	10 (18,2)	64 (32,3)	
Αν ναι, αριθμός τσιγάρων	1-10	6 (60)	32 (50)	0,737*
	>10	4 (40)	32 (50)	
Αν ναι, έτη καπνίσματος	1-5	4 (40)	34 (54)	0,505*
	>5	6 (60)	29 (46)	

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία κάπνιζαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπερανδρογοναιμία.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά καπνίσματος των συμμετεχουσών ανάλογα με το αν είχαν υπερανδρογοναιμία ή όχι.

Γράφημα 8. Ποσοστά καπνιζόντων γυναικών με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο ιστορικό των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 16. Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό υπερανδρογοναιμικών γυναικών

		Υπερανδρογοναιμία		**P Pearson's x^2 test**
		Όχι	**Ναι**	
		N (%)	**N (%)**	
Οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου	Όχι	52 (91,2)	177 (91,7)	1,000*
	Ναι	5 (8,8)	16 (8,3)	
Οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας	Όχι	51 (89,5)	185 (95,9)	0,095*
	Ναι	6 (10,5)	8 (4,1)	
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη	Όχι	41 (71,9)	141 (72,7)	0,911
	Ναι	16 (28,1)	53 (27,3)	
Οικογενειακό ιστορικό CAD	Όχι	41 (71,9)	149 (76,8)	0,451
	Ναι	16 (28,1)	45 (23,2)	
Ατομικό αναμνηστικό	Όχι	53 (93)	178 (93,2)	1,000*
	Ναι	4 (7)	13 (6,8)	
Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	Όχι	14 (24,6)	58 (29,1)	0,497
	Ναι	43 (75,4)	141 (70,9)	

*Fisher's exact test

Δεν διέφεραν σημαντικά τα στοιχεία που αφορούν στο ιστορικό των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον πίνακα 17 δίνονται τα σωματομετρικά στοιχεία (περίμετρος μέσης, περίμετρος μηρού και ο λόγος των δύο περιμέτρων) των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 17. Σωματομετρικά στοιχεία υπερανδρογοναιμικών ή μη γυναικών

	Υπερανδρογοναιμία				
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**P Mann-Whitney test**
Περίμετρος μέσης	91,5 (15,9)	88 (78 - 104)	89,3 (14,8)	85,5 (77 - 98,5)	0,417
Περίμετρος μηρού	86,3 (31,2)	70 (60 - 109)	78,8 (28,1)	66,5 (57 - 102)	0,105
Περίμετρος μέσης/Περίμετρος μηρού	0,93 (0,4)	0,79 (0,7 - 0,97)	1,03 (0,36)	0,81 (0,72 - 1,43)	0,279

Δεν διέφεραν σημαντικά τα σωματομετρικά στοιχεία των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μετρήσεις των ορμονών των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 18. Ορμονικός έλεγχος γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

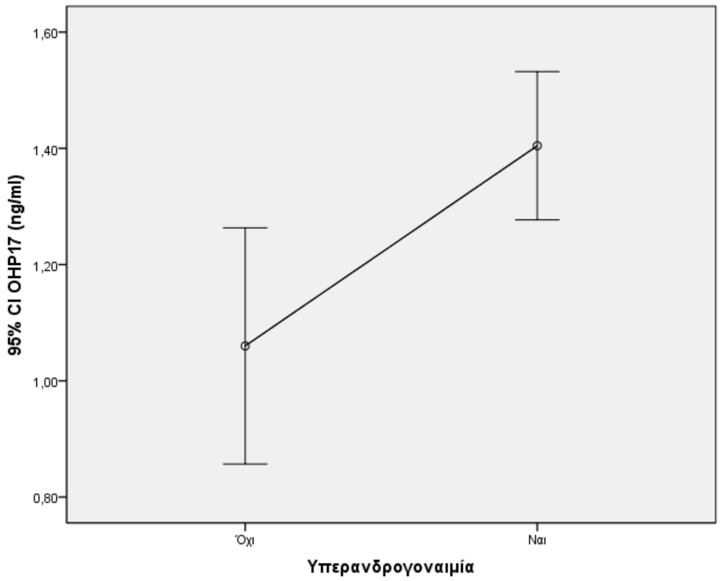
	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
FSH (m/U/ml)	5,7 (2,4)	5,5 (4,2 - 6,6)	5,9 (2,2)	5,6 (4,4 - 6,7)	0,605
LH (m/U/ml)	5,4 (2,5)	5,2 (3,6 - 7,2)	6,9 (4,7)	5,6 (4 - 8,2)	0,082
PRL	17,7 (13,1)	14 (9 - 21)	17,3 (9)	15 (11,1 - 21,5)	0,400
E2 (pg/ml)	45,6 (28,4)	37,1 (29 - 49)	55,2 (71,9)	40 (31,6 - 53,1)	0,357
Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)	38,3 (12,2)	40 (30 - 49)	68,7 (22,6)	67 (60 - 80)	**<0,001**
Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)	1,25 (0,58)	1,37 (0,8 - 1,71)	2,6 (1,43)	2,39 (1,8 - 3)	**<0,001**
17-OHP (ng/ml)	1,06 (0,73)	0,85 (0,55 - 1,35)	1,4 (0,86)	1,2 (0,81 - 1,68)	**0,001**
DHEAS (μg/dl)	190,2 (82,5)	192 (133 - 233)	240,8 (130,8)	236,3 (140,3 - 332)	**0,009***
Δ4 Ανδροστενδιόνη (ng/ml)	1,93 (0,59)	2,03 (1,6 - 2,4)	2,91 (1,39)	2,65 (1,99 - 3,7)	**<0,001***
SHBG (nmol/L)	49,4 (23,8)	48 (33 - 62)	47,3 (25,8)	41,5 (29 - 60,7)	0,623*
Κορτιζόλη αίματος (mg/dl)	19,2 (18,6)	19,5 (11,3 - 22)	27,8 (40,7)	19 (13,4 - 24,9)	0,236
T3 (nmol/L)	1,5 (0,4)	1,4 (1,3 - 1,9)	1,6 (0,5)	1,5 (1,1 - 2)	0,852
T4 (μg/dl)	7,7 (1,5)	7,8 (6,8 - 8,6)	7,8 (1,8)	7,8 (7 - 8,9)	0,700*
TSH (mU/L)	2,6 (1,6)	2,1 (1,7 - 2,9)	2,2 (1,5)	1,9 (1,3 - 2,4)	**0,018**

*Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης (ελεύθερης και συνολικής), 17-OHP, DHEAS και Δ4 Ανδροστενδιόνης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές TSH σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία.

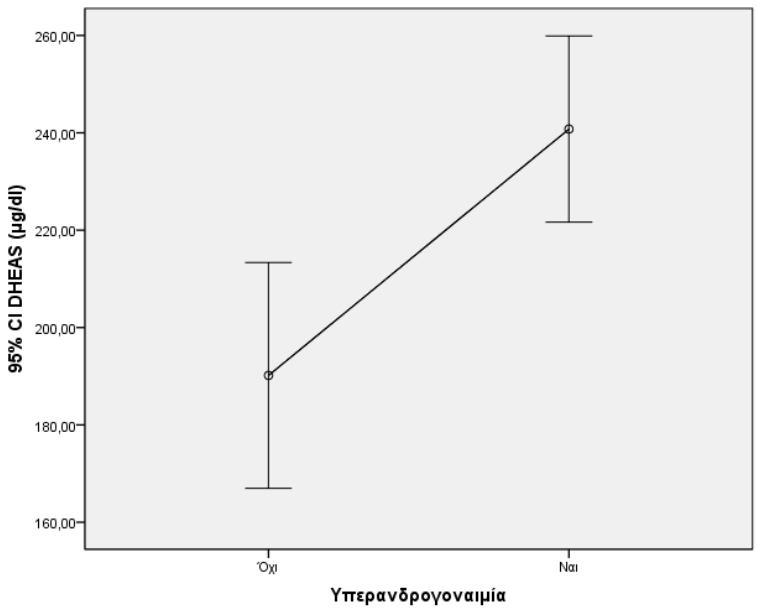
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η17- OHP των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Γράφημα 9. Μέτρηση 17-OHP γυναικών με υπερανδρογοναιμία



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η DHEAS των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Γράφημα 10. Μέτρηση DHEAS γυναικών με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία



Τα στοιχεία των συμμετεχουσών που αφορούν στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, το IFG, την ύπαρξη διαβήτη τύπου II και το IGT ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί

Πίνακας 19. Ποσοστά ύπαρξης ή μη αντιθυρεοειδικών αντισωματων, IFG, διαβήτη τύπου II και IGT ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

		Υπερανδρογοναιμία		**P Fisher's exact test**
		Όχι	**Ναι**	
		N (%)	**N (%)**	
Αντιθυρεοειδικά αντισώματα	Αρνητικό	10 (83,3)	34 (89,5)	0,621
	Θετικό	2 (16,7)	4 (10,5)	
IFG	Όχι	42 (100)	138 (94,5)	0,202
	Ναι	0 (0)	8 (5,5)	
Διαβήτης τύπου II	Όχι	41 (97,6)	144 (98,6)	0,534
	Ναι	1 (2,4)	2 (1,4)	
IGT	Όχι	28 (90,3)	104 (92)	0,721
	Ναι	3 (9,7)	9 (8)	

Δεν διέφεραν σημαντικά τα στοιχεία των συμμετεχουσών που αφορούν στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα, το IFG, την ύπαρξη διαβήτη τύπου II και το IGT ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 20. Βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

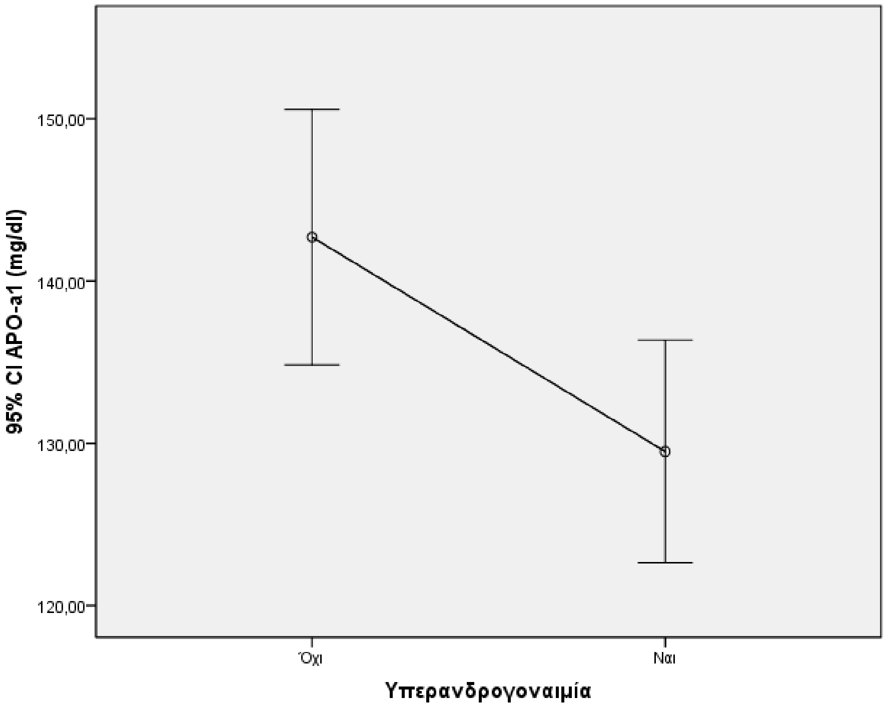
	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	82,5 (9,9)	85 (78,5 - 88)	81 (13,9)	80 (73 - 89)	0,446*
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)	103 (34,2)	101,5 (76 - 120)	96,8 (35,5)	91 (75 - 110)	0,170
Ινσουλίνη νηστείας (μ/U/ml)	13,3 (7,1)	11,8 (9,6 - 16)	13,9 (14,2)	9,8 (7 - 15,2)	0,097
Ινσουλίνη 120 min (μ/U/ml)	78,7 (76,9)	54 (26 - 122)	73,6 (77,1)	52 (27 - 82)	0,842
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	175,7 (33,5)	176 (151 - 197)	180,9 (31,2)	178 (160 - 198,5)	0,335*
HDL (mg/dl)	58,8 (29,4)	54 (44 - 64)	57,4 (15,6)	56 (46 - 66)	0,608
LDL (mg/dl)	109 (36,9)	103,8 (77 - 130)	110,1 (32)	107 (88 - 125)	0,857*
TG (mg/dl)	91,7 (72,4)	68 (57,5 - 89)	91,9 (65,1)	73 (55 - 101)	0,588
Ολικά λιπίδια	461,5 (94,3)	460 (440 - 500)	495,1 (109,4)	480 (436 - 537)	0,211*
Lpa	28,7 (31,3)	9,5 (7,5 - 51)	26,6 (42)	10,5 (6,5 - 28)	0,618
APO-a1 (mg/dl)	142,7 (21,4)	138 (127 - 157)	129,5 (32,8)	132,5 (119 - 147)	**0,039***
APO-b (mg/dl)	76,7 (24,1)	75 (57 - 95)	85,1 (72,2)	78 (63,1 - 93,7)	0,618
PT	16,5 (10,3)	12 (11,9 - 14)	13,2 (10,9)	11,4 (11 - 12)	**0,012**
APTT	39,7 (18,7)	33,1 (31 - 38,7)	32,5 (4,7)	32,4 (29,5 - 36)	0,286
INR	1,07 (0,15)	1 (1 - 1,16)	1,06 (0,13)	1,03 (1 - 1,11)	0,586
WBC	6111,7 (2224,6)	5690 (4400 - 7940)	7423,8 (2186,1)	6971,5 (5560 - 8750)	**0,022***
Ουδετερόφιλα	3564,8 (1788)	2597 (2272 - 5301,1)	4573,3 (1438,4)	4665 (3312 - 5614,7)	**0,017***
Λεμφοκύπαρα	2354,7 (618,1)	2161,6 (1967,5 - 2596)	2507,7 (908,4)	2217,6 (1881,3 - 2889,2)	0,875
CRP	2,8 (3,9)	1,3 (0,2 - 3,6)	3,3 (3,8)	1,9 (0,4 - 5)	0,497

$^{+}$Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές APO-a1 και PT σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στα λευκά αιμοσφαίρια και τα ουδετερόφιλα συγκριτικά με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Όσον αφορά τις υπόλοιπες δεν διέφεραν σημαντικά οι υπόλοιπες εργαστηριακές μετρήσεις των συμμετεχουσών και δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες που έπασχαν από υπερανδρογοναιμία και σε αυτές που δεν έπασχαν.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η APO-a1 των συμμετεχουσών ανάλογα την ύπαρξη ή μη υπερανδρογοναιμίας.

Γράφημα 11. Μέτρηση τιμών APO-a1 των γυναικών ανάλογα την ύπαρξη ή μη υπερανδρογοναιμίας.



Το πάχος ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και οι μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας. δίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 21. Μέτρηση πάχους ενδομητρίου και όγκου ωοθηκών σε γυναίκες με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία

	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Πάχος ενδομητρίου	6,7 (8,2)	5,1 (4,1 - 6,1)	5,4 (3,1)	4,8 (3,8 - 6,5)	0,188
Όγκος αρ. ωοθήκης	11 (5,4)	10 (7,1 - 13,4)	10,1 (4,5)	9,1 (6,8 - 12)	0,334
Όγκος δεξιάς. Ωοθήκης	10,2 (3,5)	9,4 (7,6 - 13,6)	11,3 (5,2)	10,6 (7,6 - 13,6)	0,332

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του πάχους ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και στις μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 22. Μέτρηση τιμών αντιπονεκτίνης και ρεσιστίνης γυναικών με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία

	Υπερανδρογοναιμία				
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	P Student's t-test
Αντιπονεκτίνη	12 (5,4)	11,7 (6,7 - 18,1)	11,6 (5,3)	10,9 (7,2 - 16,5)	0,826
Ρεσιστίνη	6 (1,2)	6 (5,3 - 6,7)	6,7 (2,2)	6,4 (4,7 - 8,6)	0,358

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Έγιναν μετρήσεις στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας όπου οι βαθμολογίες φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 23. Μέτρηση δεικτών ινσουλινοαντίστασης και δασυτριχισμού συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
HIRSUTISM INDEX	10,3 (3,5)	10 (7 - 12)	9,5 (3,9)	10 (6 - 12)	0,189
HOMA-IR score	2,7 (1,8)	2,3 (1,5 - 3,6)	2,6 (3)	1,8 (1,2 - 2,8)	0,071
QUICKI score	0,34 (0,04)	0,34 (0,32 - 0,36)	0,35 (0,03)	0,35 (0,33 - 0,37)	0,448*
MATSUDA score	9,6 (6,1)	9,8 (5,2 - 12,8)	10,4 (7,2)	9,1 (5,1 - 14)	0,782

*Student's t-test

Δε διέφεραν σημαντικά οι βαθμολογίες των συμμετεχουσών στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

Συσχέτιση των ορμονολογικών και λοιπών εργαστηριακών μετρήσεων των συμμετεχόντων με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας ανάλογα με το BMI τους.

Λιποβαρείς/ φυσιολογικές συμμετέχουσες (BMI≤25)

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μετρήσεις των ορμονών των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 24. Ορμονικός έλεγχος λιποβαρών/ φυσιολογικού βάρους γυναικών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
FSH (m/U/ml)	5,6 (2,3)	5,5 (4,1 - 6,5)	5,8 (2,1)	5,5 (4,4 - 6,6)	0,706
LH (m/U/ml)	5,5 (2,3)	5,4 (3,7 - 7,4)	7,4 (4,9)	6 (4,2 - 8,6)	0,102
PRL	18,5 (12,8)	17,6 (10,5 - 21,4)	18,7 (9,7)	16 (12,3 - 23)	0,611
E2 (pg/ml)	51 (34,3)	39,5 (32 - 50)	60,5 (88,9)	39,6 (31,2 - 53,1)	0,950
Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)	40 (13)	42 (31,7 - 51)	68,3 (18,8)	67,5 (60 - 80)	**<0,001**
Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)	1,31 (0,6)	1,48 (0,81 - 1,8)	2,32 (1,16)	2,26 (1,6 - 2,75)	**<0,001**
17-OHP (ng/ml)	1,15 (0,77)	0,98 (0,59 - 1,6)	1,38 (0,77)	1,2 (0,86 - 1,63)	**0,050**
DHEAS (μg/dl)	195 (79,3)	185,6 (149,4 - 255)	246,6 (123,7)	248 (148,1 - 332)	**0,028***
Δ4 Ανδροστενδιόνη (ng/ml)	1,96 (0,61)	2,15 (1,6 - 2,45)	2,9 (1,38)	2,73 (2 - 3,6)	**<0,001***
SHBG (nmol/L)	54,4 (25,4)	53 (35,7 - 69,5)	52,8 (25,8)	51 (34,8 - 61)	0,765*
Κορτιζόλη αίματος (mg/dl)	22,8 (22,3)	20 (14,4 - 22,4)	28,5 (40,5)	19,5 (13,5 - 25,1)	0,819
T3 (nmol/L)	1,5 (0,39)	1,36 (1,24 - 1,78)	1,49 (0,46)	1,34 (1,12 - 1,79)	0,636
T4 (μg/dl)	7,6 (1,4)	7,7 (6,7 - 8,2)	7,6 (1,4)	7,6 (6,9 - 8,6)	0,949*
TSH (mU/L)	2,3 (1)	2,1 (1,5 - 2,9)	2,2 (1,6)	1,9 (1,3 - 2,6)	0,231

*Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης (ελεύθερης και ολικής), 17-OHP, DHEAS και Δ4 Ανδροστενδιόνης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα στις τιμές των SHBG, FSH, LH, E2, κορτιζόλη, T3, T4 και TSH δεν βρέθηκε καμμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία.

Η καταγραφή των βιοχημικών μετρήσεων των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 25. Βιοχημικές μετρήσεις λιποβαρών/ φυσιολογικού βάρους γυναικών με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία

	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	82,1 (9,9)	84 (80 - 88)	79,8 (13,2)	80 (70 - 88)	0,353*
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)	91 (30)	93,5 (66 - 106)	87,3 (26,7)	82,5 (69,5 - 101,5)	0,697
Ινσουλίνη νηστείας (μ/U/ml)	10 (4,4)	10,1 (5,9 - 12,1)	10,8 (14)	8 (5,7 - 11,3)	0,219
Ινσουλίνη 120 min (μ/U/ml)	44,8 (36,8)	31 (18 - 73,2)	48 (35,2)	41 (24,6 - 60)	0,346
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	170,5 (33,9)	167 (146 - 192)	176,3 (33,7)	172 (158 - 188)	0,422*
HDL (mg/dl)	59,4 (15,7)	60 (50 - 71,9)	61,7 (13,6)	62 (52,5 - 69,8)	0,561
LDL (mg/dl)	101 (35,6)	95,5 (77 - 113,5)	102,4 (31,8)	99 (84 - 113)	0,848*
TG (mg/dl)	76,5 (67,1)	62 (48 - 73)	85,5 (71,6)	63 (53 - 87,5)	0,584
Ολικά λιπίδια	448,7 (92,2)	448,5 (440 - 485)	462,8 (93,4)	454 (429 - 494)	0,618*
Lpa	20,3 (21,8)	8 (7,1 - 40,9)	21,8 (21,3)	10,3 (7,3 - 37,6)	0,763
APO-a1 (mg/dl)	147,6 (21,4)	140 (135 - 160)	138,3 (31,7)	140,2 (127 - 154)	0,231*
APO-b (mg/dl)	69,6 (23,4)	67 (57 - 86)	72,8 (20)	75 (60 - 85,9)	0,402
PT	16,2 (11,3)	12,2 (11,4 - 13,8)	11,4 (2,4)	11,5 (11 - 11,9)	0,155
APTT	37,9 (13,9)	33,5 (31 - 38,7)	33,1 (4)	32,6 (30,8 - 36)	0,398
INR	1,09 (0,17)	1 (0,99 - 1,18)	1,04 (0,09)	1,02 (1 - 1,05)	0,963
WBC	5427,5 (1978,7)	5190 (4030 - 5830)	6834,6 (1992,9)	6540 (5280 - 8400)	**0,032***
Ουδετερόφιλα	2871,8 (1505,9)	2396 (2000 - 3132)	4242 (1430,1)	4094,6 (2948,4 - 5400)	**0,011***
Λεμφοκύπαρα	2317,9 (629,6)	2157,5 (2024 - 2262)	2360,3 (864,7)	2100 (1794 - 2720)	0,716
CRP	1,58 (1,45)	1,3 (0,15 - 3,1)	1,85 (2,11)	1,15 (0,25 - 2,7)	0,987

$^{+}$Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στα λευκά αιμοσφαίρια και τα ουδετερόφιλα συγκριτικά με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Δεν διέφεραν σημαντικά οι υπόλοιπες εργαστηριακές μετρήσεις των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη υπερανδρογοναιμίας.

Στον παρακάτω πίνακα δίνεται το πάχος ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και οι μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 26. Μέτρηση πάχους ενδομητρίου και όγκου ωοθηκών λιποβαρών/ φυσιολογικού βάρους γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Πάχος ενδομητρίου	5,9 (2,3)	5,5 (4,4 - 6,7)	5,3 (2,4)	4,9 (4 - 6,7)	0,324
Όγκος αρ. ωοθήκης	11 (4,2)	11,7 (8 - 14)	10,2 (4,7)	9 (7,2 - 11,6)	0,141
Όγκος δεξιάς. Ωοθήκης	10,3 (3)	9,4 (8,2 - 12,3)	11,2 (5,4)	10,4 (7,6 - 13)	0,750

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του πάχους ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και στις μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 27. Μέτρηση τιμών αντιπονεκτίνης και ρεσιστίνης

	Υπερανδρογοναιμία				
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	P Student's t-test
Αντιπονεκτίνη	13,7(5,3)	14,5 (9,3-18,3)	12,9 (5)	13,5 (8,9-16,5)	0,752
Ρεσιστίνη	5,5 (1)	5,4 (5,2 - 6,2)	6,1 (2,2)	5,3 (4,3 - 8)	0,523

Δε διέφεραν σημαντικά οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

Έγιναν μετρήσεις στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης των λιποβαρών/φυσιολογικού βάρους συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, όπου οι βαθμολογίες φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 28. Μέτρηση δεικτών ινσουλινοαντίστασης λιποβαρών/φυσιολογικού βάρους συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
HIRSUTISM INDEX	10 (3,7)	10 (6 - 12)	8,6 (3,6)	8 (6 - 12)	0,085
HOMA-IR score	2,1 (1)	2 (1,2 - 2,8)	1,9 (3,2)	1,4 (1 - 2,1)	**0,041**
QUICKI score	0,35 (0,03)	0,34 (0,33 - 0,37)	0,36 (0,03)	0,36 (0,34 - 0,39)	0,184*
MATSUDA score	11,4 (5,8)	11,1 (6 - 14,6)	12,5 (6,8)	10,9 (7,7 - 16,4)	0,638

*Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερο HOMA-IR score σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπερανδρογοναιμία.

<u>Υπέρβαρες/παχύσαρκες (BMI≥25)</u>

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μετρήσεις των ορμονών των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 29. Ορμονικός έλεγχος υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών πάσχουσες ή όχι από υπερανδρογοναιμία

	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
FSH (m/U/ml)	5,9 (2,5)	5,5 (4,4 - 7)	5,9 (2,1)	5,8 (4,4 - 6,8)	0,834
LH (m/U/ml)	5,2 (2,8)	5,2 (3,3 - 6,9)	6,1 (4,4)	5,1 (3,6 - 7)	0,463
PRL	16,1 (13,8)	11 (8,4 - 19)	15 (7,4)	12,8 (9,6 - 19)	0,394
E2 (pg/ml)	37 (10,4)	34,8 (29 - 45)	48,2 (31)	42 (33 - 58)	0,096
Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)	35,8 (10,6)	36 (27 - 43)	70,8 (27,5)	69,5 (59 - 85)	**<0,001**
Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)	1,17 (0,54)	1,05 (0,68 - 1,66)	3,04 (1,71)	2,6 (2 - 3,29)	**<0,001**
17OHP (ng/ml)	0,92 (0,66)	0,61 (0,46 - 1,27)	1,45 (1)	1,2 (0,75 - 1,7)	**0,005**
DHEAS (μg/dl)	182 (89,1)	201 (92,2 - 222)	240 (120)	210 (135 - 355,5)	**0,042***
Δ4 Ανδροστενδιόνη (ng/ml)	1,89 (0,57)	1,9 (1,34 - 2,31)	2,9 (1,35)	2,6 (1,89 - 3,7)	**0,001***
SHBG (nmol/L)	38 (14,6)	38 (28 - 48)	36,8 (23)	31 (22,2 - 41)	0,852*
Κορτιζόλη αίματος (mg/dl)	13,3 (7,1)	12,6 (9,2 - 19,5)	27,2 (42,3)	16,9 (12,5 - 22)	0,050
T3 (nmol/L)	1,59 (0,44)	1,79 (1,3 - 1,97)	1,69 (0,55)	1,69 (1,2 - 2,1)	0,534
T4 (μg/dl)	7,7 (1,8)	8 (6,8 - 8,7)	8,1 (2,2)	8,1 (7,2 - 9,6)	0,490*
TSH (mU/L)	3,1 (2,2)	2,3 (1,7 - 3,5)	2,1 (1,5)	1,9 (1,4 - 2,4)	**0,042**

*Student's t-test

Οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές τεστοστερόνης (ελεύθερης και ολικής), 17OHP, DHEAS και Δ4 Ανδροστενδιόνης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες με υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές TSH σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν υπερανδρογοναιμία.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 30. Βιοχημικός εργαστηριακός έλεγχος υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	83,2 (10,1)	85 (73 - 89)	82,6 (15,2)	80,5 (74 - 89)	0,854*
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)	116,1 (34,3)	112,5 (89 - 131)	108,3 (41,2)	97 (82 - 132)	0,210
Ινσουλίνη νηστείας (μ/U/ml)	17,9 (7,8)	16 (11,7 - 25)	18,4 (13,7)	14,5 (9,3 - 23)	0,228
Ινσουλίνη 120 min (μ/U/ml)	114,1 (91,6)	73,6 (52,4 - 139)	102,8 (99,1)	71,3 (39 - 122)	0,382
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	185,7 (31,5)	188 (162 - 203)	188,2 (27,1)	188 (169,5 - 211,8)	0,753*
HDL (mg/dl)	57,7 (47,6)	42,5 (41 - 54)	51,3 (15,5)	50 (42 - 58)	0,242
LDL (mg/dl)	125 (35,3)	131,5 (98,6 - 142)	121,1 (29,7)	117,5 (101,5 - 141)	0,667*
TG (mg/dl)	119,9 (75,9)	86,5 (65 - 172)	101,6 (57,5)	92 (67 - 120)	0,699
Ολικά λιπίδια	502,6 (99,2)	500 (500 - 539)	538,2 (113,9)	508,5 (460 - 643)	0,521*
Lpa	88 (.)	88 (88 - 88)	32,5 (59,1)	14 (3,7 - 27,8)	0,172
APO-a1 (mg/dl)	132,5 (18,5)	127 (116 - 138)	123,3 (26,7)	128 (113 - 137)	0,306*
APO-b (mg/dl)	88,7 (21,3)	93,5 (81 - 98)	99 (98,3)	84 (69 - 102)	0,689
PT	16,9 (9,6)	12 (12 - 14,5)	16,4 (17,8)	11,3 (11 - 12,5)	0,105
APTT	42,4 (25,6)	31 (30,5 - 39)	31,1 (5,6)	32 (28 - 34,9)	0,309
INR	1,03 (0,11)	1 (1 - 1,04)	1,05 (0,14)	1,01 (0,99 - 1,11)	0,628
WBC	7480 (2200,4)	7795 (4900 - 9300)	8447,7 (2073,9)	8350 (7043 - 9400)	0,298*
Ουδετερόφιλα	4719,7 (1717,1)	5301,1 (2597 - 6012,1)	5065 (1298,2)	4959,3 (4332,6 - 6000)	0,571*
Λεμφοκύπαρα	2416 (652,3)	2181,1 (1911 - 3158,9)	2758,9 (914,8)	2569 (1980 - 3544)	0,432
CRP	5,37 (5,86)	3,1 (0,21 - 10,5)	5,55 (4,79)	4,7 (1,8 - 8,13)	0,722

$^{+}$Student's t-test

Δεν διέφεραν σημαντικά οι εργαστηριακές μετρήσεις των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη υπερανδρογοναιμίας.

Στον πίνακα 31 δίνεται το πάχος ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και οι μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Πίνακας 31. Μέτρηση πάχους ενδομητρίου και όγκου υπέρβαρων/παχύσαρκων ωοθηκών γυναικών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Πάχος ενδομητρίου	4,9 (1)	4,9 (4 - 5,7)	4,8 (2)	4,2 (3,6 - 5,4)	0,330
Όγκος αρ. ωοθήκης	11 (7)	9,1 (6,3 - 11,3)	9,9 (4,3)	10 (6,5 - 12,1)	0,755
Όγκος δεξιάς. Ωοθήκης	10,1 (4,3)	8,7 (6,5 - 14,6)	11,5 (4,9)	11,4 (7,7 - 14)	0,283

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του πάχους ενδομητρίου των συμμετεχουσών καθώς και στις μετρήσεις του όγκου ωοθηκών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 32. Μέτρηση τιμών αντιπονεκτίνης και ρεσιστίνης υπέρβαρων/ παχύσαρκων γυναικών

	Υπερανδρογοναιμία				
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	P Student's t-test
Αντιπονεκτίνη	9,6 (5,2)	9,2 (5,2 -13,9)	9,6 (5,4)	8,5 (4,8 - 12)	0,985
Ρεζιστίνη	6,8 (1,1)	6,4 (6 - 7,6)	7,6 (2,1)	7,6 (6 - 9,3)	0,467

Δε διέφεραν σημαντικά οι τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεσιστίνης των συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας.

Έγιναν μετρήσεις στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης των υπέρβαρων/παχύσαρκων συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, όπου οι βαθμολογίες φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί

Πίνακας 33. Μέτρηση δεικτών ινσουλινοαντίστασης και δασυτριχισμού υπέρβαρων/παχύσαρκων συμμετεχουσών, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

	Υπερανδρογοναιμία				**P Mann-Whitney test**
	Όχι		**Ναι**		
	Μέση τιμή (SD)	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	**Μέση τιμή (SD)**	**Διάμεσος (Ενδ. εύρος)**	
HIRSUTISM INDEX	10,8 (3,1)	10 (10 - 12)	10,8 (4,1)	11,5 (8 - 14)	0,893
HOMA-IR score	4,2 (2,3)	3,9 (2,3 - 6)	3,4 (2,8)	2,3 (1,7 - 4,3)	0,075
QUICKI score	0,33 (0,06)	0,31 (0,3 - 0,34)	0,33 (0,03)	0,34 (0,31 - 0,35)	0,754*
MATSUDA score	5,7 (4,8)	5,1 (2,1 - 6,2)	7,5 (6,8)	5,5 (3,9 - 9)	0,297

*Student's t-test

Δε διέφεραν σημαντικά οι βαθμολογίες των συμμετεχουσών στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και δσυτριχισμού, ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας

Στον πίνακα 34 φαίνονται συνολικά οι μετρήσεις των κλινικών χαρακτηριστικών καθώς και των ορμονικών μετρήσεων των συμμετεχουσών χωριστά σε ομάδες που ορίζονται από το BMI αλλά και από την ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας ή μη.

Πίνακας 34. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και ορμονικές μετρήσεις των γυναικών με PCOS ανάλογα με την ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, χωριστά σε ομάδες που ορίζονται από το BMI

	BMI≤25			BMI>25		
	Υπερανδρογοναιμία			Υπερανδρογοναιμία		
	Οχι	Ναι	P	Οχι	Ναι	P
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
Ακμή, N (%)						
Οχι	12 (35.3)	49 (41.2)	0.537+	13 (59.1)	34 (45.9)	0.279+
Ναι	22 (64.7)	70 (58.8)		9 (40.9)	40 (54.1)	
Ανδρογ/τική αλωπεκία, N(%)						
Οχι	22 (64.7)	77 (69.4)	0.609+	13 (59.1)	44 (61.1)	0.865+
Ναι	12 (35.3)	34 (30.6)		9 (40.9)	28 (38.9)	
Κάπνισμα, N (%)						
Οχι	28 (82.4)	88 (73.9)	0.313+	17 (81)	43 (58.1)	**0.055+**
Ναι	6 (17.6)	31 (26.1)		4 (19)	31 (41.9)	
Περίμετρος μέσης (cm)	81.3 (7.8)	80.1 (7.7)	0.504**	107 (11.9)	103.5 (11.6)	0.186**
Περίμετρος μηρού (cm)	86.2 (33.6)	72.1 (24.8)	**0.030****	86.6 (28)	88.4 (29.9)	0.412**
FSH (m/U/ml)	5.6 (2.3)	5.8 (2.1)	0.706**	5.9 (2.5)	5.9 (2.1)	0.834**
LH (m/U/ml)	5.5 (2.3)	7.4 (4.9)	0.102**	5.2 (2.8)	6.1 (4.4)	0.463**
PRL	18.5 (12.8)	18.7 (9.7)	0.611**	16.1 (13.8)	15 (7.4)	0.394**
E2 (pg/ml)	51 (34.3)	60.5 (88.9)	0.950**	37 (10.4)	48.2 (31)	0.096**
Τεστοστερόνη (total) (ng/dl)	40 (13)	68.3 (18.8)	**<0.001****	35.8 (10.6)	70.8 (27.5)	**<0.001****
Τεστοστερόνη (free) (pg/ml)	1.31 (0.6)	2.32 (1.16)	**<0.001****	1.17 (0.54)	3.04 (1.71)	**<0.001****
17-OHP (ng/ml)	1.15 (0.77)	1.38 (0.77)	**0.050****	0.92 (0.66)	1.45 (1)	**0.005****
DHEAS (μg/dl)	195 (79.3)	246.6 (123.7)	**0.028***	182 (89.1)	241.0 (120.0)	**0.042***
Δ4 (ng/mg)	1.96 (0.61)	2.9 (1.38)	**<0.001***	1.89 (0.57)	2.9 (1.35)	**0.001***
SHBG (nmol/L)	54.4 (25.4)	52.8 (25.8)	0.765*	38 (14.6)	36.8 (23)	0.852*
Κορτιζόλη (mg/dl)	22.8 (22.3)	28.5 (40.5)	0.819**	13.3 (7.1)	27.2 (42.3)	**0.050****
T3 (nmol/L)	1.5 (0.39)	1.49 (0.46)	0.636**	1.59 (0.44)	1.69 (0.55)	0.534**
T4 (μg/dl)	7.6 (1.4)	7.6 (1.4)	0.949*	7.7 (1.8)	8.1 (2.2)	0.490*
TSH (mU/L)	2.3 (1)	2.2 (1.6)	0.231**	3.1 (2.2)	2.1 (1.5)	**0.042****
Πάχος ενδομητρίου	5.9 (2.3)	5.3 (2.4)	0.324**	4.9 (1)	4.8 (2)	0.330**
Ογκος ωοθήκης (left)	11 (4.2)	10.2 (4.7)	0.141**	11 (7)	9.9 (4.3)	0.755**
Ογκος ωοθήκης (right)	10.3 (3)	11.2 (5.4)	0.750**	10.1 (4.3)	11.5 (4.9)	0.283**

+Pearson's chi-square test; *Student's t-test; **Mann-Whitney test

Στον πίνακα 35 φαίνονται τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και οι ορμονικές μετρήσεις ανάμεσα σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες, ανάλογα με το BMI

Πίνακας 35. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και ορμονικές μετρήσεις των γυναικών με υπερανδρογοναιμία χωριστά σε ομάδες που ορίζονται από το BMI

	BMI<25	BMI>25	P
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Ακμή, N (%)			
Οχι	49 (41.2)	34 (45.9)	0,515[+]
Ναι	70 (58.8)	40 (54.1)	
Ανδρογενετική αλωπεκία, N(%)			
Οχι	77 (69.4)	44 (61.1)	0,249[+]
Ναι	34 (30.6)	28 (38.9)	
Κάπνισμα, N (%)			
Οχι	88 (73.9)	43 (58.1)	**0,022**[+]
Ναι	31 (26.1)	31 (41.9)	
Περιφέρεια μέσης (cm)	80.1 (7.7)	103.5 (11.6)	**<0,001**[++]
Περιφέρεια μηρού (cm)	72.1 (24.8)	88.4 (29.9)	**<0,001**[++]
FSH (m/U/ml)	5.8 (2.1)	5.9 (2.1)	0,929[++]
LH (m/U/ml)	7.4 (4.9)	6.1 (4.4)	0,060[++]
PRL	18.7 (9.7)	15 (7.4)	**0,005**[++]
E2 (pg/ml)	60.5 (88.9)	48.2 (31)	0,277[++]
Τεστοστερόνη (total) (ng/dl)	68.3 (18.8)	70.8 (27.5)	0,455[++]
Τεστοστερόνη (free) (pg/ml)	2.32 (1.16)	3.04 (1.71)	**0,001**[++]
17-OHP (ng/ml)	1.38 (0.77)	1.45 (1)	0,634[++]
DHEAS (μg/dl)	246.6 (123.7)	241.0 (120.0)	0,639[++]
Δ4 (ng/ml)	2.9 (1.38)	2.9 (1.35)	0,980[++]
SHBG (nmol/L)	52.8 (25.8)	36.8 (23)	**<0,001**[++]
Κορτιζόλη (mg/dl)	28.5 (40.5)	27.2 (42.3)	0,855[++]
T3 (nmol/L)	1.49 (0.46)	1.69 (0.55)	**0,023**[++]
T4 (μg/dl)	7.6 (1.4)	8.1 (2.2)	0,158[++]
TSH (mU/L)	2.2 (1.6)	2.1 (1.5)	0,495[++]
Πάχος ενδομητρίου	5.3 (2.4)	4.8 (2)	0,288[++]
Όγκος ωοθήκης (left)	10.2 (4.7)	9.9 (4.3)	0,702[++]
Όγκος ωοθήκης (right)	11.2 (5.4)	11.5 (4.9)	0,726[++]

Τα άτομα με BMI άνω του 25 ήταν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό καπνιστές σε σύγκριση με τα άτομα με BMI κάτω του 25. Επίσης, τα άτομα με BMI άνω του 25 είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε περιφέρεια μέσης, περιφέρεια μηρού, ελεύθερη τεστοστερόνη και T3. Αντίθετα, τα άτομα με BMI άνω του 25 είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε PRL και SHBG.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έχει προηγουμένως, περιγραφεί ως ένα σημαντικό γυναικολογικό πρόβλημα, που επηρεάζει περίπου το 5% -7% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας (Knochenhauer ES et al 1998, Diamanti-Kandarakis E et al 1999, Asuncion M et al 2000, Azziz R et al 2004). Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας ή ανωοθυλακιορρηξία η οποία εκδηλώνεται με διαταραχές εμμήνου ρύσης ή αμηνόρροια, υπερανδρογονισμό (κλινική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων) ή υπερανδρογοναιμία (βιοχημική απόδειξη των αυξημένων ανδρογόνων) και την ύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών (τουλάχιστον σε μία ωοθήκη να υπάρχουν 8 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 2-9 mm ή όγκος ωοθήκης >10cm^3) είναι οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του PCOS, μετά τον αποκλεισμό άλλων υπερανδρογοναιμικών διαταραχών. Δύο από τις τρεις αυτές παραμέτρους ορίζουν το PCOS σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam.

Η υπερανδρογοναιμία είναι ένα από τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS (Zawadzki JK & Dunaif A 1992, The Rotterdam ESHRE /ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004). Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας και διαδοχικά του υπερανδρογονισμού είναι η υπερτρίχωση, η ακμή, το λιπαρό δέρμα, η αλωπεκία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και στειρότητα ή υπογονιμότητα Ως υπερανδρογοναιμία ορίζεται η αύξηση τουλάχιστον ενός τύπου ανδρογόνων στον ορό του αίματος. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τον επιπολασμό της υπερανδρογοναιμίας σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη, η υπερανδρογοναιμία ήταν παρούσα στο 78,2% των ασθενών με PCOS, διεγνωσμένες με τα κριτήρια του Rotterdam και στο 77,6% των ασθενών με PCOS, διεγνωσμένες με τα κριτήρια του NIH 1990. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει ότι η υπερανδρογοναιμία είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για τη διάγνωση του συνδρόμου. Στην μελέτη των Livadas S et al αναφέρθηκε ότι ο επιπολασμός της υπερανδρογοναιμίας σε ένα σύνολο 1218 γυναικών, πάσχουσες από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, διεγνωσμένες σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam, ήταν σε ποσοστό 58,8%, σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τα ευρήματά μας (Livadas S et al 2014). Επίσης, στην μελέτη των Huang A et al, σε ένα σύνολο 716 γυναικών διεγνωσμένων με PCOS, σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990, βρέθηκε ο επιπολασμός της υπερανδρογοναιμίας σε ποσοστό 75,3%, ποσοστό πλησίον με την παρούσα μελέτη (Huang A et al 2010).

Τα πιο συχνά ανδρογόνα που ελέγχονται είναι η ολική τεστοστερόνη (T), η ελεύθερη τεστοστερόνη (FT), η Δ4-ανδροστενεδιόνη (Δ4-A) και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), όπως και ο μεταβολίτης DHEAS μπορεί επίσης να μετρηθεί. Πολλές μελέτες έχουν βασιστεί μόνο στη μέτρηση της τεστοστερόνης για την ανίχνευση του βιοχημικού υπερανδρογονισμού σε PCOS (Tapanainen JS et al 1999, Powell BL et al 2005). Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι στις γυναίκες με PCOS, το ποσοστό αυξημένης τεστοστερόνης ήταν 58,4%, ενώ αυξημένα επίπεδα FT και Δ4-A βρέθηκαν σε ποσοστό 42,5% και 34,1% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η τεστοστερόνη είναι προφανώς ένας αξιόπιστος δείκτης υπερανδρογοναιμίας, μια παρατήρηση η οποία είναι συνεπής με προηγούμενες μελέτες (Cho LW et al 2008, Barth JH et al 2010, Golbahar J et al 2012). Ωστόσο, σύμφωνα με την μελέτη των Huang A et al, η FT ευρέθη πρωτίστως αυξημένη σε ποσοστό 57,5% σε σύγκριση με την T που ευρέθη αυξημένη σε ποσοστό 33%, σε αντίθεση με τη μελέτη μας (Huang A et al 2010).

Η FT είναι επίσης ένας από τους πιο διαδεδομένους δείκτες σε γυναίκες με υπερανδρογοναιμία, ωστόσο η μέτρηση είναι πολύπλοκη και χρονοβόρα. Σύμφωνα με την μελέτη των Pinola et al, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της τιμής της FT σε γυναίκες με PCOS, ηλικίας μεταξύ 18 και 50 ετών (Pinola et al 2015). Ωστόσο, οι απόψεις όσον αφορά τη σημασία της για την αξιολόγηση της υπερανδρογοναιμίας, παραμένουν αντικρουόμενες λόγω της περιορισμένης ποσότητας των δεδομένων στη διεθνή βιβλιογραφία. Από την άλλη πλευρά, η αξιολόγηση της FT έχει συσχετιστεί έντονα με την έρευνα του μεταβολικού συνδρόμου (Dong Z et al 2012).

Η Δ4-A είναι ο άμεσος πρόδρομος της τεστοστερόνης. Η Δ4-A θα μπορούσε επίσης να είναι ένας πολύτιμος δείκτης της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας, μια πρόταση η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο βαθμό από τη μελέτη του Γεωργόπουλου et al , οι οποίοι ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα Δ4-A στον ορό συσχετίστηκαν με πιο βαρύς φαινοτύπους PCOS και με πιθανή εμπλοκή στην επιδείνωση των χαρακτηριστικών PCOS(Georgopoulos NA et al 2014).

Αναλύοντας τα ευρήματα των μετρήσεων της T, FT και Δ4-A της μελέτης μας, είναι προφανές ότι ο πιο συχνός συνδυασμός ήταν η αυξημένη T με φυσιολογική FT και Δ4-A (25,6%), που υποδηλώνει τη σημασία του προσδιορισμού της τεστοστερόνης. Ο ακολουθούμενος συνδυασμός, σε ποσοστό 12,4%, ήταν με αυξημένη την ολική τεστοστερόνη και την ελεύθερη τεστοστερόνη και φυσιολογική τιμή της Δ4-A. Σε ποσοστό 10,2% βρέθηκαν και τα τρία ανδρογόνα (ολική τεστοστερόνη, ελεύθερη τεστοστερόνη και Δ4 ανδροστενεδιόνη) αυξημένα. Αντίθετα, μικρότερο ποσοστό (7,1%)

κατέλαβε ο συνδυασμός με αυξημένη μόνο τη Δ4 ανδροστενδιόνη, ενώ η τεστοστερόνη και ελεύθερη τεστοστερόνη βρέθηκαν σε φυσιολογικές τιμές.

Κατά την μελέτη των ορμονικού ελέγχου των γυναικών, ανάλογα με την ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας, βρέθηκαν με σημαντική στατιστική διαφορά, αυξημένες τιμές της T, FT, 17-OHP, Δ4-A και DHEAS ενώ σημειώθηκαν μειωμένα επίπεδα TSH.

Σε μία μελέτη του 2009, εξετάσθηκε μια ομάδα 337 γυναικών, με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Αυτό που διαπίστωσαν οι ερευνητές ήταν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, που είχαν χαμηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη είχαν επίσης και χαμηλότερες τιμές TSH. Οι γυναίκες με τις υψηλότερες τιμές TSH έτειναν να έχουν πιο σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη (Mueller A et al 2009). Σύμφωνα με ομόφωνη δήλωση της Androgen Excess και της POS Society (2012) ο υπο-υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με γυναίκες με υπερανδρογοναιμία και ίσως είναι η αιτία της ανωοθυλακιορρηξίας και διαταραχών εμμήνου ρύσεως.

Όσον αφορά τις βιοχημικές μετρήσεις των συμμετεχόντων γυναικών, βρέθηκαν με σημαντική στατιστική διαφορά, μειωμένες οι τιμές της Apo-a1 και PT και αυξημένα αντίθετα τα λευκά αιμοσφαίρια και τα ουδετερόφιλα, στις γυναίκες που έπασχαν από υπερανδρογοναιμία σε σχέση με τις μη πάσχουσες.

Μελετώντας το πάχος ενδομητρίου, τον όγκο των ωοθηκών, τις τιμές της αντιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης καθώς και τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης, δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες με ή χωρίς υπερανδρογοναιμία.

Μετά την κατανομή των γυναικών, σύμφωνα με το δείκτη μάζας σώματός τους, παρατηρήσαμε ότι τα άτομα με BMI μικρότερο ή ίσο με $25kg/m^2$ και υπερανδρογοναιμία, είχαν αυξημένα WBC και επίπεδα των ουδετερόφιλων και χαμηλότερες τιμές HOMA-IR, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπερανδρογοναιμία. Είναι ήδη γνωστό ότι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή και αυξημένος αριθμός των λευκών κυττάρων συμβαίνει σε ασθενείς με PCOS. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι δύο κορυφαίες παράμετροι, που δρουν αθροιστικά στην ανάπτυξη της λευκοκυττάρωσης, αλλά και η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να έχει επίσης ενεργό ρόλο σε αυτή την εκδήλωση, σύμφωνα με τη μελέτη των Papalou et al (Papalou O et al 2015). Αντίθετα αποτελέσματα , όσον αφορά τις τιμές της HOMA-IR, βρέθηκαν στην μελέτη των Yildiz B et al, όπου στις υπερανδρογοναιμικές γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, βρέθηκε αυξημένη η HOMA-IR σε σχέση με τις μη υπερανδρογοναιμικές γυναίκες (Yildiz B et al 2001).

Σε μια άλλη μελέτη των Cupisti S et al, σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας και του δείκτη μάζας σώματος, σε ασθενείς με αμηνόρροια, έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων και BMI> 26 kg / m^2 (Cupisti S et al 2007). Οι Kirschner et al ανέφεραν σε μελέτη τους ότι σε γυναίκες με αυξημένη παχυσαρκία (αναλογίες μέσης-ύψους μεγαλύτερη από 0,85) υπάρχουν υψηλότερα ποσοστά παραγωγής ανδρογόνων και αυξημένα επίπεδα FT και σε γυναίκες με χαμηλότερη σωματική παχυσαρκία (αναλογία μέσης-ύψος μικρότερο από 0,75), υπάρχουν αυξημένες ποσότητες οιστρόνης από αρωματοποίηση ανδροστενοδιόνης(Kirschner MA et al 1990). Η FT φαίνεται να είναι πιο κατάλληλο κριτήριο για τον προσδιορισμό της υπερανδρογοναιμίας σε σχέση με την T, σε ασθενείς που παρουσιάζουν αμηνόρροια (Cupisti S et al 2007).

Διαχωρίζοντας τις γυναίκες που έπασχαν από υπερανδρογοναιμία, ανάλογα με το BMI τους και ελέγχοντας τα σωματομετρικά τους χαρακτηριστικά και τις ορμονικές μετρήσεις, διαπιστώνουμε, όπως είναι φυσιολογικό, αυξημένες τιμές στις περιμέτρους μέσης και μηρού, σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες. Όσον αφορά τον ορμονικό έλεγχο, βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές προλακτίνης και SHBG ενώ αυξημένη τιμή της T3, στις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες, ενώ σχετικά με τα ανδρογόνα μόνο η τιμή της FT βρέθηκε αυξημένη, σε σύγκριση με γυναίκες με BMI≤25kg / m^2 .

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η ακμή, η ανδρογεννητική αλωπεκία και η μελανίζουσα ακάνθωση, σε ποσοστό 57,3%, 35% και 1,2% των γυναικών, αντίστοιχα.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ακμής και υπερτρίχωσης, θεωρούνται σημαντικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά του PCOS. Μια αναδρομική ανασκόπηση πινάκων από τους Clark et al παρουσίασαν την μέτρια έως σοβαρή ακμή ως την πιο κοινή εκδήλωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Clark CM et al 2014). Σε μια μελέτη 248 γυναικών με PCOS στην Ιταλία, μόνο η ακμή, χωρίς άλλα τριχοσμηγματογόνα χαρακτηριστικά, ήταν παρούσα σε ποσοστό 23.4% του πληθυσμού (Falsetti L et al 2002), ποσοστό αρκετά μικρότερο από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Σύμφωνα με τους Azziz R et al, σε μελέτη 716 γυναικών με PCOS, 14,5% από αυτές πάσχουν από ακμή, μόνη ή σε συνδυασμό με υπερτρίχωση (Azziz R et al 2004). Αντίθετα, ευρήματα συναφή με της δικής μας μελέτης διατυπώθηκαν από τους Slayden SM et al, όπου σε ποσοστό 63% ασθενών με ακμή και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βρέθηκαν με ένα τουλάχιστον αυξημένο ανδρογόνο(Slayden SM et al 2001).

Όσον αφορά την ανδρογενετική αλωπεκία, σύμφωνα με μια μετανάλυση των Anahita Jalilian et al σε Ιρανές γυναίκες, βρέθηκε σε ποσοστό 9% (Anahita Jalilian et al 2015), ποσοστό σημαντικά μικρότερο από το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης, όπου βρέθηκε σε ποσοστό 35%. Αντίθετα σε μια άλλη μελέτη, το 30% των γυναικών με PCOS ηλικίας μέχρι 40 ετών έδειξε ύπαρξη ανδρογενετικής αλωπεκίας (Madani Sani F et al). Ο επιπολασμός της αλωπεκίας σε PCOS ποικίλλει ευρέως, από 5% έως 50%, και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τη καθορίσουν σωστά (Azziz R et al 2009). Η διαφορά στα αποτελέσματα μπορεί να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες είναι η ηλικία και η αύξηση των ανδρογόνων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η διατροφή από την άποψη του σιδήρου, άλλα μέταλλα και πρωτεϊνική σύνθεση , η έκθεση σε διάφορα είδη στρες, αγχωτική ζωή, ορμονικές διαταραχές, ιδιαίτερα δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και άλλες ορμονικές ασθένειες που προκαλούν υπερβολική έκκριση ανδρογόνων, και έτσι έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην απώλεια μαλλιών.

Συγκρίνοντας τα κλινικά χαρακτηριστικά (ακμή, ανδρογεννητική αλωπεκία, μελανίζουσα ακάνθωση και δασυτριχισμό) στον υπό μελέτη πληθυσμό, δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστικά διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες που έπασχαν από υπερανδρογοναιμία και σ΄αυτές που δεν έπασχαν. Οδηγούμαστε, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι ο κλινικός υπερανδρογονισμός δεν αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα για τον βιοχημικό υπερανδρογονισμό στις Ελληνίδες γυναίκες με PCOS.

Μελετώντας τις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών ανάλογα με την ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με υπερανδρογοναιμία κάπνιζαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (32,3%). Παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και στην μελέτη των Xirofotos D et al όπου σε γυναίκες με PCOS βρέθηκε ότι το ποσοστό των καπνιζόντων ήταν 29,8% (Xirofotos D et al 2016).

Συμπερασματικά, υπερανδρογοναιμία στη μελέτη μας παρατηρήθηκε στο 78,2% των ασθενών με PCOS διεγνωσμένο με τα κριτήρια του Rotterdam και στο 77,6% των ασθενών με PCOS διεγνωσμένο με τα κριτήρια του NIH. Το πιο συχνό αυξημένο ανδρογόνο ήταν η τεστοστερόνη (58,4%) και η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της υπερανδρογοναιμίας ήταν η ακμή (57,3%). Ο πιο κοινός συνδιασμός ανδρογόνων ήταν η ύπαρξη αυξημένης τεστοστερόνης και φυσιολογική ελεύθερη τεστοστερόνη και Δ4 ανδροστενεδιόνη (25,6%) ακολουθούμενη από το συνδυασμό της αυξημένης ολικής τεστοστερόνης και ελεύθερης τεστοστερόνης, με φυσιολογικές τιμές της Δ4-Α, σε ποσοστό 12,4%. Η ταυτόχρονη μέτρηση της Τ και FT αποτελεί, λοιπόν, ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας έναντι της Δ4-Α. Τα άτομα με BMI≤ $25kg/m^2$ και υπερανδρογοναιμία, είχαν αυξημένα WBC και επίπεδα των ουδετερόφιλων και χαμηλότερες τιμές HOMA-IR σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπερανδρογοναιμία. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες με BMI $\geq 25kg/m^2$ και υπερανδρογοναιμία είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές TSH και υψηλότερες τιμές κορτιζόλης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπερανδρογοναιμία. Ο αντίκτυπος της υπερανδρογοναιμίας στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών με PCOS είναι εμφανής σε άτομα κανονικού βάρους (στατιστικά σημαντικές διαφορές στο HOMA-IR score και στην περιφέρεια ισχύου). Η FT φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένη και ως εκ τούτου πιο αντιπροσωπευτικό ανδρογόνο για τον προσδιορισμό της υπερανδρογοναιμίας σε σχέση με την Τ, σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.

Μελλοντικές μελέτες απαιτούνται στον τομέα για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά μας και θα βοηθήσουν στα κριτήρια καθορισμού και διάγνωσης της υπερανδρογοναιμίας ή του υπερανδρογονισμού στο PCOS, καθώς ο αριθμός των μελετών που δημοσιεύτηκαν στο συγκεκριμένο τομέα είναι περιορισμένος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams J. Polson DW, Franks S. “Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism.” Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293:355
2. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. Endocr Rev. 1985;6(3):400-20
3. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. Fertil Steril. 1994 Jul. 62(1):20-7. [Medline].
4. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE, et al. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2004 270:205–10
5. Anahita Jalilian, Faezeh Kiani, Fatemeh Sayehmiri, Kourosh Sayehmiri, Zahra Khodaee, Malihe Akbari. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. Iran J Reprod Med, 2015 Oct; 13(10): 591–604
6. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2004;18:737-54
7. Ashley CT, Warren ST. Trinucleotide repeat expansion and human disease. Annu Rev Genet 1995, 29:703-728
8. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrin Metab 2000;85:2434–2438.
9. Azziz R et al. Androgen excess in women : experience with over 1000 consecutive patients J Clin Endo Metab 2004; 89:453-462
10. Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E, Zacur HA. 11- hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. Fertile Steril 1991:55:733-741
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, (Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society) The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility 2009, Volume 91, Issue 2, pp456-488

12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess amd PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009 91: 456-88
13. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000;21:347-62
14. Azziz R, Ehermann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshettian AG et al Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial Jurnal of Clinical Emdocrinology and Metabolism 2001; 86: 1626-32
15. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephans KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in Women: Experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metabol 2004;89:453–462
16. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key Tl, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2745-9
17. Azziz R, Zacur HA. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1989:69:577-583
18. B. Runnebaum T. Rabe. Gynecological Endocrinology and Reproductive Medecine Volume 1, 1997, σελ.538
19. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. Hum Reprod. 20017:522-25. 108. Hollinrake E., Abreu A, Maifeld M, et al. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2007 87:1369-76
20. Balen Ah, Ganway GS, Kaltsas G, et al Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients Ham Reprod 1995; 10: 2107-2111
21. Baranao, J. L., and J. M. Hammond. Comparative effects of insulin and insulin-like growth factors on DNA synthesis and differentiation of porcine granulosa cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984; 124:484–490
22. Barbien, RL., Smith, S. and Ryan, KJ The role of hypennsulinemia in the pathogenesis of ovanan hyperandrogenism. FertiL StenL 1988; 50, 197-212
23. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with heperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:904-10

24. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol. 1983;147:90–101
25. Barbieri RL. , Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol. 1983 Sep 1. 147(1):90-101
26. Barbieri RL. Hyperandrogenism. In "Reproductive medicine and surgery" Edited by Wallach EE, Zacur H, St Louis. Mosby. 1995;Pp.209-229
27. Bardin CW, Lipsett MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries , J Clin Invest 1967; 46:235
28. Barnes R, Rosenfield RL: The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment Ann Intern Med 1989;110:386-399
29. Barth JH, Field HP, Yasmin E, et al. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. Eur J Endocrinol 2010; 162(3):611–615
30. Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P,et al. Sex hormonebinding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. Atherosclerosis 2005; 179: 369-73
31. Beins D M, Vinning R, Balasubramanian S :Regulation of neutral cholesterol esterase ahdacyl-CoA-Cholesterol acyltransferase in the rat adrenal gland. Biochem J 1982;202:631-637
32. Berga SL, Guzick DS, Winters SJ: Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation J Clin Endocrinol Metab 1993;77: 895-901
33. Berger MJ, Taymor ML, Patton WC: Gonadotropin levels and secretory pattern in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease Fertil Steril 1975;26: 619-626
34. Bleil ME, Appelhans BM, Adler NE, Gregorich SE, Sternfeld B, Cedars MI - Pubertal timing, androgens, and obesity phenotypes in women at midlife. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):E1948-52
35. Board JA, Rosenberg SM, Smeltzer JS. Spironolactone and estrogen-progestin therapy for hirsutism. South Med J. 1987 Apr. 80(4):483-6

36. Boyers SP, Buster JE, Marshall JR. Hypothalamic- pituitary-adrenocortical function during long-term low-dose dexamethasone therapy in hyperandrogenized women. Am J Obstet Gynecol 1982:142:330-9
37. Brawn M S, Kovannen P T, Goldstein J L: Receptor mediated uptake of lipoprotein- cholesterol its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. Rec Prog Horm Res 1979;35:215-257
38. Brown CJ, Goss SJ, Lubahm DB et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. Am J Hum Genet 1989, 44:264-269
39. Browne KR. Biology at work: rethinking sexual equality. New Brunswick, N.J: Rutgers University Press 2002; p. 112
40. Bulun S, Adashi E. The physiology and pathology of the female reproductive axis – Androgen secreting tumors of the ovary and adrenal. In:Williams (ed) Textbook of endocrinology. 10th ed. Elsevier, Philadelphia, USA, 2003:624
41. Burghen GA , Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperiunsulinism in polycystic ovary disease. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113- 6
42. Calvo RM, Asuncion M, Sancho J, et al. The role of the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and of skewed X-chromosome inactivation in the pathogenesis of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:1735-1740
43. Cano F, Garcia-Velasco JA, Millet A, et al. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women. J. Assist. Reprod. Genet. 1997 14:254-261
44. Car BR, Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract in: Harrison’s Principles of Internal Medicine 1987; 1818
45. Carey AH, Waterworth D, Patel K et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet 1994, 3:1873-1876
46. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndromeand extent of its relation to insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2007 92:2500-05
47. Carr B R :Disorders of the ovary and female reproductive tract, in Wilson J D, Foster D W (Eds), Williams Textbook of Endocrinology, W B Saunders Co, Philadelphia, 1992:733-798

48. Carson-Jurica MA, Schrader WT, O'Malley BW. Steroid receptor family, structure and function. Endocr Rev 1990, 11:201-220
49. Cascella T, Palomba S, De Sio I, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008 23:153-59
50. Cela E, Robertson C, Rush K, et al. "Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia" Eur J Endocrinol 2003;149:439
51. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. Nucl Acids Res 1994, 22:3181-3186
52. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituary ovarian responses to gonadotropin releasing hormone-agonist testing. J Clin Endocrinol Metab. 2000 85:995-1000
53. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JKH, Vale WW, Rivier JE, Judd HL: Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist J Clin Endocrinol Metab 1983;56:897-903
54. Chang RJ, Nakaruma RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metabol. 1983 57:356-59
55. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. JEADV 2011; 25:637–46
56. Chen W, Tsai SJ, Liao CY, et al. Higher levels of steroidogenic acute regulatory protein and type I 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in the scalp of men with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol 2006; 126:2332-5
57. Chen W, Zouboulis C, Orfanos CE. The 5a- reductase system and its inhibitors. Dermatology 1996; 193: 177-184
58. Chin D, Shackleton CH, Prasad VK, et al. Increased 5alpha-reductase and normal 11betahydroxysteroid dehydrgenase metabolism of C19 and C21 steroids in a young population with polycystic ovarian syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 13:253-59
59. Cho LW, Kilpatrick ES, Jayagopal V et al. Biological variation of total testosterone, free androgen index, and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implications for identifying hyperandrogeneamia. Clin Endocrinol 2008; 68(2):390–394

60. Chunyan He, Cuilin Zhang, David J. Hunter, Susan E. Hankinson, Germaine M. Buck Louis, Mary L. Hediger and Frank B. Hu - Age at Menarche and Risk of Type 2 Diabetes: Results From 2 Large Prospective Cohort Studies - Am. J. Epidemiol. 2010; 171 (3): 334-344
61. Ciaraldi TP, el- Roely A, Madar Z, Rekichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75 : 577-583
62. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod. 1998 Jun. 13(6):1502-5
63. Clark CM, Rudolph J, Gerber DA, Glick S, Shalita AR, Lowenstein EJ. Dermatologic manifestation of hyperandrogenism: a retrospective chart review. Skinmed 2014;12(2):84-88
64. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. "The prevalence of polycystic ovaries in women with type II diabetes mellitus." Clin Endocrinal (Oxf) 2000;52:81
65. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. Eur J Endocrinol, 1997;136:339-348
66. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol. 1992;37:119-25
67. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS, Heterogenecity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30:459-470
68. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr. 93(4):1135-42
69. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24. CD005552
70. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(10):5060-6

71. Crosignani PG, Colombo M,Vegetti W, et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. Hum Reprod. 2003 18:1928–32
72. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. JAMA. 1982 Mar 5. 247(9):1295-8
73. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Beckmann MW, Mueller A. Evaluation of biochemical hyperandrogenemia and body mass index in women presenting with amenorrhea. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115 (5):298-302
74. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 1994 Feb. 61(2):281-7
75. D. Stöckl, A. Döring, A. Peters, B. Thorand, M. Heier, 4, C. Huth, H. Stöckl, W. Rathmann, B. Kowall and C. Meisinger - Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32–81 years) from the general population: the KORA F4 Study - – Diabetologia Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism © Springer-Verlag 2011
76. Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, et al. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with 110 polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17a-hydroxylase/C17-20 lyase promoters. Fertil Steril 2002, 77:274-280
77. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004 109:27–32
78. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3847–3853. [PubMed]
79. Davoren JB, Hsueh AJW. Insulin enhances FSH-stimulated steroidogenesis by cultured rat granulosa cells. Mol Cell Endocrinol, 1984 ;35:97–105
80. Degitz K., Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. The best of JDDJ, Special Issue, 2009; 7:32-9
81. Derkesen J, Naggesser SK, Meinders AE. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. N Engl Med 1994;331:968-73
82. Despres JP et al. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients BMJ 2001; 322: 716-720

83. Diamanti- Kandarakis E, Tolis G, Duleba AJ. Androgens and therapeutic aspects of antiandrogens in women. J Soc Gynecol Invest 1995; 2: 577- 592.
84. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis Ml, Bergiele AT et al. Microsatellite polymorphism (tttta)n at -528 base pairs of gene CYP11a influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000, 73:735-741
85. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis Ml, Zapanti ED, et al. Polymorphism T-+C (- 34bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999, 71:431-435
86. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4006–4011.
87. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome amd the beneficial effect of metformin therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86:4666-73
88. Dong Z, Chen X, Li L, Huang J, Yin Q, Yang D. Free testosterone level correlated with the metabolic abnormalities dependent on central obesity in women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocronol Diabetes 2012; 120(6):355-360
89. Dsala P, Creasman W.Germ cell, stromal and other ovarian tumors. In: Clinical gynecologic oncology.Mosby-Yearbook, 1997:351
90. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. Obstet. Gynecol. Surv. 2008 63:39-48. 58
91. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperin-sulinemia. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:499-507
92. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppresion of hyperandrogenism does not improve peripheral or hpatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:699-704
93. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774- 800
94. Dunaif A, Segal KR, Futtrweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989 38:1165-74

95. Dunn J F, Nisula B C, Rodbard D : Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both steroid binding globulin and corticosteroids binding globulin in human plasma. J Clin Endocrinol Metabol 1981;53:58-68
96. Edwards A, Hammond HA, Jin L et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. Genomics 1992, 12:241-253
97. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care. Jan 1999;22(1):141-6
98. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion Endocr Rev 1995;16: 322-353
99. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb. 82(2):524-30
100. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan M, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS :Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome J Clin Endocrinol Metab1997;82: 2108-2116
101. Eil C, Edelson SK. The use of human skin fibroblasts to obtain potency estimates of drug binding to androgen receptors. J Clin Endocrinol Metab1984; 59:51
102. Erenus M, Yücelten D, Durmusoglu F, Gürbüz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. Fertil Steril. 1997 Dec. 68(6):1000-3
103. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. Endocr Rev. 1985 Summer. 6(3):371-99
104. Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with plycystic ovty syndrome. J Endocrinol Invest. 2008 31:35-41
105. Evans DJ, Hooffman DG, Kalkhoff RK, Kissebah AH Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in

pre-menopausal women Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1983; 57: 304-310

106. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. Gynecol Endocrinol. 1996
107. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine–metabolic and ultrasonographic differences. Gynecol Endocrinol.2002;16:275–284
108. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001;16:36-42
109. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, et al. Laparoscopic ‘‘drilling’’ by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 15:CD004143
110. Fauser BCJM, De Jong FH: Gonadotropins in polycystic ovarian syndrome. Am NY Acad Sci 1993;687: 150-161
111. Fauser BCJM, Pache TD, Lamberts SWJ, de Jong FH, Hop WCJ, Dahl KD: Serum immunoreactive and bioctive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities with or without polycystic ovarian disease J Clin Endocrinol Metab 1991;73: 811-817
112. Ferimann D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metabol 1961; 21:1440
113. Fernández-Rhodes L et al, Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB - Association of Adiposity Genetic Variants With Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. Am J Epidemiol. 2013 Apr 4
114. Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. Postgrad Med. 1983 59:17–20.
115. Fleckenstein G, Sattler B, Hinney B, Wuttke W, Osmers R, Emons G. Adroblastoma of the ovary: Clinical diagnostic and histopathologic features. Oncology 2001, 24:286–291
116. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes.Diabetes. 1985 Feb. 34(2):101-7

117. Fogel RB, Malhorta A, Pillar G, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86 :1175-80
118. Fowler PA, Anderson RA, Saunders PT, Kinnell H, Mason JI, Evans DB, Bhattacharya S, Flannigan S, Franks S, Monteiro A, et al. Development of steroid signaling pathways during primordial follicle formation in the human fetal ovary. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1754–1762. [PubMed]
119. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with PCO. In: Clinics in obstetrics and gynaecology V. 12/NO 3, 1985 Reproductivy endocrinology
120. Friedman CI, Richards S, Kim MH. Familial acanthosis nigricans. A longitudinal study. J Reprod Med. 1987;32:531–6
121. Fruzzeti F, Bersi C, Pazzini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effacts. Fertil Steril, 1999;71:445-451
122. Futterweit W, Dunaif A, Hsu-Chong Yeh, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. Journal of the America Academy of Dermatology, November 1988 Volume 19, Issue 5, Part 1, Pages 831–836
123. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11a promoter variation, polycystic ovarian syndrome and serum testosterone, J Clin Endocrinol Metab 2004, 89:2408-2413
124. Gadducci A, Gargini A, Palla OC, et al. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? Gynecol. Endocrinol. 2005 20:200-8
125. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, et al. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. Br J Dermatol. 2005 152:824–25
126. Georgopoulos NA, Papadakis E, Armeni AK, Katsikis I, Roupas ND, Panidis D. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Hormones (Athens) 2014; 13(2):213-221
127. Gharani N, Waterworth DM, Batty S et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997, 6: 397-402

128. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R et al. 5’ Polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:4174
129. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1158-65
130. Givens JR, Anderson RN, Ragland JB, Wiser WL, Unstot ES Adrenal function in hirsutism 1. Dirunal change and response of plasma A,T,17PoF, LH and FSH to dexamethasone and ½ unit of ACTH . Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1975;40:988-1000
131. Givens JR: Polycystic ovaries - a sign, not a diagnosis Sem Reprod Endocrinol 1984;2: 271-280
132. Golbahar J, Al-Ayadhi M, Mohan Das N, Gumaa K. Sensitive and specific markers for insulin resistance, hyperandrogenemia, and inappropriate gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Bahrain. Int J Womens Health2012; 4:201–206
133. Goldstein J L, Anderon R G W, Brown M S :Coated pits, coated vesicles, and receptor mediated endocytosis. Nature 1979;279:679-685
134. Goldzieher JW, Green JA: The polycystic ovary 1. Clinical and histologic features J Clin Endocrinol Metab1962; 22: 325-338
135. Gray JM, Dudley SD, Wade GN. In vivo cell nuclear binding of 17 β-[3 H]-estradiol in rat adipose tissues. Am J Physio1981;240:E43
136. Griffin J E, Wilson J D :Disorders of the testis and the male reproductive tract, in Wilson J D, Foster D W (Eds), Williams Textbook of Endocrinology, W B Saunders Co, Philadelphia 1992:799-852
137. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR et al. Diadnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. Oct 2005;112(17):2735-52
138. Gupta M, Chia SY. Ovarian Hormones: Structure, Biosynthesis, Function, Mechanism of Action, and Laboratory Diagnosis. T. Falcone and W. Hurd. Clinical Reproductive Medicine and Surgery. Philadelphia, PA: Mosby Inc.; 2007. 22
139. Gwynne J T, Strauss J F: The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. Endocr Rev 1982;3:299-329

140. Gynecological Endocrinology and Reproductive Medecine Volume 1 B. Runnebaum T. Rabe 1997 σελ537
141. Hague WH, Adams J, Rodda C, et al. “The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives.” Clin Endocrinal (Oxf) 1990;33-501
142. Hall J :Polycystic ovarian disease as a neuroendocrine disorder of the female reproductive axis. Endocrinol Metabol Clin N Am 1993;22:75-92
143. Harada N, Ogawa H, Shozu M et al. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. Am J Hum Genet 1992, 52: 666-672. Ill
144. Hardy K, Robinson FM, Paraschos T, et al. Normal development and metabolic activity of preimplamantation embryos in vitro from patients with polycystic ovaries. Hum Reprod. 1995 10:2125-35.
145. Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815-30
146. He C, Chasman DI, Dreyfus J, et al - Childhood obesity and the timing of puberty. Trends Endocrinol Metab 2009;20(5):237-242
147. Heijinen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2006 1:13-21.
148. Hillier SG,Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. Mol Cell Endocrinol 1991; 75:R1-R6
149. Hillier SG: Structure and function in the polycystic ovary in Shaw RW, editor. Polycystic ovaries: a disorders or a symptom? Parthenon Publishing Group, 1991; pp 17-29
150. Holte J: Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with polycystic ovary syndrome in Polycystic Ovary Syndrome, Bailliere’s Clinical Endocrinology and Metabilism Bailliere Tindall April 1996;10:221-247
151. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2004 18:773–88

152. Horton R, Tait JF, Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. J Clin Invest 1966;45:301
153. Huang A, Kathleen B, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. Fertility and Sterility, 2010, 93(6): 1938-1941
154. Hwang JL, Seow KM, Lin YH, et al. IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. Hum. Reprod. 2005 20:1261-65
155. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3526-30
156. Ito T, Horton R. The source of plasma dihydrotestosterone in man. J Clin Endocrinol Metab, 1970; 31:363
157. Ito Y, Fisher CR, Conte FA et al. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. Proc Nat Acad Sci USA 1993, 90:11673-11677
158. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. - Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. Mol Cell Endocrinol 2006;254-255:172-178
159. Jakimiouk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86:1318-1323
160. Jakubowicz DJ, Nestler JE, : 17-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss J Clin Endocrinol Metab1997; 82: 556-560
161. Jakubowicz DJ, Nestler JE: 17-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss J Clin Endocrinol Metab1997;82: 556-560
162. James W, Berger T, Elston D. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 2005 (10th ed.). Saunder

163. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. Valproate is associated with newonset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. Biol Psychiatry 2006 59:1078-86
164. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol 1973:117:976-982
165. Kahn JA, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome. Adolesc Med 1999;10:321-336
166. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2000;85(7):2402-2410
167. Kelekci KH, Kelekci S, Incki K et al. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women with or without mild acne. Int J Dermatol 2010; 49: 775–779
168. Kerchner A., Lester W, Stuart SP, et al. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. Fertil Steril. 2009 91:207-12
169. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome Clin Endocrinol 1992;36:105-111
170. Kirschner MA, Samoglik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:473
171. Kirschner MA, Sinhamakapatra S, Zucker IR, Loriaux I, Nieschiag E. The production, origin and role of dehydroepiandrosterone ahd D5-androstenediol as androgen prehormones in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab1973;37:183
172. Kirschner MA, Zucker IR, Jesperson DL. Ovarian and adrenal vein catheterization studies in women with idiopathic hirsutism. In James VHT, Serio M, Guisti G (eds). The Endocrine Function of the Ovary. New York. Academic Press.1976,pp 443-456
173. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3078–3082. [PubMed: 9745406]

174. Koivunen RM, Jutinen J, Vauhkonen I, et al. “Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes” J Clin Endocrinal Metab 2001;86:2591
175. Korobkin M. Overview of adrenal imaging/adrenal CT. Urol Radiol 1989;11:221-6
176. Kortez A, Nouriel H, Steiner Z, Griffel B, Kraus L, Freund U et al. Resistant hypertension associated with a renin-producing ovarian Sertoli cell tumor. Am J Clin Pathol 1986, 85:242–247
177. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 May. 68(5):800-5
178. Kovanen P T, Faust J R, Brown M S, Goldstein J L :Low dencity lipoprotein receptors in bovine adrenal cortex. 1.Receptor mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured adrenocortical cells. Endocrinol 1979;104:599-609
179. Krischner MA, Samojlik E, Drejka M et al Adrogen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990; 70: 473-479
180. Krysiak R1, Okopien B. ¨The effect of atorvastatin and atorvastatin-ezetimibe combination therapy on androgen production in hyperandrogenic women with elevated cholesterol levels¨Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Feb;123(2):75-9
181. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Elsevier-Saunders; New York, 2005
182. LaSpada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al. Androgen receptor gene mutations in x-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991, 352:77-79
183. Legro RS, Driscoll D, Straus Ⅲ F, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Nat Acad USA 1998; 95:14956-60.
184. Legro RS. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: treating a phenotype without a genotype. Mol Cell Endocrinol. 1998 Oct 25. 145(1-2):103-10
185. Lergo RS, Dunaif A. Menstrual disorders in insulin resistant states Diabetes Spectr 1997; 10: 185-190
186. Lewis KA, Gray PC, Blount AL, MacConell LA, Wiater E, Bilezikjian LM, Vale W. Betaglycan binds inhibin and can mediate functional antagonism of activing signaling. Nature 2000; 404:411-4

187. Li TC, Saravelos H, Chow MS, et al. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. Br J Obstet Gynaecol. 1998 105:338–44
188. Liddle GW. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1960;20:1539
189. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, Marinakis E, Tolia N, Drakou M, Kaldrymides P, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. Endocrine, 2014, 47: 631–638
190. Lobo RA: A disorder without identity: "HCA", "PCOS", "PCOSD", "PCOSS", "SLS". What are we going to call it?! Fertil Steril 1995;63: 1158-1159
191. Logan KA, Juengel JL, McNatty KP. Onset of steroidogenic enzyme gene expression during ovarian follicular development in sheep. Biol Reprod. 2002;66:906–916. [PubMed]
192. Longcope C : Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Clin Endo Metabol 1986;15 (2):213-228
193. Longscope C. Androgen metabolism and clearance, in : Aziz R. Androgen Excess Disorders 1997 pp 37-46.
194. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization on the X chromosome. Science 1988, 240:327-330
195. Madani Sani F, Akhbari Z. A review of the factors influential in the development of PCOS. Quarterly Journal. 2010;47, 48:49–54
196. Marszalek B, Lacinski M, Babych N, et al. Investigations on the genetic polymorphism in the region of CYP17 gene encoding 5'-UTR in patients with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol 2001, 15:123-128
197. Mason HD, Willis DS, Beard RW et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. J Clin Endocrinol Metab 1994, 79:1355-1360
198. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006;85:420-7

199. Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options. Paediatr Drugs 2006;8:311-8
200. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment : insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419
201. McConell LA, Leal MA, Vale W. The distribution of detaglycan protein and Mrna in rat brain, pituitary, and gonads:implications for a role for betaglycan in inhibin – mediated reproductive functions. Endocrinol 2002; 143:1066-75
202. Merrin PK, Alexander WD «Cushing's syndrome induced by medroxyprogesterone.». BMJ (Clinical research ed.) 1990;301 (6747): 345
203. Michaud PA, Suris JC, Deppen A. Reproductive aging-associated common genetic variants and the risk of breast cancer. Breast Cancer Res 2012;14(2):R54
204. Miller WL Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocri Rev 1988, 9:295-318
205. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994:78:241-246
206. Moll GW Jr, Rosenfield RL. Testosterone binding and free plasma androgen concetrations under physiologic conditions: characterization by flow dialysis technique. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49:730-736
207. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC:Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. J Clin Endocrinol Metab 1996;81: 2854-2864
208. Mueller A1, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL, Beckmann MW, Häberle L. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2009 Nov;24(11):2924-30. doi: 10.1093/humrep/dep285.Epub 2009 Aug 3
209. Muth S, Norman J, Sattar N, et al. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) often undergo protracted treatment with metformin and are disinclined to stop: indications for a change in licensing arrangements? Hum Reprod. 2004 19:2718–20

210. Nagamani M, Van Dinh T, Kelver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. Am J Obstet Gynecol 1986:154:384-389
211. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. Human Reprod 1995; 10: 75- 81.
212. Naka KK, Kalantaridou SN, Kravariti M, et al. Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study Fertil Steril. 2011 95:203-9
213. Navaratnarajah R., Pilay OC, Hardiman P, et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. Semin Reprod Med. 2008 26:62-71
214. Nebert DW, Nelson DR, Adesnik M et al The P450 gene superfamily: recommended nomenclature for the chromosomal loci. DNA 1989, 8:1-13
215. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Lergo RS, Strauss JF III, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5925-33
216. Nesler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN et al Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1989; 68: 1027-1032
217. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovolution in the polycystic ovary syndrome New England Journal of Medicine 1998; 338: 1876-1880
218. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome New England Journal of Medicine 1999; 340: 1314-1320
219. Nestler JE, Jakubowicz DJ: Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome N Engl J Med 1996;335:617-623
220. Nestler JE, Jakubowicz DJ: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens J Clin Endocrinol Metab1997; 82:4075-4079
221. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels

in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Jan. 72(1):83-9

222. Nestler JE,Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG: Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome J Clin Endocrinol Metab1989;68:1027-1032
223. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Gynotyping steroid 21-hydroxylase deficiency : hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:320-6
224. Nichols T, Nugent CA.Tyler fundal height. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. J Clin Endocrinol Metab 1965: 25:343 – 9
225. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing’s syndrome. The Journal of American Medicine. 2005;118(12):1340–1346
226. NOVAK’S Γυναικολογία III Jonathan S), Eli Y. Adashi, Paula A. Hillard . Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
227. O’driscoll J, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC.A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. Clin Endocrinol (Oxf) 1994, 41:231–23
228. Okamura F, Tashiro A, Utumi A, et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. Metabolism 2000 49:1255-60
229. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousus GP, Miller DL, Katzu DU et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing’s syndrome. N Engl J Med 1991:325:897-905
230. Oliva E, Alvarez T, Young R. Sertoli cell tumors of the ovary. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 54 cases. Am J Surg Pathol 2005, 29:143–156
231. Oren I, Fleishman SJ, Kessel A, Ben-Tal N. Free diffusion of steroid hormones across biomembranes: a simplex search with implicit solvent model calculations. Biophys J. 2004;87:768–779. [PMC free article][PubMed]
232. Papalou O, Livadas S, Karachalios A, Tolia N, Kokkoris P, Tripolitakis K, Diamanti-Kandarakis E. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect

relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandogenemia. Hormones (Athens) 2015; 14(1):91-100

233. Paradisi G, Steinberg HO, Hampfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. Circulation 2001 103:1410–5
234. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 1989 Jan. 68(1):173-9
235. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, et al Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries American Journal of Obstetric Gynecology 1986; 154: 139-144
236. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug. 85(8):2767-74
237. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA et al. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generatorto inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab, Feb 1998;83(2):582-90
238. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995 Feb 1. 273(5):402-7
239. Peiris A, Stagner J, Plymate S, Vogel R, Heck M, Samols E.Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. J Clin Endocrinol Metab1993;76:279-82
240. Pierce MB, Leon DA (2005) Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen Children of the 1950s Cohort Study. Am J Clin Nutr 2005;82:733–739
241. Pieris An, Mueller A, Struve MF, et al Relationship of androgenic activity to splachnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1987; 64: 162-169

242. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, Ruokonen A, Puukka K, Tapanainen JS, Morin-Papunen LC. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(9):3400-3407
243. Pittaway DE. Neoplastic causes of hyperandrogenism. Infert Reprod Med Clin North Am 1991;2:531-45
244. Plymate S, Hoop R, Jones R, Matej L.Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. Metabolism 1990; 39:967-70
245. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S. "Polycystic ovaries – a common finding in normal women" Lancet 1998;1:870
246. Poretski I, Cataldo NA, Giudice LC. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev 1999; 20: 535- 582
247. Poruondo JA, Tejada RF, Benito JA, Bilbao FJ. Laparoscopy, ovarian and endometrial biopsies in secondary amenorrhea. Endoscopy 1982; 14:209
248. Prelević GM, Würzburger MI, Balint-Perić L, Puzigaća Z. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1989;3:269-80
249. Raff H, Findling JW. «A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome». Ann. Intern. Med. 2003; 138 (12): 980–91
250. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. J. Affect. Disod. 2003;74:229-304
251. Rasgon NL, Reynolds MF, Elman S, et al. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. J Affect Disord. 2005 89:217-25
252. Rebar RW, Judd HL, Yen SSC, Rakoff J, VandenBerg G, Naftolin F: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome J Clin Invest 1976;57: 1320- 1329
253. Rebuffe-Scrive M, Culberg G, Lundberg PA et al Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease Hormone and Metabolic Research 1989; 21: 391-397
254. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N, Lonnroth P, Abrahamsson L, Smith U, Bjorntrop P. Fat cell metabolism in different regions in women:Effect of menstrual cycle, pregnancy and lactation. J Clin Invest 1985;75:1973

255. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997;349:191-5
256. Rizzo M, Berneis K. Lipid tiad or atherogenic lipoprotein phenotype: a role in cardiovascular prevention? J. Atheroscler Thromb. 2005 12:237-39
257. Robin A, Thakkar H, Taylor N, et al. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. N Engl J Med. 1994 330:460-65
258. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW: Dysregulation of cytochrome P450cl7 as the cause of polycystic ovary syndrome Fertil Steril 1990;53: 785-791
259. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing-hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1994, 79: 1686-1692
260. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. J Clin Endocrinol Metab. Sep 2013;98(9):3572-83
261. Rosier A, Leiberman E. Enzymatic detects of steroidogenesis: 11β- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Adolesc Endocrinol 1984: 13:47
262. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. J Am Coll Cardiol. 2008 51:997–1002
263. Powell BL, Haddad L, Bennett A, Gharani N, Sovio U, Groves CL, Rush K, Goh MJ, Conway GS, Ruokomen A, Martikainen H, P outa A, Taponen S, Hartikainen AL, Halford S, Zeggini E, Jarvelin MR, Franks S, McCarthy MI. Analysis of multiple data sets reveals no association between the insulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits. J Clin Endocrinol Metab2005; 90:2988-2993.
264. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 83:614–21
265. San Millan JL, Sancho J, Calvo RM et al. Role of the pentanucleotide (tttta)n polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. Fertil Steril 2001, 75: 797-802.
266. Schwartz's Principles of Surgery, 8th Edition by F. Brunicardi, Dana Andersen, Timothy Billiar, David Dunn, John Hunter, Raphael E. Pollock, p 1455

267. Sedano HO, Gorlin RJ.: Acanthosis nigricans. Oral Surg. 1987; 63:462-467Tasjian D, Jarrat M.: Familial acantnosis nigrcans. Arch. Dermatol. 1984; 120:1351-1354
268. Segall-Gutierrez P, Du J, Niu C, Ge M, Tilley I, Mizraji K, Stanczyk FZ. Effect of subcutaneous depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA-SC) on serum androgen markers in normal-weight, obese, and extremely obese women. Contraception. 2012 Dec;86(6):739-45
269. Seibel MM. Toward understanding the pathophysiology and treatment of polycystic ovary disease. Semin Reprod Endocrinol 1984;2:297
270. Sengoku K, Tamate K, Takuma N, et al. The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. Hum. Reprod. 1997 12:474-7
271. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event free survival:results from the National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2008 93:1276-84
272. Shenenberger DW, Utecht LM. Removal of unwanted facial hair. Am Fam Physician. 2002 Nov 15. 66(10):1907-11
273. Shima S, Mitsunaga M, Nakao T : Eggects of ACTH on cholesterol dynamics in rat adrenal tissue. Endocrinol 1972; 98:808-814
274. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multiethnic cohort. Atherosclerosis 2007 192:197–203
275. Siminoski K, Goss P, Drucker DJ «The Cushing syndrome induced by medroxyprogesterone acetate» Annals of internal medicine 1989;111 (9): 758–60
276. Simpson E R : Cholesterol side-chain cleavage, cytochromic P-450, and the control of steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 1979;13:213-227
277. Slayden SM, Moran C, Sams JWM, Boots LR and Aziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertility and Sterility 2001; 75(5): 889-892
278. Smith KD, Steinberg E, Perloff WH: Polycystic ovarian disease (PCOS): a report of 301 patients Am J Obstet Gynecol 1965;93:994-1001

279. SperoffL, Glass RH, Kase NG: Anovulation and the polycystic ovary in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 5th Edition, William & Wilkins1994, pp 457-482

280. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5a-Reductase activity in polycystic ovary syndrome. Lancet 1990 335:431-33

281. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2002 May. 53(5):469-73

282. Takayama K, Fukaya T, Sasano H et al. Immunohistochemical study of steroidogenesis and proliferation in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 1996, 11:1387-1392

283. Talbott E, Guzick D, Clerici A et al Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 1995; 15: 821-826

284. Tan SL, Fahri J, Homburg R, et al. Induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome with pulsatile GnRH. Obstet Gynecol. 1996 88:221–26

285. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, Rajkowa M, White D, Franks S, Antila L, Pettersson KS, Huhtaniemi IT. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1711-1715.

286. Taylor AE, Mc Court B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE: Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome J Clin Endocrinol Metab 1997;82: 2248-2256

287. Taylor L, Ayers JW, Gross MD, Peterson ED. Diagnostic considerations in virilization:iodomethyl-norcholestrol scanning of androgen secreting tumors. Fertil Steril 1986;46:1005-10

288. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 alpha-hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogénie states. Clin Endocrinol 1997, 46:131-134

289. The Rotterdam ESHRE /ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 19:41-47.

290. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008 Mar. 23(3):462-77

291. Trakakis E, Basios G, Trompoukis P, et al. An update on 21-hydroxylase deficit congenital adrenal hyperplasia. Gynecol Endocrinol 2010; 26:63-71

292. Tucci S, Futterweit W, Conception ES et al. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in Caucasian women with marker at the insulin receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 2001,86:446-449

293. U B Kaiser, E Sabbagh, R A Katzenellenbogen, P M Conn, W W Chin. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone, Proc Natl Acad Sci U S A 1995, 92;26: 12280-12284

294. Udoff LC and Adashi EY. Intraovarian regulation of ovarian androgen secretion in PCOS. In Azziz R, Nestler JE and Dewailly D. Androgen Excess Disorders in Women Lippincott-Raven, Philadelphia, USA 1997; p.295-301

295. Urbanek M. Legro R. Driscoll D. et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1999, 96:8573-8578

296. Urbanek M. Legro R. Driscoll D. et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1999, 96:8573-8578

297. Valimaki M, Pelkonen R, Porkka L, SivulaA, Kahri A. Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing’s syndrome due to adrenocortical adenoma. Clin Endocrinol . 1984:20:229-36

298. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database Syst Rev. 2003. CD001125

299. Velazquez EM, Mendosa S, Hamer T, Sosa F, Clueck CJ metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperimsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy Metabolism 1994; 43: 647-654

300. Vgontzas AN, Legro RS,Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role f insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 200186:517-20

301. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. Gynecol Endocrinol 1999, 13:394–400
302. Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. Cutis 1990:45:319-21, 325-6
303. Wajchenberg BI, Achando A, Okada H, Czeresnia CE, Peixoto S, Lima SS, Goldman J: Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test J Clin Endocrinol Metab1986; 63: 1204-1210
304. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF: Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease; indirect evidence for partial gonadotroph desensitization J Clin Endocrinol Metab 1988;66: 165-172
305. Waterman M R, Simpson E R: Regulation of the biosynthesis of the cytochrome P450 involved in steroid hormone synthesis. Mol Cell Endocrinol 1985;39:81-89
306. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Quinn PG, McAllister JM. Increased cytochrome P450 17alpha-hydroxylase promoter function in theca cells isolated from patients with polycystic ovary syndrome involves nuclear factor-1. Mol Endocrinol 2004, 18:588-605
307. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JR. Adrenal function in hirsutism:II. Effect of an oral contraceptive. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:676
308. Wild RA. Long term health consequences of PCOS. 2005 Hum. Reprod. 8:231-39
309. Willis DS, Watson H, Mason HD, Franks S. Premature response to luteneizing hormone of granulose cells from avolutary women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. J Clin Endocr Metab 1998; 83: 3984- 3991
310. Witchel SF. Hyperandrogenism in adolescents. Adol Med 2002; 13: 1- 11.
311. Witt BR, Thomeycroft. Reproductive steroid hormones: Generation, degradation, reception and action. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 563- 567
312. 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. 1995 Jan. 80(1):233-8

313. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML 3rd. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. Ann Intern Med. 1993 Jun 1. 118(11):860-4
314. Xirofotos D, Trakakis E, Peppa M, Chrelias C, Panagopoulos P, Christodoulaki C, Sioutis D, Kassanos D. The amount and duration of smoking is associated with aggravation of hormone and biochemical profile in women with PCOS. Gynecol Endocrinol. 2016;32(2):143-6.
315. Yeh T, Zaloudek C, Kurman R. Functioning tumors and tumor-like conditions of the ovary: Sex cord stromal tumors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Chapter 102 ON CD-ROM, Copyright 2002
316. Yen SSC The polycystic ovary syndrome Clin Endocrinol 1980;12: 177-208
317. Yildiz BO, Bolour S Woods K, et al. Visually scoring hirsuitism. Hum. Reprod. 2010 16:51-64.
318. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, et al. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. J Clin Endocrinol Metab. 2002 87:3871-75
319. Yildiz BO1, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemiaEur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Dec 10;100(1):62-6.
320. Young JM, McNeilly AS. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. Reproduction, 2010;140:489–504. [PubMed]
321. Young R, Goldzieher J.W. Clinical Manifestations of Polycystic Ovarian Disease. In: Endocrinology and metabolism clinics of North America. V. 17/No 4. p 632, December 1988
322. Young R, Scully R. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinico-pathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985, 9:543–569
323. Young RH, Scully RE. Sex-cord stromal steroid cell and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine and paraneoplastic manifestations. In :Kurman RJ, ed. Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York:Springer-Verlag, 1994:783-847
324. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP: Merriam GR, editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications1992 pp 377-384

325. Zhang J, Young RH, Arseneau J, Scully RE. Ovarian stromal tumors containing lutein or Leyding cells (luteinized thecomas and stromal Leyding cell tumors):a clinopathological analysis of 50 cases. Int J Gynecol Pathol 1982:1:270-285
326. Αδαμόπουλος Δ.Α, 1994β Αρρενοποιητικά σύνδρομα-Δασυτριχισμός. Στη «Βασική Ενδοκρινολογία». Εκδότες: Κούτρας ΔΑ, Αδαμόπουλος ΔΑ, Ράπτης ΣΑ και Σουβατζόγλου ΑΜ. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου. Αθήνα, σελ. 570-594
327. Διαμάντη-Κανδαράκη Ε., Αλεξανδράκη Κ., Οικονόμου Φ. Υπερανδρογοναιμία, σε: Πανίδης Δ, Παπαδήμας Ι. Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής στην γυναίκα και τον άντρα 2004; 7: 88- 89
328. Διαμάντη-Κανδαράκη Ε., Αλεξανδράκη Κ., Οικονόμου Φ. Υπερανδρογοναιμία, σε: Πανίδης Δ, Παπαδήμας Ι. Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής στην γυναίκα και τον άντρα 2004; 7: 94- 95
329. Καλτσάς Θ. Άλλες αιτίες υπερανδρογοναιμίας, Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία. 13ος Κύκλος, Γονάδες, Αθήνα 2010 σελ.231-232
330. Κρεατσάς Γ. Παθολογία του Εμμηνορρυσιακού Κύκλου σε: Κρεατσά Γ: Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική 1998; Τόμος 1, 8: 107- 108.
331. Μιχαλάς Σ.Π. Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2000
332. Μπατρίνος Λ. Μ.. «Φλοιός των επινεφριδίων». Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Π.Χ.Πασχαλίδης, 1991σελ. 220-221
333. Πανίδης Δ, Ρούσσος Δ. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Κλινικά χαρακτηριστικά, ενδοκρινολογικά ευρήματα και διαγνωστική προσέγγιση. Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην 1992;4(3):218 – 229
334. Ρούσσος Δ, Πανίδης Δ, Παθοφυσιολογία της ωοθηκικής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS, Μοριακή προσέγγιση. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία, 2008; 20(1): 58 – 64,