ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΜΕ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Ελένη Αρμένη, MD
Ιατρός

Αθήνα 2014

Ημερομηνία αίτησης υποψήφιου διδάκτορα 12.11.2008

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής 24.2.2009

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

1) Ειρήνη Λαμπρινουδάκη
   Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

2) Νικόλαος Τριανταφύλλου
   Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

3) Λέοντας Αραβαντινός
   Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος 1.6.2009

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής 17.1.2014

Μέλη επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

1) Γεώργιος Κρεατσάς
   Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας

2) Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη
   Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού

3) Ειρήνη Λαμπρινουδάκη
   Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

4) Νικόλαος Τριανταφύλλου
   Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

5) Γεώργιος Μαστοράκος
   Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας

6) Λέοντας Αραβαντινός
   Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας

7) Κίμων Σταματελόπουλος
   Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Βαθμός διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

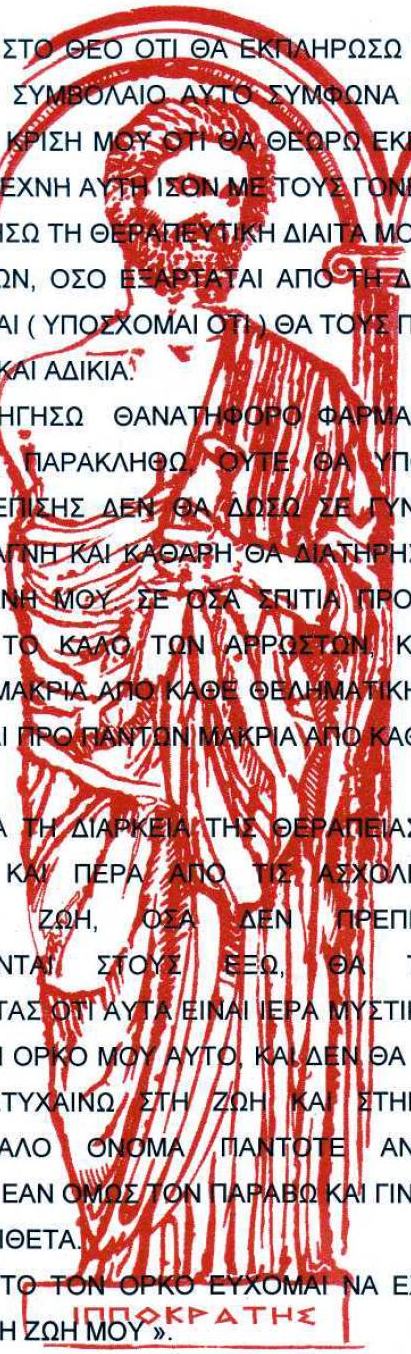
ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ .

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

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».



Αρμένη Ελένη
Νέστου 8 β
15235 Βριλήσσια - Αθήνα
2106009726 - 6947759223

Ηλεκτρονική διεύθυνση : elenaarmeni@hotmail.com

Εκπαίδευση

1. **2ο Λύκειο Βριλησσίων:** 15.6.1999 αποφοίτηση
2. **Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ μετά από επιτυχείς πανελλαδικές εξετάσεις**
   Πτυχιούχος στις 18.12.2006 με βαθμό πτυχίου «λίαν καλώς»
3. **Διδάκτορ της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, με τίτλο:** «Συσχέτιση δομικών και λειτουργικών δεικτών πρώιμης αθηρωμάτωσης με τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες» που βαθμολογήθηκε με «Άριστα», 12.3.2014

Ερευνητική δραστηριότητα

Επιστημονική συνεργάτις του Ιατρείου Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Αρεταίειο Νοσοκομείο: 15.4.2008 – σήμερα

Κλινική εμπειρία

Ειδίκευση στην Εσωτερική Παθολογία
Γ.Ν.Α. Σισμανόγλειο, έναρξη 11 Οκτώβρη 2010 - σήμερα

Ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις

1) ***Thyroid function and postpartum mood disturbances in Greek women***
J Affect Disord. 2010 Mar; 121(3): 278-82
Irene Lambrinoudaki; Demetrios Rizos**;** **Eleni Armeni**; Paraskevi Pliatsika; Angeliki Leonardou; Angeliki Sygelou; John Argeitis; Georgia Spentzou; Dimitrios Hasiakos; Ioannis Zervas; Constantinos Papadias

2) ***Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy.*** J Neurol Sci. 2010 Mar 15; 290(1-2): 131-4
Triantafyllou N, Labrinoudaki I, **Armeni Eleni**, Evagelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, Tsivgoulis G.

3) ***BsmI Vitamin D receptor's polymorphism and bone mineral density in men and premenopausal women on long-term antiepileptic therapy.*** European Journal of Eur J Neurol 2011 Jan;18(1):93-8
Lambrinoudaki, Irene; Kaparos, George; **Armeni, Eleni**; Alexandrou, Andreas; Damaskos, Christos; Logothetis, Emmanuel; Creatsa, Maria; Antoniou, Aristidis; Kouskouni, Evangelia; Triantafyllou, Nikolaos

4) ***The frequency of early, spontaneous miscarriage associates with the leu33pro polymorphism of Glycoprotein IIIa: a pilot study.*** Aust N Z J Obstet Gynaecol 2010 Oct;50(5):485-90
Lambrinoudaki, Irene; **Armeni, Eleni**; Kaparos George J; Christodoulakos George E; Sergentanis, Theodor N; Alexandrou, Andreas; Creatsa, Maria; Kouskouni, Evangelia.

5) ***Sex hormones in postmenopausal women receiving low-dose hormone therapy: the effect of body mass index*** Obesity (Silver Spring) 2011 May;19(5):988-93
Lambrinoudaki Irene; **Armeni Eleni**; Rizos Demetrios; Deligeoroglou E; Kofinakos P; Kaparos G; Alexandrou A; Creatsa M; Logothetis E; Kouskouni E

6) ***Maternal circulating osteoprotegerin and soluble RANKL in pre-eclamptic women.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Feb; 154(2):141-5
Vitoratos Nikolaos, Lambrinoudaki Irene, Rizos Demetrios Rizos, **Armeni Eleni**, Alexandrou Andreas, Creatsas George

7) ***The effect of Vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study*** J Obstet Gynaecol Res 2011 Oct;37(10):1415-22
Creatsa Maria, Pliatsika Paraskevi, Kaparos George, Antoniou Aristidis, **Armeni Eleni**, Tsakonas Efstratios, Panoulis Constantinos, Alexandrou Andreas, Dimitraki Evangelia, Christodoulakos George, Lambrinoudaki Irene

8) ***Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women*** Metabolism 2012 Feb;61(2):193-201
Creatsa Maria, **Armeni Eleni**, Stamatelopoulos Kimon, Rizos Demetrios, Georgiopoulos Georgios, Kazani Maria, Alexandrou Andreas, Dendrinos Spyridon, Augoulea Areti, Papamichael Christos, Lambrinoudaki Irene

9) ***Subclinical atherosclerosis in menopausal women with low to medium calculated cardiovascular risk.*** Int J Cardiol 2013 Mar 20;164(1):70-6
Lambrinoudaki I, **Armeni E**, Georgiopoulos G, Kazani M, Kouskouni E, Creatsa M, Alexandrou A, Fotiou S, Papamichael C, Stamatelopoulos K

10) ***Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women*** Climacteric 2012Aug;15(4):350-7
Irene Lambrinoudaki, Areti Augoulea, **Eleni Armeni**, Demetrios Rizos, Andreas Alexandrou, Maria Creatsa, Maria Kazani, Georgios Georgiopoulos, Alexandra Livada, Aimilia Exarchakou, Kimon Stamatelopoulos

11) ***Pneumonia presenting with lower right abdominal pain and migratory polyarthritis*** Respiratory Medicine Case Reports, Volume 5, 2012, pages 29-30
Armeni Eleni, Mylona Vasiliki, Karlis George, Makrygiannis Elias

12) ***Determinants of quality of life in Greek middle-age women: A population survey***
Maturitas 2012 Feb;71(2):154-61
Panayota Giannouli; Ioannis Zervas; **Eleni Armeni**; Kalliopi Koundi; Areti Spyropoulou; Andreas Alexandrou; Aikaterini Kazani; Areti Augoulea; Maria Creatsa; Irene Lambrinoudaki

13) ***High normal TSH is associated with arterial stiffness in healthy postmenopausal women*** J Hypertens 2012 Mar;30(3):592-9
Lambrinoudaki Irene, **Armeni Eleni**, Rizos Demetrios, Georgiopoulos Georgios, Kazani Maria, Alexandrou Andreas, Deligeoroglou Efthymios, Livada Alexandra, Psychas Charalampos, Creatsa Maria, Bouboulis George, Alevizaki Maria, Stamatelopoulos Kimon

14) ***Recently postmenopausal women have the same prevalence of subclinical carotid atherosclerosis as age and traditional risk factor matched men***
Atherosclerosis 2012 Apr;221(2):508-13
Kimon S Stamatelopoulos; **Eleni Armeni**; Georgios Georgiopoulos; Maria Kazani; Katerina Kyrkou; Athanasios Kolyviras; Andreas Alexandrou; Maria Creatsa; Christos M Papamichael; Irene Lambrinoudaki

15) ***Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism, calcium metabolism and bone mineral density in patients with multiple sclerosis: a pilot study***
Neurol Sci 2013 Aug;34(8):1433-9
Irene Lambrinoudaki, Elias Patikas, George Kaparos, **Eleni Armeni**, Demetrios Rizos, Pinelopi Thoda, Andreas Alexandrou, Aristidis Antoniou, George Tsivgoulis, Stergios Gatzonis, Constantinos Panoulis, Nikolaos Triantafyllou

16) ***Arterial stiffness is increased in asymptomactic non-diabetic postmenopausal women with a PCOS phenotype***
J Hypertens 2013 Oct;31(10):1998-2004
Eleni Armeni, Kimon Stamatelopoulos, Demetrios Rizos, George Georgiopoulos, Maria Kazani, Aikaterini Kazani, Athanasios Kolyviras, Konstantinos Stellos, Konstantinos Panoulis, Andreas Alexandrou, Maria Creatsa, Christos Papamichael, Irene Lambrinoudaki

17) ***Cross-sectional long-term micronutrient deficiencies following sleeve gastrectomy vs. Roux-en Y gastric bypass: a pilot study***
Surg Obes Relat Dis 2014 Mar-Apr;10(2):262-8
Andreas Alexandrou, **Eleni Armeni**, Evangelia Kouskouni, Evangelia Tsoka, Theodoros Diamantis, Irene Lambrinoudaki

18) ***Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors.*** Gynecol Endocrinol 2013 Feb;29(2):125-8
Grigoriou V, Augoulea A, **Armeni E**, Rizos D, Alexandrou A, Dendrinos S, Panoulis K, Lambrinoudaki I

Ακαδημαϊκό έργο

MSc Μεταβολικά Νοσήματα των οστών, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, συγγραφή των παρακάτω κεφαλαίων του βιβλίου:

- Προεμμηνοπαυσιακή Οστεοπόρωση
- Εμμηνόπαυση

Κλινική έρευνα

2008-2010: Πρωτόκολλο PTH

2008-2009: Πρωτόκολλο επιληψίας

2008-2009: Πρωτόκολλο λοχειακής κατάθλιψης

2008-2014: Πρωτόκολλο μεταβολικού συνδρόμου

2008 – 2014 Πρωτόκολλο φλεγμονής – αθηρωμάτωσης

2009 – 2010 Πρωτόκολλο υποκλινικής αθηρωμάτωσης και κλιμακτηριακής συμπτωματολογίας

2010 – 2014 Πρωτόκολλο εμμηνοπαυσιακό PCOS

Ανακοινώσεις σε ιατρικά συνέδρια

Διεθνή συνέδρια

- ✓ 7 προφορικές
- ✓ 37 αναρτημένες

Ελληνικά συνέδρια

- ✓ 10 προφορικές
- ✓ 36 αναρτημένες

Βραβεία – Διακρίσεις

- Διαγωνισμός "Under 34 competition" του 14th, 15th, 16th World Congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, Italy, 4-7 March 2010; Firenze, Italy, 7-10 March 2012; Firenze, Italy, 7-10 March 2014), βράβευση στις 100 καλύτερες εργασίες (100 winning abstracts)
- Leading Health Professionals of the World 2011 – International Biographical Centre, Cambridge, England (IBC)
- International fellow travel grant winner, American Association of Clinical Endocrinologists, 20th Annual Meeting & Clinical Congress, 13-17 April 2011, San Diego, USA
- Fellow travel grant winner, ICE/ECE 2012, Florence, Italy

Πρόλογος

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή των γυναικών. Οι επιπτώσεις του συνδρόμου σχετίζονται με διαταραχές της αναπαραγωγικής ικανότητας αλλά και του μεταβολικού προφίλ των γυναικών, και εμμένουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο η επιστημονική κοινότητα φαίνεται να στρέφει το ενδιαφέρον της σχεδόν αποκλειστικά στην αναπαραγωγική λειτουργία των νέων γυναικών με PCOS. Η επιβάρυνση του μεταβολικού προφίλ, ιδιαίτερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με PCOS δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα.

Από την άλλη πλευρά, η εμμηνόπαυση σχετίζεται ανεξάρτητα με μεταβολικές διαταραχές σημαντικής έκτασης, ενώ αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η καρδιαγγειακή νόσος σχετίζεται με εκσεσημασμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και στα δύο φύλα, ενώ η επίπτωση της είναι μεγαλύτερη σε νέους άνδρες σε σύγκριση με νέες γυναίκες. Μετά τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας και την άρση της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των γυναικών φαίνεται να εξισώνεται με τον αντίστοιχο κίνδυνο των ανδρών, σε μια ηλικία γύρω στα 50 έτη. Στη βάση αυτή, γυναίκες με PCOS, οι οποίες εκδηλώνουν επιβαρυμένο μεταβολικό προφίλ ήδη από τη νεαρή ηλικία πιθανόν να αποτελούν ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μετά την εμμηνόπαυση.

Η πρωτοτυπία της μελέτης μας έγκειται στην αξιολόγηση της υποκλινικής αγγειακής νόσου σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως.

Στο γενικό μέρος παρουσιάζονται στο πρώτο κεφάλαιο αναλυτικά στοιχεία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, με ιδιαίτερη μνεια στα διαγνωστικά κριτήρια και τις αναπαραγωγικές, μεταβολικές και ψυχοκοινωνικές επιπλοκές του συνδρόμου, όπως πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις αυτών. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρατίθεται μια αναλυτική περιγραφή της εμμηνόπαυσης, των επιπλοκών της καθώς και τις πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις εμμηνοπαυσιακών γυναικών ανάλογα με την υποκείμενη συμπτωματολογία τους. Στο τρίτο κεφάλαιο παρατίθενται αναλυτικά στοιχεία αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και τις μεθόδους εκτίμησης υποκλινικών βλαβών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της παρούσας μελέτης, το πρωτόκολλο επιλογής των γυναικών του δείγματος, η μεθοδολογία εκτίμησης των υποκλινικών βλαβών του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς και των εργαστηριακών αναλύσεων, τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης, τα συμπεράσματα και η βιβλιογραφία. Στο τέλος παρατίθεται η ξενόγλωσση δημοσίευση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Αν. Καθηγήτρια κ. Ε. Λαμπρινουδακη για την εμπτοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτής της διατριβής, για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές και τις επικοδομητικές παρατηρήσεις της σε όλα τα στάδια της μελέτης αυτής, αλλά και για την εξαιρετική συνεργασία μας όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Ευχαριστώ επίσης τον Αν. Καθηγητή κ. Κίμωνα Σταματελόπουλο για τις επικοδομητικές παρατηρήσεις του και τις συμβουλές του στο σχεδιασμό και τη συγγραφή της μελέτης καθώς και στην στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Παράλληλα, ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Κρετσά για την δυνατότητα που μου έδωσε να εργαστώ μέσα στους χώρους και τα εργαστήρια του Αρεταίειου Νοσοκομείου, στα πλαίσια της διεκπόνισης της παρούσας διατριβής. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου, για την αδιάκοπη ενθάρρυνση και την υποστήριξη της σε όλο το χρονικό διάστημα της ενασχόλησης μου με την παρούσα διατριβή.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 13

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ 13

1. Εισαγωγή 13

1.1. Επιδημιολογία 13

1.2. Ιστορική αναδρομή 13

1.3. Κριτήρια διάγνωσης PCOS με την πάροδο του χρόνου 15

1.3.1. Κριτήρια NIH, 1990 16

1.3.2. Πρόταση Homburg, 2002 17

1.3.3. Κριτήρια Rotterdam, 2003 18

1.3.4. Τροποποιημένα κριτήρια NIH 19

1.3.5. Κριτήρια AE-PCOS, 2007 20

2. Φαινότυποι του PCOS 22

3. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του PCOS 24

3.1. Μεταβολικές επιπλοκές 24

3.1.1. Ινσουλινοαντοχή και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 24

✓ *Επιδημιολογία* 25

✓ *Προδιαθεσικοί παράγοντες* 25

✓ *Παθοφυσιολογία* 26

✓ *Πρόληψη και θεραπεία* 28

3.1.2. Παχυσαρκία 28

3.1.3. Δυσλιπιδαιμία 32

3.1.4. Μεταβολικό σύνδρομο 33

3.2. Διαταραχές αναπαραγωγής 37

3.2.1. Υπερανδρογοναιμία 37

3.2.2. Ωοθηκική δυσλειτουργία 38

3.2.3. Διαταραχές της γονιμότητας 40

- *Τροποποίηση του τρόπου ζωής* 41
- *Κιτρική κλομιφαίνη* 42
- *Χορήγηση εξωγενών γοναδοτροφινών* 43
- *Λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών* 44

3.2.4. Επιπλοκές στην εγκυμοσύνη 46

3.2.5. Κακοήθειες 48

- *Ενδομητρική υπερπλασία* 49

- *Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών* 50
- *Καρκίνος μαστού* 52

3.3. Καρδιαγγειακός κίνδυνος 53

3.3.1. Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου 54

3.3.2. Δείκτες υποκλινικής αγγειακής νόσου 58

3.3.3. Καρδιαγγειακά συμβάματα 60

3.4. Ψυχολογικές επιπλοκές και ποιότητα ζωής 62

***3.4.1.* Ψυχολογικές επιπτώσεις** 62

***3.4.2.* Ποιότητα ζωής** 64

4. Μεταβολές στα χαρακτηριστικά του PCOS με την αυξανόμενη ηλικία 66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ 69

1. Εισαγωγή 69

2. Επιδημιολογία 70

3. Περιεμμηνόπαυση ή κλιμακτήριος 72

3.1. Όψιμη αναπαραγωγική περίοδος (Στάδιο -3) 73

3.2. Πρώιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -2). 73

3.3. Όψιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -1). 74

3.4. ***Πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάσεις +1α, +1β, +1γ).*** 74

3.5. Όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση +2) 75

4. Συνέπειες της ένδειας οιστρογόνων 75

4.1. Άμεσες επιπτώσεις 76

4.1.1. Αγγειοκινητικά συμπτώματα 77

4.1.2. Ψυχολογικές διαταραχές 80

4.2. Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις 82

4.2.1. Ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος. 82

- *Ατροφική κολπίτιδα* 82
- *Ακράτεια ούρων* 86

4.2.2. Ατροφία του μυϊκού συστήματος 88

4.2.3. Ατροφία του δέρματος 92

4.3. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις 94

4.3.1. Καρδιαγγειακό 94

- ***Επιδημιολογία*** 94
- ***Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα*** 95
- ***Σχέση με την εμμηνόπαυση*** 97

- ***Επίδραση των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα*** 98

4.3.2. Οστεοπόρωση 103

- ***Επιδημιολογία της οστεοπόρωσης*** 104
- ***Διαγνωστικά κριτήρια της εμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης*** 105
- ***Εκτίμηση κινδύνου κατάγματος*** 106
- ***Θεραπεία της οστικής νόσου*** 108

5. Θεραπευτικές επιλογές των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων 112

5.1. Ορμονική θεραπεία 112

5.2. Φυτοοιστρογόνα 114

5.3. Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων 116

5.4. Τιβολόνη 117

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ 119

1. Καρδιαγγειακή νόσος 119

2. Επιδημιολογία 120

3. Ταξινόμηση της αθηροσκληρυντικής νόσου 123

4. Φάσεις της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας 123

5. Παθογένεια καρδιαγγειακής νόσου 125

5.1. Αθηρογένεση 125

5.1.1. ***Παθογενετικός μηχανισμός*** 126

5.1.2. ***Πρώιμο ινοαθήρωμα λεπτής κάψας*** 128

5.1.3. ***Προχωρημένο αθήρωμα: ινοαθήρωμα λεπτής κάψας - ρήξη*** 129

5.1.4. *Σχηματισμός σύνθετης πλάκας* 131

5.2. Ενδοθηλιακή λειτουργία 132

5.3. Αρτηριακή σκληρία 133

6. Ανίχνευση υποκλινικής αγγειακής νόσου μέσω μη-επεμβατικών δεικτών 138

6.1. Υποκλινικοί δείκτες αγγειακής δομής 138

6.1.1. ***Ιστορική αναδρομή*** 138

6.1.2. ***Χαρακτηριστικά καρωτιδικών αρτηριών*** 139

6.1.3. ***Προβλεπτική αξία των δεικτών αγγειακής δομής*** 139

6.2. Διαταραχές της αγγειακής λειτουργίας 143

6.2.1. Εκτίμηση ενδοθηλιακής λειτουργίας 143

6.2.2. Εκτίμηση αρτηριακής σκληρίας 145

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 149

1. Εισαγωγή 149

2. Μεθοδολογία 152
2.1. Πρωτόκολλο μελέτης 154
2.2. Βιοχημικά και ορμονολογικά αντιδραστήρια 155
2.3. Αγγειολογικές εξετάσεις 156
2.3.1. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα 157
2.3.2. Flow Mediated Dilatation (FMD). 157
2.3.3. Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) 159
2.3.4. Ανάλυση του κύματος πιέσεως (PWA) 159
2.3.5. Μέτρηση της διατασιμότητας (distensibility). 160
3. Στατιστική ανάλυση 161
4. Αποτελέσματα 162
5. Συζήτηση 173
5.1. Αρτηριακή σκληρία και PCOS 173
5.2. Εμμηνοπαυσιακό PCOS - αρτηριακή σκληρία 177
5.3. Εμμηνοπαυσιακό PCOS - λοιποί δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης 178
5.4. Εμμηνοπαυσιακό PCOS και καρδιαγγειακός κίνδυνος 179
5.5. Εμμηνοπαυσιακό PCOS – παθογένεια αρτηριακής σκληρίας 184
5.6. Περιορισμοί της μελέτης 187
5.7. Συμπεράσματα 188
Βιβλιογραφία 189

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1. Εισαγωγή

1.1. Επιδημιολογία

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS) (1) αποτελεί τη συνηθέστερη ενδοκρινολογική διαταραχή στις γυναίκες. Η επίπτωση του συνδρόμου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του (2) Κυμαίνεται μεταξύ 4 – 10%, σύμφωνα με τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (U.S. National Institutes of Health – NIH) ενώ σύμφωνα με τα ευρύτερα κριτήρια του Rotterdam η επίπτωση είναι μεγαλύτερη, έως και 15%, καθώς συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι φαινότυποι (1, 3). Η συχνότητα του PCOS, όπως εκτιμάται με τα κριτήρια NIH, δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάμεσα σε φυλετικές και εθνικές ομάδες, υποδηλώνοντας ότι το σύνδρομο είναι ένα αρχαίο παθολογικό εξελικτικό χαρακτηριστικό το οποίο ήταν παρών πριν ακόμα οι άνθρωποι εγκαταλείψουν την Αφρική (3).

Στην Ελλάδα η επίπτωση έχει εκτιμηθεί της τάξης του 6,77%, σύμφωνα με τα δεδομένα μιας μελέτης διασταύρωσης που περιλάμβανε 192 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας από το νησί της Λέσβου, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του 1990 (2, 4). Η επίπτωση του συνδρόμου έχει εκτιμηθεί ως εξής: 6,5% στην Ισπανία (2, 5), 4,8% στη Σουηδία (6), 6,6% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (7) και 8% στο Ηνωμένο Βασίλειο (ΗΒ) (8). Αντίθετα με τις συχνότητες που περιγράφονται για χώρες της Δύσης, οι Chen et al. κατέδειξαν συχνότητα PCOS της τάξης του 2.2%, μελετώντας ένα σύνολο 915 γυναικών από τη Νότια Κίνα (9).

1.2. Ιστορική αναδρομή

Η περιγραφή της ανατομίας και των ιστολογικών χαρακτηριστικών των πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείται ότι έγινε το 1721 από τον Vallisneri (10). Ωστόσο, η σχέση των πολυκυστικών ωοθηκών με την αμηνόρροια αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1844, σε δύο

ξεχωριστές μονογραφίες των Chereau και Rokitansky (11). Τελικά, περίπου εκατό χρόνια αργότερα, το 1935, έγινε η πρώτη επίσημη παρουσίαση των κλινικών χαρακτηριστικών του PCOS από δύο Αμερικανούς γυναικολόγους (Stein και Leventhal) (11, 12). Το σύνδρομο ορίστηκε ως η παρουσία αμφοτερόπλευρα διογκωμένων ωοθηκών που περιλαμβάνουν πολλαπλές ωοθηκικές κύστεις, ύστερα από παρατηρήσεις των ιστολογικών δειγμάτων που ελήφθησαν ύστερα από σφηνοειδή εκτομή ωοθηκών, σε 7 γυναίκες με στειρότητα, αμηνόρροια και αρρενοποίηση (2, 10, 12). Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίστηκε από αύξηση του πάχους της θήκης των ωοθυλακίων, πάχυνση του ινώδους χιτώνα και πολλαπλά κυστικά ωοθυλάκια (12). Ως «υπερβολικός» ορίστηκε ο αριθμός των ωοθυλακίων διαμέτρου 2-6mm, χωρίς τη χρήση ποσοτικών κριτηρίων, από τους Goldzieher και Green, το 1962 (13). Η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών αποτελούσε για πολλές δεκαετίες τη μόνη θεραπευτική επιλογή του PCOS, οπότε η ιστολογική εκτίμηση των ωοθηκών ήταν πρακτική ρουτίνας (10, 14).

Κατά τη δεκαετία του 1960 προτάθηκε η κλομιφαίνη ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, για αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης, ενώ λίγα χρόνια αργότερα, το 1983, παρουσιάστηκε η εναλλακτική επιλογή της λαπαροσκοπικής σφηνοειδούς εκτομής των ωοθηκών, σε ασθενείς που έδειχναν αντίσταση στην κλομιφαίνη (14). Εναλλακτικά προτάθηκε ο λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών, χρησιμοποιώντας μεθόδους όπως διαθερμία ή καυτηριασμό μέσω ηλεκτρικού ρεύματος που αποδείχτηκε πολύ δημοφιλής κατά τη δεκαετία του 1980 (14, 15). Η στρατηγική αυτή υφίσταται έως σήμερα, και αποτελεί μια οικονομική επιλογή δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κλομιφαίνης, αν και τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της παραμένουν αντικρουόμενα (15, 16). Η χορήγηση γοναδοτροφινών για την επαγωγή ωορρηξίας σε ασθενείς μη αποκρινόμενες στη χορήγηση κλομιφαίνης, αποτελεί μια ακόμα εναλλακτική θεραπεία, που φαίνεται να επιφέρει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη λαπαροσκοπική προσπέλαση (17).

Ανατροπή στην κλινική και θεραπευτική αξιολόγηση του PCOS, έφερε η εισαγωγή του πυελικού υπερηχογραφήματος, επιτρέποντας τη μη επεμβατική αξιολόγηση των ωοθηκών (10). Ακρογωνιαίο λίθο στην κατεύθυνση αυτή αποτέλεσαν τα ειδικά μορφολογικά χαρακτηριστικά κριτήρια που περιέγραψε ο Adams (18, 19), το 1985, που χρησιμοποιούνται ευρέως στα υπερηχογραφήματα μέχρι σήμερα, με κάποιες μικρές τροποποιήσεις (10, 19). Κατά συνέπεια, στη δεκαετία του 1980, ως πολυκυστικές ορίστηκαν οι ωοθήκες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία τουλάχιστον 10 μικρών ωοθυλακίων, διαμέτρου 2-8mm, τα οποία φαίνονται να κατανέμονται περιφερικά ή σε όλη την έκταση της ωοθήκης (18). Η παρουσία των θυλακίων αυτών φαίνεται να σχετίζεται με ωοθήκες αυξημένου όγκου αλλά και πεπαχυσμένου και υπερηχογενούς στρώματος (18).

1.3. Κριτήρια διάγνωσης PCOS με την πάροδο του χρόνου

Ελάχιστες παθήσεις προκάλεσαν τόσες διαμάχες, σύγχυση και γέννησαν τέτοιο πάθος στην προσπάθεια να καθοριστεί ο ορισμός τους, όπως το PCOS, με πιθανές εξαιρέσεις την ινσουλινοαντοχή και το μεταβολικό σύνδρομο (20). Η διάγνωση του PCOS έχει σημαντικές επιπτώσεις για τη γυναίκα, τόσο αναφορικά με την κατάσταση της υγείας της, όσο και αναφορικά με την ψυχολογία και την ποιότητα ζωής της (1, 20). Οι πιθανοί φαινότυποι του PCOS ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται φαίνονται στον Πίνακα 1 (3). Τέλος, το PCOS πρέπει να διαγιγνώσκεται χρησιμοποιώντας καλά τεκμηριωμένα κριτήρια, καθώς είναι μια διαταραχή που δεν περιορίζεται στην αναπαραγωγική ηλικία αλλά εμμένει σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (1, 3).

Πίνακας 1. Φαινότυποι PCOS ανάλογα με την κατηγορία των διαγνωστικών κριτηρίων που εφαρμόζονται (3).

	HA και Anov	HA και PCO	Anov και PCO	HA	PCO	Anov
NIH	+	—	—	—	—	—
Rotterdam	+	+	+	—	—	—
AES	+	+	—	—	—	—
HA = hyperandrogenism (υπερανδρογοναιμία), Anov = chronic anovolution (χρόνια ανωοθυλακιορρηξία), PCO = polycystic ovaries (ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας)						

1.3.1. Κριτήρια NIH, 1990

Τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών ορίστηκαν κατά τη διάρκεια ενός συνεδρίου ειδικών κυρίως από τις ΗΠΑ, που έλαβε χώρα στις 16-18 Απριλίου 1990, με σπόνσορες το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού (National Institute of Child Health, NIH) και το τμήμα ανθρώπινων ασθενειών του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (2, 11, 20, 21) και περιλαμβάνουν ταυτόχρονη παρουσία των παρακάτω κριτηρίων, με σειρά προτεραιότητας:

- *Υπερανδρογοναιμία:* κλινικά (υπερτρίχωση) και/ή βιοχημικά σημεία (αυξημένα επίπεδα ολικής ή ελεύθερης τεστοστερόνης)
- *Ωοθηκική δυσλειτουργία:* ολιγο-ωοθυλακιορρηξία και/ή παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας στις ωοθήκες. Οι πολυκυστικές ωοθήκες ορίζονται από τον αριθμό των ενδιάμεσων θυλακίων (>8-12 θυλάκια, μεγέθους από 2 έως 8-9mm σε διάμετρο το καθένα) και/ή αυξημένο όγκο ωοθηκών (π.χ., >10mL^3).
- και την ταυτόχρονη *εξαίρεση άλλων διαταραχών:* άλλες αιτίες υπερέκκρισης ανδρογόνων ή διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η έλλειψη της 21-υδροξυλάσης σε μη-τυπική υπερπλασία επινεφριδίων, θυρεοειδική δυσλειτουργία, σύνδρομο

Cushing, υπερπρολακτιναιμία, ανδρογονο-εκκριτικά νεοπλάσματα ή επαγόμενη από φάρμακα υπερανδρογοναιμία.

Σύμφωνα με τα κριτήρια NIH, η κλινική υπερανδρογοναιμία προσδιορίστηκε ως υπερτρίχωση, καθώς ένα ποσοστό >70% των γυναικών με υπερτρίχωση παρουσιάζουν και υπερανδρογοναιμία στο βιοχημικό έλεγχο (20). Το κριτήριο της παρουσίας υπερηχογραφικά διαγνωσμένων πολυκυστικών ωοθηκών ήταν ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο, καθώς θεωρήθηκε ως χαρακτηριστικό που πιθανόν να υποδηλώνει την παρουσία του συνδρόμου, αλλά όχι ανεξάρτητο διαγνωστικό κριτήριο του PCOS, καθώς ανιχνεύθηκαν σε έως και 33% υγιών ασυμπτωματικών γυναικών (2, 11, 20).

Τα κριτήρια αυτά ήταν ένα σημαντικό πρώτο βήμα στην τυποποίηση της διάγνωσης του συνδρόμου, το οποίο ορίστηκε ουσιαστικά ως υπερανδρογοναιμία σε έδαφος ωοθηκικής δυσλειτουργίας (11, 22). Κατά συνέπεια αναγνωρίστηκαν τρεις πρωταρχικοί φαινότυποι του PCOS (20): α) υπερτρίχωση, υπερανδρογοναιμία και ολιγο-ωοθυλακιορρηξία, β) υπερτρίχωση και ολιγο-ωοθυλακιορρηξία, γ) υπερανδρογοναιμία και ολιγο-ωοθυλακιορρηξία.

1.3.2. <u>Πρόταση Homburg, 2002</u>

Σε μια προσπάθεια να γεφυρώσει τα Αμερικανικά διαγνωστικά κριτήρια (NIH, 1990) με τον Ευρωπαϊκό τρόπο διάγνωσης, ο οποίος χρησιμοποιούσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα ως sine qua non για τη διάγνωση, το 2002 ο Homburg πρότεινε ένα συνδυασμό διαγνωστικών κριτηρίων (23). Σύμφωνα με τον Homburg, οι γυναίκες με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά πρέπει να υποβληθούν σε υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών (2, 23): 1) διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, 2) υπερτρίχωση, 3) ακμή, 4) ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Ακολούθως, η υπερηχογραφική διαπίστωση ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση (23). Σε αντίθετη περίπτωση, επιπρόσθετος βιοχημικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιηθεί, και αν κάποιο από τα ακόλουθα βρεθεί εκτός των φυσιολογικών ορίων τότε μπορεί να τεθεί η διάγνωση του PCOS

(2, 23): 1) αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, 2) αυξημένα επίπεδα δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων, 3) αυξημένα επίπεδα ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH), 3) χαμηλά επίπεδα του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη (<4,5).

1.3.3. Κριτήρια Rotterdam, 2003

Με την πάροδο του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι το σύνδρομο περιλαμβάνει ένα ευρύτερο φάσμα σημείων και συμπτωμάτων ωοθηκικής δυσλειτουργίας, από αυτά που ορίστηκαν στα αρχικά διαγνωστικά κριτήρια (22). Ταυτόχρονα, ενστάσεις αναφορικά με την ανεπαρκή έμφαση του συνεδρίου NIH, στην παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας ως κριτήριο του φαινοτύπου του PCOS, οδήγησαν στην οργάνωση ενός νέου συνεδρίου ειδικών (2). Το Μάιο του 2003, διοργανώθηκε στο Rotterdam της Ολλανδίας ένα νέο συνέδριο ειδικών για τον επαναπροσδιορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων του PCOS, το οποίο σε αντίθεση με το NIH περιλάμβανε σε πλειοψηφία Ευρωπαίους συνέδρους (2).

Έτσι το 2003 θεσπίστηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του PCOS (2, 22), σύμφωνα με τα οποία το σύνδρομο ορίζεται ως η παρουσία τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 3 κριτήρια :

- ολιγο- και/ή ανωοθυλακιορρηξία
- κλινικά και/ή βιοχημικά σημεία υπερανδρογοναιμίας
- πολυκυστικές ωοθήκες καθώς και απουσία άλλης αιτιολογίας (συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, σύνδρομο Cushing, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα).

Τα κριτήρια για καθορισμό των ωοθηκών ως πολυκυστικές, στο συνέδριο του Rotterdam (2003), ήταν τα παρακάτω: 1) παρουσία τουλάχιστον 12 ξεχωριστών ωοθυλακίων σε μια τουλάχιστον ωοθήκη, 2) διάμετρος θυλακίων 2-9mm, και/ή 3) αυξημένος όγκος ωοθηκών (>10ml) (22). Η υποκειμενική εντύπωση πολυκυστικών ωοθηκών κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο δεν πρέπει να υποκαθιστά τον παραπάνω ορισμό (22). Αυξημένο πάχος του ωοθηκικού στρώματος είναι χαρακτηριστικό κριτήριο πολυκυστικών ωοθηκών,

ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι μέτρηση του όγκου των ωοθηκών είναι παρέχει ικανοποιητικές πληροφορίες που επιτρέπουν την ποσοτικοποίηση του όγκου του στρώματος στην κλινική πράξη (22).

Τα κριτήρια του Rotterdam 2003 ήταν στην ουσία μια διέρυνση των κριτηρίων του NIH 1990 (20). Το PCOS ορίστηκε τελικά ως ένα σύνδρομο ωοθηκικής δυσλειτουργίας, οι κλινικές εκδηλώσεις του οποίου μπορούν να περιλαμβάνουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, σημεία υπερανδρογοναιμίας και παχυσαρκία (2, 22). Συγκεκριμένα, στο σύνδρομο περιλαμβάνονται σύμφωνα με τον ορισμό του 2003, δύο παραπάνω φαινότυποι: γυναίκες με τακτικούς κύκλους, υπερανδρογοναιμία και/ή πολυκυστικές ωοθήκες ενώ μπορεί να περιλαμβάνονται και γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες χωρίς κλινικά κριτήρια υπερανδρογοναιμίας αλλά με ενδείξεις ωοθηκικής δυσλειτουργίας (1, 2, 11, 20).

Το θέμα άρχισε να περιπλέκεται ακόμα περισσότερο, καθώς τα κριτήρια του 2003 αυξάνουν τη φαινοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου, γεγονός που σχετίζεται με σημαντικές συνέπειες (22). Πρώτον, ελαττώνουν τη δυνατότητα γενετικών και μοριακών αναλύσεων να ανιχνεύσουν μια υποκείμενη διαταραχή (22). Δεύτερον, η υιοθέτηση των δύο επιπλέον φαινοτύπων ως εναλλακτικές κλινικές μορφές του PCOS, συνεπάγεται αναγνώριση του αυξημένου μεταβολικού και καρδιαγγειακού κινδύνου, σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, αν και κάτι τέτοιο δεν είχε μέχρι τότε επαληθευτεί από τις υπάρχουσες μελέτες (22). Τέλος, οι συμμετέχοντες στο συνέδριο του Rotterdam (2003) αναγνώρισαν ότι τα κριτήρια αυτά δεν είναι ικανοποιητικά για να αξιολογήσουν κλινικά αποτελέσματα σε γυναίκες με PCOS, παρόλα αυτά συχνά χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό (22).

1.3.4. Τροποποιημένα κριτήρια NIH

Ύστερα από τη δημοσίευση των κριτηρίων του Rotterdam, προτάθηκε μια αναθεώρηση των κριτηρίων του NIH (1990), με σκοπό να συνεκτιμηθεί η μορφολογία των ωοθηκών στον ορισμό του PCOS με τα δεδομένα που είναι ήδη τεκμηριωμένα για το

σύνδρομο (2). Αυτός ο τροποποιημένος ορισμός του συνδρόμου περιλαμβάνει τα παρακάτω κριτήρια (2, 11):

- Κλινική (π.χ. υπερτρίχωση) και/ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία (π.χ. αυξημένα επίπεδα ολικής ή ελεύθερης τεστοστερόνης).
- Ωοθηκική δυσλειτουργία (ολιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία και/ή παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας).
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών υπερανδρογοναιμίας ή ωοθηκικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβάνοντας καταστάσεις όπως θυρεοειδική δυσλειτουργία, υπερπρολακτιναιμία, νεοπλασματικής αιτιολογίας υπερέκκριση ανδρογόνων, υπερπλασία των επινεφριδίων λόγω έλλειψης της 21-υδροξυλάσης.

*1.3.5. **Κριτήρια AE-PCOS, 2007***

Η εταιρεία μελέτης έκκρισης ανδρογόνων (Androgen Excess Society-AES) είναι ένας διεθνής οργανισμός που ιδρύθηκε το 2000 με στόχο να προωθήσει την γνώση καθώς και την πρωτότυπη κλινική και βασική έρευνα, αναφορικά με διαταραχές της έκκρισης των ανδρογόνων, όπως PCOS, μη τυπική υπερπλασία επινεφριδίων, ιδιοπαθής υπερτρίχωση και πρόωρη αδρεναρχή (24, 25). Η εταιρεία AES συνεδρίασε το 2006, σε μια προσπάθεια να ορίσει το σύνολο των ξεχωριστών φαινοτύπων που αντιστοιχούν στο PCOS, συνεκτιμώντας την μακροπρόθεσμη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον κάθε φαινότυπο (24).

Σύμφωνα με την AES, υπάρχουν 4 βασικά χαρακτηριστικά που συμπεριλαμβάνονται στο σύνδρομο, και περιλαμβάνουν τις διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, την υπερτρίχωση, την υπερανδρογοναιμία και την παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας (24, 25). Ύστερα από το συνδυασμό αυτών των χαρακτηριστικών, η AES κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν 9 διαφορετικοί φαινότυποι του συνδρόμου (24, 25). Έτσι τα διαγνωστικά κριτήρια AE-PCOS 2007 ορίστηκαν ως εξής (24, 25):

- Κλινική (υπερτρίχωση) και/ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία, ***και***

- Ωοθηκική δυσλειτουργία: ολιγο-ανωοθυλακιορρηξία και/ή παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών, ***και***
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών υπερέκκρισης ανδρογόνων ή συναφών διαταραχών που δημιουργούν παρόμοια κλινική εικόνα.

Το PCOS χαρακτηρίστηκε πρωτίστως ως μια διαταραχή της βιοσύνθεσης, χρήσης, και/ή μεταβολισμού των ανδρογόνων στις γυναίκες, και κατά συνέπεια η διάγνωση του συνδρόμου δεν πρέπει να γίνεται αν δεν υφίστανται αποδείξεις κλινικής ή βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας (25). Ως περισσότερο αξιόπιστοι δείκτες θεωρήθηκαν η υπερτρίχωση και τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης (25). Στη βάση αυτή, ως κλινικά αξιολογήσιμη θεωρήθηκε η σημαντικά ορατή υπερτρίχωση, ενώ παρουσία ακμής ή ανδρογενούς αλωπεκίας δεν θεωρήθηκε αξιόπιστο σημείο υπερανδρογοναιμίας (25).

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα του συμβουλίου των ειδικών, η παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας πρέπει να συνεκτιμάται με την παρουσία υπερανδρογοναιμίας κατά τη λήψη της διάγνωσης (25). Ένα σύνολο 70-90% των γυναικών με το σύνδρομο παρουσιάζουν στον υπερηχογραφικό έλεγχο ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας, ωστόσο η πιθανότητα ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος είναι μεγάλη, καθώς έως και το 25% γενικού γυναικείου πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζουν τα ίδια υπερηχογραφικά ευρήματα (25).

Ένα ακόμα βασικό συμπέρασμα ήταν ότι η ωοθηκική δυσλειτουργία στο PCOS είναι ένα προεξάρχων, αλλά όχι οικουμενικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου (25). Αναγνωρίστηκε η πιθανότητα παρουσίας τακτικών ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ασθενούς, το αναφερόμενο ως «ωοθυλακιορρηκτικό PCOS», αν και οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια μειονότητα του συνόλου και παρουσιάζουν λιγότερο έντονα στοιχεία υπερανδρογοναιμίας και μεταβολικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τις περιπτώσεις ανωοθυλακιορρηξίας (25). Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε ότι η

ταυτόχρονη παρουσία ευμμηνόρροιας με δερματολογικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά υπερανδρογοναιμίας (π.χ. υπερτρίχωση) δεν θεωρείται αξιόπιστη ένδειξη κανονικής ωοθυλακιορρηξίας (25)

Ωστόσο το σύνολο των ερευνητών της AES αναγνώρισαν το ενδεχόμενο της εξέλιξης στη διάγνωση του συνδρόμου με το χρόνο, ώστε να συμπεριλαμβάνει κάθε φορά τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα (25).

2. Φαινότυποι του PCOS

Η γενικότερη αποδοχή των κριτηρίων του Rotterdam, σε μια προσπάθεια διάγνωσης του PCOS οδήγησε στην αναγνώριση περισσότερων φαινοτύπων, συμπεριλαμβάνοντας και εκείνους που δεν χαρακτηρίζονται από σαφώς τεκμηριωμένη υπερανδρογοναιμία (26, 27). Αν και η αποδοχή ενός μη-υπερανδρογονικού φαινοτύπου έχει αμφισβητηθεί από πολλούς, η αποδοχή των κριτηρίων του Rotterdam είναι ευρεία στην παγκόσμια βιβλιογραφία (26). Έτσι, διακρίνουμε τους παρακάτω φαινοτύπους, τους A και B που αντιστοιχούν στο κλασσικό ή μη ωοθυλακιορρηκτικό PCOS ενώ οι φαινότυποι C και D αντιστοιχούν στο ωοθυλακιορρηκτικό PCOS (26, 28):

Κλασσικό PCOS - τύπος I (φαινότυπος A): χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία, ανωοθυλακιορρηξία και ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας (26, 28). Αντιστοιχεί περίπου στο 60% των περιπτώσεων, και αποτελεί την πιο συχνή και σοβαρή μορφή του PCOS (26, 28). Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών αυτών περιλαμβάνουν: κεντρική παχυσαρκία, αυξημένα επίπεδα LH και λόγο LH/FSH, αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων καθώς και ινσουλίνης σε συνδυασμό με ινσουλινοαντοχή (26, 28).

Κλασσικό PCOS – τύπος II (φαινότυπος B): χαρακτηρίζεται από ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία (26, 28). Ο τύπος αυτός παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τους ασθενείς του φαινοτύπου A, αλλά είναι λιγότερο συχνός (26, 28). Η βασική διαφορά ανάμεσα στους δύο

τύπους του κλασσικού PCOS είναι τα επίπεδα LH και ο λόγος LH/FSH (28). Συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς με κλασσικό PCOS έχουν αυξημένες τιμές LH και λόγου LH/FSH σε σύγκριση με τους ασθενείς control, αλλά η παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας έχει συσχετιστεί στατιστικά με υψηλότερες τιμές LH (και λόγου LH/FSH) σε σύγκριση με γυναίκες που έχουν ωοθήκες φυσιολογικής μορφολογίας (28). Το εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό της συσχέτισης της ορμόνης LH με τη μορφολογία των ωοθηκών (28).

Ωοθυλακιορρηκτικό PCOS (φαινότυπος C): χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία και την παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας και αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στο 16% των περιπτώσεων (28). Πρόκειται για μια ηπιότερη μορφή του κλασσικού PCOS, καθώς οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αλλά σε πιο ελαφρά μορφή, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μικρότερη έκταση υπερανδρογοναιμίας και υπερινσουλιναιμίας, ελαττωμένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου καθώς και ηπιότερη δυσλιπιδαιμία (27, 28). Ξεχωριστό ρόλο παίζει στην ομάδα αυτή η συχνότητα της παχυσαρκίας, που αποτελεί ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (26, 28). Αντίθετα, τα επίπεδα της LH ανευρίσκονται σχετικά φυσιολογικά, και αυτό ακριβώς αποτελεί τη βασική διαφορά του τύπου αυτού από τους υπόλοιπους φαινοτύπους του PCOS (28). Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς με κλασσικό PCOS μπορούν να επιτύχουν ωοθυλακιορρηξία, μέσω ελάττωσης του σωματικού τους βάρους (28). Μετάβαση από τον κλασσικό στον ωοθυλακιορρηκτικό φαινότυπο και αντίστροφα είναι δυνατή και σχετίζεται με κοινωνικο-πολιτικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (26, 28)

Νορμοανδρογονικό PCOS (φαινότυπος D): χαρακτηρίζεται από ανωοθυλακιορρηξία και παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας, ενώ αντιστοιχεί περίπου το 16% των περιπτώσεων (28). Ο φαινότυπος αυτός αποτελεί μια ξεχωριστή κατηγορία του συνδρόμου (26, 28). Οι ασθενείς αυτοί έχουν ήπια υπερέκκριση τεστοστερόνης (η οποία ωστόσο παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων), αλλά δεν παρουσιάζουν έκδηλη υπερανδρογοναιμία, ενώ τα

επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων και DHEAS είναι φυσιολογικά (26-28). Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν κεντρική παχυσαρκία, ενώ αντίθετα χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα LH και λόγου LH/FSH, τα οποία μπορεί να σχετίζονται σε κάποιο βαθμό με την ανωοθυλακιορρηξία (26, 28).

3. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του PCOS

Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι ετερογενή, ενώ ο συνδυασμός αυτών καθώς και ο βαθμός της έκφρασης των εν λόγω χαρακτηριστικών διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς (25, 29). Έχει αναγνωριστεί ότι το PCOS δεν είναι απλά ένας συνδυασμός υπερανδρογοναιμίας και ανωοθυλακιορρηξίας, αλλά έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία (29). Οι επιπλοκές αυτές διακρίνονται ως εξής (1, 3, 29, 30): οι *μεταβολικές επιπλοκές* του συνδρόμου (υπερινσουλιναιμία και ινσουλινοαντοχή, μείωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων του παγκρέατος και αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο); *διαταραχές αναπαραγωγής* (υπερανδρογοναιμία και υπερτρίχωση, ωοθυλακιορρηκτική και εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία, στειρότητα, αυξημένη συχνότητα ενδομητρικής υπερπλασίας, επιπλοκές στην εγκυμοσύνη); *καρδιαγγειακός κίνδυνος* (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία) και οι *ψυχολογικές επιπλοκές* (αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη, μειωμένη αυτοεκτίμηση, μειωμένη ποιότητα ζωής) (1, 29-32).

3.1. Μεταβολικές επιπλοκές

3.1.1. Ινσουλινοαντοχή και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Το PCOS θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT – impaired glucose tolerance), τόσο άμεσα σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες νέες γυναίκες όσο και μακροπρόθεσμα κατά τη διάρκεια της ζωής των ασθενών με το σύνδρομο (1, 3, 33). Ήδη από το 1980, ο Burghen et al (34) παρατήρησε

ότι γυναίκες με PCOS εκδήλωναν αυξημένη απόκριση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια ελέγχου με καμπύλη γλυκόζης, χωρίς αυτό να συσχετίζεται με παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, γυναίκες με τυπικό PCOS παρουσίαζαν συχνότερα μελανίζουσα ακάνθωση, υποδηλώνοντας πιθανή ινσουλινοαντοχή (35, 36). Οι παρατηρήσεις αυτές έστρεψαν το ενδιαφέρον των ερευνητών στην κατεύθυνση του μεταβολισμού της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS (3).

✓ *Επιδημιολογία*

Συγκεντρωτικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι στις γυναίκες με PCOS, ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT – impaired fasting glucose tolerance) και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) είναι περίπου 2,5 και 4,0, αντίστοιχα, ελέγχοντας για το ΔΜΣ, ενώ για το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης (GDM – gestational diabetes mellitus) ο σχετικός κίνδυνος εκτιμάται ως 2,94 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο των υγιών γυναικών (1, 3, 30, 37). Λίγες είναι οι μελέτες που διερεύνησαν τη μετατροπή IGT σε ΣΔ2, στο συγκεκριμένο πληθυσμό, ωστόσο μια προοπτική μελέτη διάρκειας 6,2 ετών κατέδειξε ρυθμό μετατροπής του IGT σε ΣΔ2 ίσο με 54% (1). Αναφορικά με την επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, στο συγκεκριμένο πληθυσμό έχουν παρατηρηθεί μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες μελέτες κυρίως λόγω της χρήσης διαφορετικών ορισμών για το σύνδρομο, όπου 10-70% των ασθενών με PCOS φαίνονται να εκδηλώνουν ινσουλινοαντοχή, έως και 45% των γυναικών εκδηλώνουν ΣΔ2, ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες για την περιγραφή της επίπτωσης του GDM (1).

✓ *Προδιαθεσικοί παράγοντες*

Η αιτιολογία της ινσουλινοαντοχής είναι πολυπαραγοντική (30). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ανάμεσα στον τύπο του PCOS και την έκταση της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης (1, 38, 39). Χαρακτηριστικά, εκσεσημασμένη ινσουλινοαντοχή έχει περιγραφεί σε όσες γυναίκες έχουν διαγνωσθεί με τα αυστηρότερα κριτήρια NIH, οπότε

εκδηλώνουν ταυτόχρονα ολιγο-ωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, σε σύγκριση με τις ασθενείς που διαγιγνώσθηκαν με τα ηπιότερα κριτήρια Rotterdam (1, 30, 37-40). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι γυναίκες με ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας, ή PCOS με συνοδό ανωοθυλακιορρηξία αλλά χωρίς υπερέκκριση ανδρογόνων, ή γυναίκες με υπερανδρογοναιμία αλλά τακτική έμμηνο ρύση εκδηλώνουν συνήθως φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ (1). Κατά συνέπεια τα άτομα αυτά δεν έχουν τον ίδιο υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 ή IGT σε σύγκριση με τις ασθενείς που εκδηλώνουν περισσότερο «κλασσικά» χαρακτηριστικά του συνδρόμου (1). Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος της κληρονομικότητας καθώς και της παχυσαρκίας, με την τελευταία να λειτουργεί ως ανεξάρτητος επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας (1, 30, 37, 39, 40).

✓ *Παθοφυσιολογία*

Υπάρχει μια παράδοξη μορφή αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με PCOS, όπου ενώ η επαγόμενη από την ινσουλίνη παραγωγή των ανδρογόνων υφίσταται, αντίθετα η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι μειωμένη (30). Κατά συνέπεια, η ινσουλινοαντοχή στο PCOS οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία με τα συνοδά αποτελέσματα στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, τη σύνθεση των πρωτεϊνών και την τροποποίηση της παραγωγής ανδρογόνων (30). Η δράση της ινσουλίνης in vivo είναι σημαντικά μειωμένη στους σκελετικούς μύες ασθενών με PCOS, ως αποτέλεσμα διαταραχών στη σηματοδότηση σε κυτταρικό επίπεδο (1). Αντίθετα, η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παρούσα μόνο σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, καθώς υπάρχει μια συνεργικά αντίθετη δράση ανάμεσα στο PCOS και την παχυσαρκία αναφορικά με τη δράση της ινσουλίνης (1). Δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος μπορεί να είναι παρούσα αλλά σχετίζεται κυρίως με παρουσία παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση ΣΔ2 (1, 30).

Σε μοριακό επίπεδο, η βασική διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS αποτελεί η ελαττωματική μετάδοση του σήματος μετά την πρόσδεση της ορμόνης με τον υποδοχέα της (3). Έχει προταθεί ότι μια σειρά από κινάσες σερίνης/θρεονίνης που συμμετέχουν στην μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης, όπως PI3-K, Akt/PKB και GSK3, μπορούν να φωσφορυλιώσουν τον υποδοχέα της ινσουλίνης και/ή το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1, insulin receptor substrate-1) (3). Η αυξημένη αυτή φωσφορυλίωση της σερίνης, επιφέρει ελάττωση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης και τελικά εξασθένηση του μεταδιδόμενου σήματος, παρέχοντας με τον τρόπο αυτό ένα μηχανισμό ανατροφοδότησης που στοχεύει στη διακοπή της δράσης της ινσουλίνης (3, 41). Οι μεταβολές αυτές συνεπάγονται ελάττωση στην επαγόμενη από την ινσουλίνη ενεργοποίηση του PI3-K και αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, όμως όχι στις οδούς που επάγουν μιτωτική δραστηριότητα στους κλασσικούς ιστούς-στόχους της ινσουλίνης ή στην ωοθήκη (3, 42). Πιο αναλυτικά, η ινσουλίνη διεγείρει τη διαφοροποίηση των κυττάρων καθώς και τον πολλαπλασιασμό τους, μέσω της οδού των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (MAPK-ERK, mitogen activated protein kinases) (3). Η οδός αυτή μπορεί να διακοπεί χωρίς να επηρεάζονται οι μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης και αντίστροφα, οπότε κατά συνέπεια η ινσουλινοαντοχή μπορεί να εκδηλώνεται επιλεκτικά (3). Επαγωγή της δραστηριότητας των κινασών της σερίνης στην οδό MAPK-ERK φαίνεται να σχετίζεται με την αναστολή της φωσφορυλίωσης του IRS-1 στους σκελετικούς μύες ασθενών με PCOS (3). Σημαντικός είναι ο ρόλος του κυττοχρώματος P450c17, το οποίο εντοπίζεται τόσο στις ωοθήκες όσο και στα επινεφρίδια, καθώς ενέχεται στη βιοσύνθεση ανδρογόνων με δράσεις17^{α}-υδροξυλάσης και C17,20λυάσης (3). Οι Miller et al (1995) περιέγραψαν ότι η φωσφορυλίωση της σερίνης του P450c17 αυξάνει τη δραστικότητα της C17,20λυάσης του κυτοχρώματος, και με τον τρόπο αυτό πιθανόν να συσχετίζεται με αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων (3). Παράλληλα, η ινσουλίνη

κάτω από φυσιολογικές συνθήκες έχει τη δυνατότητα να δράσει συνεργικά με τις γοναδοτροφίνες, αυξάνοντας περαιτέρω την επαγόμενη από την LH σύνθεση ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών (3). Εκδηλώνεται λοιπόν μια επιλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη, κατά την οποία διαπιστώνεται αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της ορμόνης τόσο στην περιφέρεια όσο και στις ωοθήκες, αλλά διατήρηση των αναπαραγωγικών δράσεων της (3). Ταυτόχρονα, η ινσουλίνη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα που ρυθμίζει την παραγωγή της SHBG, ενώ τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών έχουν επιβεβαιώσει ότι η υπερινσουλιναιμία επάγει την παραγωγή ανδρογόνων σε γυναίκες με PCOS (3). Εγγενείς μεταβολές της επαγόμενης από την ινσουλίνη σηματοδότησης στον εγκέφαλο έχουν συσχετιστεί με διαταραχές στη ρύθμιση της ωοθυλακιορρηξίας καθώς και του βάρους του σώματος (3).

✓ *Πρόληψη και θεραπεία*

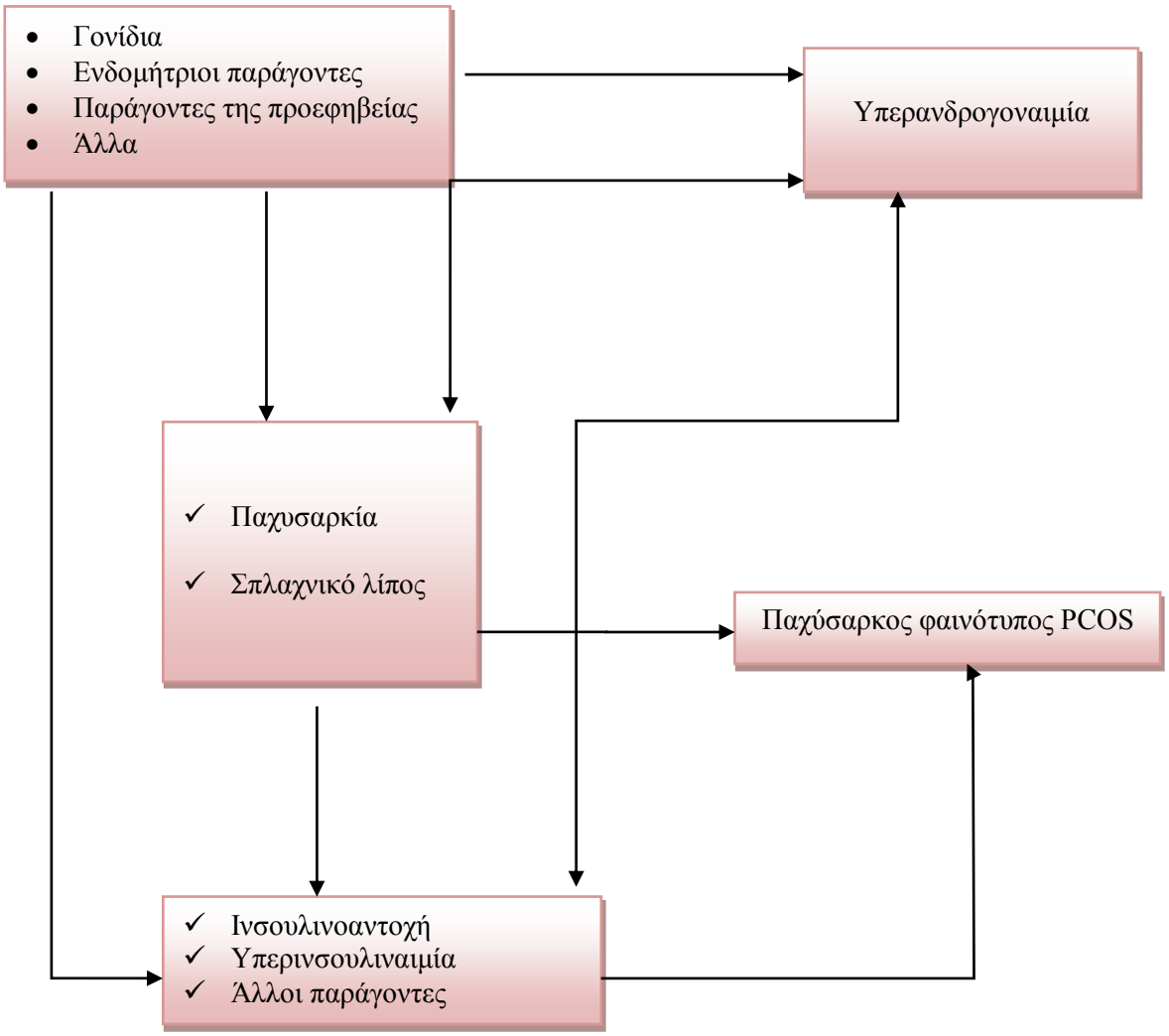
Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες παρέμβασης αναφορικά με την αξιολόγηση της θεραπείας των διαταραχών στο μεταβολισμό του σακχάρου, στις γυναίκες με PCOS (1). Σύμφωνα με τις οδηγίες του 2011 (1), προληπτικός έλεγχος με καμπύλη γλυκόζης (OGTT – oral glucose tolerance test) ενδείκνυται σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και/ή σε γυναίκες με κεντρική παχυσαρκία, όπως αυτή εκτιμάται μετρώντας την περίμετρο της μέσης (1, 30). Ο έλεγχος με καμπύλη γλυκόζης είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους εφήβους, όπου οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης εκδηλώνονται πριν την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας (33, 38). Η προσέγγιση των γυναικών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 θα πρέπει να περιλαμβάνει δίαιτα και αλλαγή του τρόπου ζωής, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ η μετφορμίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με IGT που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις μεταβολές του τρόπου ζωής και τον περιορισμό θερμιδικής πρόσληψης (1, 30, 38, 39).

3.1.2. Παχυσαρκία

Ήδη η αρχική περιγραφή του συνδρόμου από τους Stein και Leventhal τόνισε τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με το συνδυασμό ανωοθυλακιορρηξίας, υπερτρίχωσης και παρουσίας ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας (32). Ωστόσο το κριτήριο της παχυσαρκίας δεν θεωρήθηκε απαραίτητο ώστε να συμπεριληφθεί στο φαινότυπο, του λεγόμενου συνδρόμου Stein-Leventhal, καθώς πολλές από τις γυναίκες με το σύνδρομο αυτό ήταν αδύνατες (32). Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται στενά με το PCOS, αν και η αιτία αυτής της συσχέτισης παραμένει αδιευκρίνιστη, ενώ δεν έχει αποδειχθεί ότι η συχνότητα του PCOS αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας (1, 3, 31, 32, 43).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση, η επίπτωση αυξημένου ΔΜΣ στις γυναίκες με PCOS κυμαίνεται από 30-80%, σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες της ίδιας ηλικίας (43, 44). Η συχνότητα των υπέρβαρων (δείκτης μάζας σώματος, ΔΜΣ=25-30kg/m^2) και παχύσαρκων (ΔΜΣ>30kg/m^2) γυναικών με PCOS παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες χώρες, με γυναίκες από τις ΗΠΑ να παρουσιάζουν μεγαλύτερο ΔΜΣ σε σύγκριση με τις Ευρωπαίες (1, 31). Το ποσοστό των γυναικών με PCOS που είναι υπέρβαρες αλλά όχι παχύσαρκες κυμαίνεται από 10% στην Ιταλία έως και 37% στο Κουβέιτ, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας έχει περιγραφεί σε μελέτες των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) καθώς και στην Αυστραλία, με 61% και 76% των γυναικών να παρουσιάζονται με παχυσαρκία (1). Τέλος πρέπει να υπογραμμιστεί ότι σε πολλές περιοχές του κόσμου, γυναίκες με PCOS έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος (32).

Σχήμα 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας σε ασθενείς με PCOS (31)



Στενή είναι η σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το PCOS, τα οποία επιδρούν τόσο ανεξάρτητα όσο και αθροιστικά επιδεινώνοντας τις ήδη υπάρχουσες διαταραχές του συνδρόμου, τόσο στο μεταβολισμό όσο και στην αναπαραγωγή (1, 31, 32, 45). Οι πιθανές παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτές τις δύο οντότητες απεικονίζονται στο σχήμα 1. Η παχυσαρκία επιδρά στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, επάγοντας γοναδοτροφική δυσλειτουργία, με προεξάρχοντα χαρακτηριστικά την αντοχή στην ινσουλίνη και εκδήλωση αντιδραστικής υπερινσουλιναιμίας (32, 44). Η ινσουλίνη επιδρά στον υποθάλαμο όπου φαίνεται να συμβάλλει στη διαταραχή της έκκρισης γοναδοτροφινών (32). Παράλληλα η ινσουλίνη παρουσιάζει γοναδομιμητική δράση, με αποτέλεσμα να ευνοεί την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων (32). Ταυτόχρονα, η παχυσαρκία σχετίζεται με μεταβολές στον φυσιολογικό μεταβολισμό των στεροειδών στην περιφέρεια, όπως (π.χ. βαθμός αρωματοποιήσης), οι οποίες τελικά ευνοούν την υπερανδρογοναιμία (32). Από την αντίθετη πλευρά διαπιστώθηκε ότι η παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ καθώς και μεγαλύτερη περίμετρο ισχίου, σε σύγκριση με φυσιολογικές ωοθήκες (44).

Η θεραπεία της παχυσαρκίας και των μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με PCOS περιλαμβάνει μεταβολές στον τρόπο ζωής, στις διαιτητικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, φαρμακευτικά σκευάσματα για απώλεια βάρους και τέλος βαριατρικό χειρουργείο (44). Τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών παρέμβασης στον τρόπο ζωής καταδεικνύουν την ευνοϊκή επίδραση της απώλειας βάρους στην επίτευξη τακτικής ωοθυλακιορρηξίας και κατά συνέπεια βελτίωση της γονιμότητας (31, 32). Σε μερικούς ασθενείς με PCOS, απώλεια βάρους ίση με 5% έχει συσχετιστεί με τακτική εμμηνορρυσία και ωοθυλακιορρηξία (44). Φαρμακευτικά σκευάσματα όπως το orlistat, το οποίο αναστέλλει την απορρόφηση λίπους από το έντερο, και το sibutramine, το οποίο καταστέλλει την όρεξη, ευνοούν σημαντικά την απώλεια βάρους όμως δεν πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία

πρώτης γραμμής (44). Τέλος, λίγες μελέτες έχουν αναλύσει την επίδραση των βαριατρικών χειρουργείων στις κλινικές εκδηλώσεις του PCOS, σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, ωστόσο τα πρωταρχικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά (44).

3.1.3. Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με PCOS, ενώ περιγράφεται σε ποσοστό έως 70% στις ΗΠΑ (1, 37, 46). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αρκετών μετα-αναλύσεων, οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν συχνά το ακόλουθο πρότυπο δυσλιπιδαιμίας, γνωστό ως ο λεγόμενος αθηρογόνος λιποπρωτεϊνικός φαινότυπος, που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα μη-HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης καθώς και τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες προσομοιωμένες για την ηλικία (37, 47). Πρόκειται για μια συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπου ελαττώνεται η δραστικότητα της ινσουλίνης ως προς την καταστολή της λιπόλυσης, και κατά συνέπεια ελεύθερα λιπαρά οξέα κινητοποιούνται από τις αποθήκες του λιπώδους ιστού (37). Ωστόσο, η δυσλιπιδαιμία στις γυναίκες με PCOS μπορεί να παρουσιάζεται με διαφορετικά πρότυπα, όπως υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-cholesterol, low density lipoprotein), μεταβολή της ποιότητας της LDL-χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-cholesterol, high density lipoprotein) (30, 37).

Τα διαφορετικά πρότυπα με τα οποία εκδηλώνεται η δυσλιπιδαιμία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της συνδυαστικής επίδρασης της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπερανδρογοναιμίας με περιβαλλοντικούς (π.χ. δίαιτα, φυσική δραστηριότητα) και γενετικούς παράγοντες (30, 37, 47, 48). Επιπρόσθετα, αυξανόμενος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι οι μεταβολές στην ομοιόσταση γλυκόζης-ινσουλίνης αποτελούν ένα ακόμα ισχυρότερο επιβαρυντικό παράγοντα, που συμβάλλει στην ανάπτυξη του προτύπου δυσλιπιδαιμίας (47). Η δυσλιπιδαιμία εκδηλώνεται ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, ωστόσο

υπάρχει συνεργική επιβλαβής δράση της παχυσαρκίας και της ινσουλινοαντοχής στο PCOS σε αναλογία με το ΣΔ2 (30, 48).

Αναφορικά με τις επιλογές της θεραπευτικής προσέγγισης, βασικές αρχές αποτελούν η αλλαγή στον τρόπο ζωής ώστε να περιλαμβάνει δίαιτα και άσκηση καθώς και η χορήγηση θεραπείας πρώτης γραμμής για κάθε ασθενή που θα διαγνωσθεί με δυσλιπιδαιμία σημαντικού βαθμού (47). Στην κατεύθυνση αυτή είναι απαραίτητο να δίδονται οδηγίες για δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, πολυακόρεστα λίπη καθώς και φυτικές ίνες (47). Η ένταση και ο ρυθμός της φυσικής δραστηριότητας πρέπει να εξατομικεύεται, ενώ πολλές από τις γυναίκες με PCOS ακολουθούν καθιστική ζωή, γεγονός που πιθανόν να ευνοείται από συνυπάρχουσα κατάθλιψη και/ή παρουσία αγχωδών διαταραχών (47). Φαρμακευτική αγωγή (π.χ. στατίνες, φιβράτες, νιασίνη) θα χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τον έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ εντός των φυσιολογικών ορίων, με στόχο να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (47, 48).

3.1.4. Μεταβολικό σύνδρομο

Στην προσπάθεια της περιγραφής του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) έχουν προταθεί τουλάχιστον 6 διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια (49)από διαφορετικούς φορείς, όπως το National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEO ATP III) (50), την American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) (51), την διεθνή ένωση για το σακχαρώδη διαβήτη (IDF - International Diabetes Federation) (52), ενώ πρόσφατα ανακοινώθηκε και ένας συγκεντρωτικός ορισμός (Joint definition) από τον IDF, NHLBI, AHA, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society και International Association for the Study of Obesity (53). Τα χαρακτηριστικά των βασικότερων διαγνωστικών κριτηρίων περιγράφονται στον Πίνακα 2 (37, 49-53).

Τα αποτελέσματα των μελετών αναφορικά με την συχνότητα του ΜΣ στις γυναίκες με PCOS είναι δύσκολο να συγκριθούν άμεσα, καθώς υπάρχουν σημαντικές μεθοδολογικές

διαφορές ως προς τα κριτήρια που επιστρατεύτηκαν για τον ορισμό των δύο συνδρόμων (49). Μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών αναλύσεων τόσο της Ευρώπης όσο και των ΗΠΑ περιγράφουν ότι το ΜΣ είναι 2-3 φορές συχνότερο σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με υγιείς γυναίκες, ελέγχοντας για την εθνικότητα και την ηλικία (37, 48, 49). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης προοπτικής μελέτης που αξιολόγησε την εξέλιξη των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε 118 γυναίκες με PCOS και υπερανδρογοναιμία για μια χρονική διάρκεια 20 ετών (54). Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις της μελέτης αυτής, η επίπτωση του ΜΣ φαίνεται να εξομαλύνεται με την ηλικία, καθώς η συχνότητα του ΜΣ παρέμεινε πρακτικά αμετάβλητη κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης (ηλικία 20ετών και 40 ετών: 7% και 6%, αντίστοιχα) (54). Η συχνότητα του ΜΣ στην κλασσική μορφή PCOS, που αντιστοιχεί και στον «βαρύτερο» φαινότυπο, έχει εκτιμηθεί ως 33-47% στις ΗΠΑ, ενώ σε άλλες χώρες κυμαίνεται από 8 έως 25% (1, 37). Συγκρίνοντας την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ανάμεσα σε 1223 γυναίκες με PCOS και 277 γυναίκες υγιείς εξομοιωμένες για το ΔΜΣ, μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη κοορτής (55) κατέδειξε ότι η επίπτωση του ΜΣ δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε γυναίκες με PCOS και υγιείς. Παράλληλα, η διάγνωση του PCOS σύμφωνα με τα κριτήρια NIH 1990 σχετίζεται με υψηλότερο ΔΜΣ, και κατά συνέπεια με υψηλότερη επίπτωση ΜΣ στις γυναίκες αυτές σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς (55).

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) σχετίζεται στενά με την παρουσία ινσουλινοαντοχής, υπερανδρογοναιμίας καθώς και κεντρικής παχυσαρκίας, βασικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS (1, 37, 48, 49). Στις γυναίκες με PCOS η υπερέκκριση ανδρογόνων αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης ΜΣ, καθώς σχετίζεται με την ωοθηκική δυσλειτουργία αλλά και τη βαρύτητα του μεταβολικού προφίλ, που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας και ινσουλινοαντοχής (49). Τα δύο αυτά σύνδρομα φαίνονται να επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό, γεγονός που υποστηρίζεται επιπλέον την

παρουσία αυξημένων επιπέδων ενδογενών ανδρογόνων σε γυναίκες με ΜΣ χωρίς PCOS (1). Είναι ενδιαφέρον στο σημείο αυτό να τονίσουμε ότι καταστολή της δράσης των ανδρογόνων καθώς και αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μπορεί να βελτιώσει τα χαρακτηριστικά του ΜΣ σε γυναίκες με PCOS (1, 49). Τέλος, η συχνότητα του ΜΣ μεταβάλλεται ανάλογα με την έκταση της κεντρικής παχυσαρκίας, καθώς έχει περιγραφεί ότι η εκδήλωση του ΜΣ είναι 13,7 φορές πιο πιθανή σε ασθενείς με PCOS που αντιστοιχούν στο υψηλότερο τεταρτημόριο ΔΜΣ, συγκριτικά με το χαμηλότερο τεταρτημόριο (37).

Πίνακας 2. Βασικότερα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες (37, 49-53)

NCEP ATP III	IDF	WHO	Joint definition
≥3 από τα παρακάτω	**Κεντρική παχυσαρκία *συν* ≥2 από τα παρακάτω**	**ΣΔ τύπου 2 ή IFG ή IGT ή ινσουλινοαντοχή *συν* ≥2 από τα παρακάτω**	**≥3 κριτήρια**
WC≥88cm	TG≥150mg/dL ή υπολιπιδαιμική αγωγή	ΔΜΣ>30kg/m^2 ή WHR>0,85	WC≥80cm
HDL<50mg/dL	HDL<50mg/dL ή υπολιπιδαιμική αγωγή	HDL<40mg/dL	TG≥150mg/dL
TG≥150mg/dL	ΑΠ≥135/85mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή	TG≥150mg/dL	HDL<50mg/dL
ΑΠ≥135/85mmHg ή χρήση αντιυπερτασικής αγωγής	FBG ≥100mg/dL ή διάγνωση ΣΔ τύπου 2	ΑΠ≥140/90mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή	ΣΑΠ≥130mmHg ή ΔΑΠ>85mmHg
		Μικροαλβουμινουρία>20pg/min	FBG≥100mg/dL
		Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη≥30mg/g	
- Η κεντρική παχυσαρκία ορίζεται ως περιφέρεια μέσης μεγαλύτερη από το ανώτερο όριο που αντιστοιχεί στην εθνικότητα του ασθενή, ενώ για την Καυκάσια φυλή το όριο αυτό είναι 80cm. ΣΔ=σακχαρώδης διαβήτης, IFG=διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, IGT=διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, TG=τριγλυκερίδια, ΑΠ=αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ=διαστολική αρτηριακή πίεση, WC=περιφέρεια μέσης, WHR=λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου, ΔΜΣ=δείκτης μάζας σώματος, FBG=γλυκόζη πλάσματος νηστείας, WHO=παγκόσμιος οργανισμός υγείας			

3.2. Διαταραχές αναπαραγωγής

3.2.1. Υπερανδρογοναιμία

Τα κλινικά ή/και βιοχημικά σημεία της υπερέκκρισης ανδρογόνων στο PCOS, δηλαδή η υπερτρίχωση και/ή αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων (FAI > 4.5 – free androgen index) είναι αποτέλεσμα της αυξημένης σύνθεσης και απελευθέρωσης ωοθηκικών ανδρογόνων (1, 25, 30, 56). Η υπερέκκριση ανδρογόνων λαμβάνει χώρα πρωταρχικά στις ωοθήκες και δευτερογενώς στα επινεφρίδια, με αύξηση των επιπέδων των επινεφριδικών ανδρογόνων να παρατηρείται περίπου στο 30% των γυναικών με PCOS (1, 24).

Παθογενετικά, τα αυξημένα επίπεδα ωχρινοποιητικής ορμόνης και ινσουλίνης αυξάνουν συνεργικά την παραγωγή ανδρογόνων (30). Παράλληλα, όπως περιγράψαμε διεξοδικά νωρίτερα (παράγραφος 3.1.1), η φωσφορυλίωση της σερίνης φαίνεται να ρυθμίζει τη δραστηριότητα καθοριστικών ενζύμων βιοσύνθεσης ανδρογόνων (κυτόχρωμα P450c17), τα οποία απαντώνται τόσο στα επινεφρίδια όσο και στις ωοθήκες, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων (57). Παράλληλα, η ινσουλινοαντοχή οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της σφαιρίνης που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες του φύλου (SHBG – sex hormone binding globulin) και ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης (30). Συνδυαστικά, η υπερανδρογοναιμία και η υπερινσουλιναιμία επιδρούν ανασταλτικά στην ανάπτυξη των ωοθηκικών θυλακίων (30).

Η κλινική υπερανδρογοναιμία περιλαμβάνει υπερτρίχωση, ακμή καθώς και ανδρικού τύπου αλωπεκία (1, 25, 30). Η υπερτρίχωση σχετίζεται με την παρουσία του PCOS, στο 70% των περιπτώσεων (1). Αποτελεί αξιόπιστο δείκτη υπερανδρογοναιμίας, συνεκτιμώντας την ενδεχόμενη επίδραση διαφορών στην εθνικότητα καθώς και συστηματικών νόσων, όπως ο είναι ο υποθυρεοειδισμός και η θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη (1). Η

υπερτρίχωση ορίζεται στις γυναίκες ως τριχοφυΐα με υφή και πυκνότητα που μοιάζει με αυτή του άνδρα, και πρέπει να εκτιμάται κλινικά με τυποποιημένο σύστημα όπως είναι το σκορ Ferriman-Gallwey, όπου ένα αποτέλεσμα ≤3 θεωρείται παθολογικό (24, 25, 30). Το PCOS είναι μια συνήθης αιτία υπερτρίχωσης που εκδηλώνεται περίπου στο 60% των περιπτώσεων, αν και το ποσοστό αυτό ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή και το βαθμό της παχυσαρκίας (25, 30). Η παρουσία υπερτρίχωσης χρήζει περαιτέρω βιοχημική αξιολόγηση, ενώ αντίθετα μεμονωμένη παρουσία ακμής και αλωπεκίας δεν σχετίζονται απαραίτητα με υπερέκκριση ανδρογόνων (1). Η ακμή προσβάλλει το ένα τρίτο των περιπτώσεων και δεν συμπεριλαμβάνεται στα ειδικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου (24, 30). Τέλος η ανδρογενής αλωπεκία είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς με PCOS καθώς προϋποθέτει και την παρουσία οικογενειακής προδιάθεσης για την πλήρη εκδήλωση της (30).

Η βιοχημική υπερανδρογοναιμία είναι παρούσα στο 60-80% των ασθενών με PCOS (24, 30). Οι μετρήσεις των ανδρογόνων σε γυναίκες με το σύνδρομο περιορίζεται από την χαμηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα των αντιδραστηρίων που έχουν σχεδιαστεί για τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων που ανιχνεύονται στους άνδρες (1, 24, 30). Γενικά συνίσταται η μέτρηση των ελεύθερων ανδρογόνων χρησιμοποιώντας τις εργαστηριακές τιμές της SHBG και της ολικής τεστοστερόνης (25, 30).

3.2.2. <u>Ωοθηκική δυσλειτουργία</u>

Το PCOS αποτελεί την πλέον συνηθέστερη αιτία νορμογοναδοτροφικής ανωοθυλακιορρηξίας, και εκδηλώνεται περίπου στο 55-91% του συνολικού δείγματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας - ΙΙ (WHO-II, world health organization) (3). Η ωοθηκική δυσλειτουργία συνήθως εκδηλώνεται ως ολιγομηνόρροια/αμηνόρροια, σε έδαφος μια χρόνιας ολιγο-ωοθυλακιορρηξίας ή/και ανωοθυλακιορρηξίας (25, 30). Η ολιγομηνόρροια ορίζεται ως παρουσία κολπικής αιμόρροιας κατά χρονικά διαστήματα ≥35 ημερών ή σε σύνολο < 10 ετησίως, και η πολυμηνόρροια ορίζεται ως παρουσία κολπικής αιμόρροιας κατά

χρονικά διαστήματα ≤25 ημερών (25). Το ποσοστό των γυναικών που παρουσιάζονται με ολιγο-αμηνόρροια ή διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και τελικά διαγιγνώσκονται ως PCOS είναι 20-90%, ενώ έως και το 95% των ασθενών με το σύνδρομο εκδηλώνουν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια (1, 25, 30). Παρατεταμένη ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργικές μητρορραγίες, που πιθανόν να μιμούνται περισσότερο τακτικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους (30). Αξίζει να σημειωθεί πως ωοθυλακιορρηξία έχει παρατηρηθεί έως και στο 32% των ανωοθυλακιορρηκτικών ή ολιγο-ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, στις γυναίκες με PCOS (1, 54, 58).

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες (1) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας της ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) καθώς και της Αμερικανικής εταιρείας ιατρικής της αναπαραγωγής (ASRM – American Society of Reproductive Medicine), οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως συσχετίζονται με υψηλότερο μεταβολικό κίνδυνο, ενώ η ένταση των διαταραχών φαίνεται να σχετίζεται με βαρύτερο φαινότυπο του PCOS (level of evidence - επίπεδο απόδειξης B) (1). Μια πρόσφατη μελέτη των Burgers et al (59) μελέτησε τα κλινικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά σε 1750 γυναίκες με PCOS, που εκδήλωναν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια και διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτή, γυναίκες με ολιγομηνόρροια παρουσιάζουν πιο ήπιο φαινότυπο PCOS σε σύγκριση με γυναίκες ανωοθυλακιορρηκτικές, κυρίως αναφορικά με τη διάρκεια του κύκλου, τα επίπεδα των ανδρογόνων, τον αριθμό των θυλακίων της ωοθήκης αλλά και καλύτερη ανταπόκριση στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφαίνη (59).

Κλινικά έκδηλες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως παρουσιάζεται στην πλειοψηφία των ασθενών με PCOS (25). Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών διαγνωσμένες με PCOS, περίπου το 75-85% των γυναικών παρουσιάζουν κλινικά έκδηλες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (25). Η διαταραχές της εμμήνου ρύσεως στο PCOS χαρακτηρίζονται γενικά ως ακανόνιστη ή

εντελώς απούσα εμμηνορρυσία (25). Αντίθετα, πολυμηνόρροια (οριζόμενη ως εξαιρετικά συχνοί εμμηνορυσιακοί κύκλοι συχνότητας < 26 μέρες σε διάρκεια) εμφανίζεται αρκετά σπάνια, σε ποσοστό που εκτιμάται περίπου ως 1,5% (25). Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι πιθανόν να εκδηλώνονται από την εμμηναρχή, αν και μερικοί ασθενείς αναφέρουν ιστορικό τακτικών εμμηνορυσιακών κύκλων για ένα σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εμμηναρχή και ακολούθως έναρξη ολιγομηνόρροιας (25). Σύμφωνα με τα δεδομένα πολλαπλών μελετών, το 20-30% των γυναικών με PCOS θα παρουσιαστεί με ιστορικό ευμηνόρροιας, παρά την παρουσία αποδεδειγμένης ολιγο-ωοθυλακιορρηξίας, ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες θα παρουσιαστούν με έκδηλη ολιγο-αμηνόρροια (25). Ιστορικό «τακτικών» κύκλων δεν αποκλείει την παρουσία διαταραχών στην ωοθυλακιορρηξία (25). Το φαινόμενο αυτό είναι σπάνιο στο γενικό πληθυσμό, ωστόσο μπορεί να εκδηλωθεί συχνά σε ειδικές περιπτώσεις όπως είναι η υπερανδρογοναιμία, όπου ένα ποσοστό 20-50% των γυναικών με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και φυσιολογική έμμηνο ρύση παρουσιάζουν χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και θεωρούνται υποψήφιες για PCOS (25).

Στην κλινική πράξη, η παρουσία ανωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση μπορεί εύκολα να διαγνωστεί μετρώντας τα επίπεδα της προγεστερόνης αίματος, κατά το διάστημα της 20^{ης} έως 24^{ης} ημέρας του κύκλου. Αν τα επίπεδα προγεστερόνης είναι < 3-4ng/mL, ανάλογα με το εργαστήριο, τότε ο κύκλος χαρακτηρίζεται ως ολιγο-ανωοθυλακιορρηκτικός (25). Για την ορθή διάγνωση σε ασθενή με ιστορικό τακτικών εμμηνορυσιακών κύκλων απαιτείται επανάληψη του ελέγχου και σε δεύτερο κύκλο (25).

3.2.3. <u>Διαταραχές της γονιμότητας</u>

Το PCOS είναι η συνηθέστερη αιτία ανωοθυλακιορρηκτικής στειρότητας, και αφορά το 90-95% των γυναικών που προσέρχονται σε κλινικές γονιμότητας λόγω ανωοθυλακιορρηξίας (1, 30). Ωστόσο, 60% των γυναικών με PCOS είναι γόνιμες, δηλαδή

δύνανται να συλλάβουν μέσα σε 12 μήνες, αν και το χρονικό διάστημα μέχρι τη σύλληψη είναι συνήθως αυξημένο (30). Αντίθετα, το 90% των γυναικών που παρουσιάζονται ταυτόχρονα με PCOS και στειρότητα φαίνεται να είναι υπέρβαρες (30).

Οι απόψεις σχετικά με τη θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες με PCOS παρέμειναν αντικρουόμενες για μεγάλο χρονικό διάστημα, και δημιούργησαν την ανάγκη σύγκλισης συνεδρίου ειδικών για τον καθορισμό κατευθυντήριων οδηγιών, που έλαβε χώρα στη Θεσσαλονίκη το 2007 (1, 60). Στην κατεύθυνση αυτή, βασική αρχή παραμένει η επιλογή ενός υγιεινού τρόπου ζωής σε συνδυασμό με άσκηση, και ακολούθως θεραπεία πρώτης εκλογής για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας παραμένει η χορήγηση του αντιοιστρογόνου κιτρική κλομιφαίνη (60). Χορήγηση εξωγενών γοναδοτροφινών ή λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών αποτελούν θεραπεία δεύτερης γραμμής, ενώ η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί θεραπεία τρίτης γραμμής (60). Συνολικά, διέγερση της ωοθυλακιορρηξίας έχει συσχετιστεί με αθροιστική πιθανότητα επιτυχημένης κυοφορίας ίση με 72% (60).

- *Τροποποίηση του τρόπου ζωής*

Η συμβουλευτική παρέμβαση σε γυναίκες με PCOS που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν πρέπει να ανιχνεύσει προσεκτικά τους παράγοντες κινδύνου για τη δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, στοχεύοντας παράλληλα στην βελτίωση τους (60). Πρωταρχικής σημασίας στην κατεύθυνση αυτή είναι η παρουσία παχυσαρκίας καθώς και η κατανομή του λίπους στο σωματότυπο της ασθενούς, που ενδεχομένως να ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή, σε συνδυασμό με συστάσεις για τη διακοπή του καπνίσματος και τη χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέως (60). Η παχυσαρκία δρα συνεργικά με το σύνδρομο δυσχεραίνοντας περεταίρω τη γονιμότητα, ελαττώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας γονιμότητας (π.χ. κιτρική κλομιφαίνη, γοναδοτροφίνες ή λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών) και αυξάνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και τον κίνδυνο αποβολής (30, 60, 61). Σύμφωνα με τα

δεδομένα αυτά, η απώλεια βάρους πρέπει να αποτελεί βασική αρχή της θεραπείας γονιμότητας, σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS που επιδιώκουν να κυοφορήσουν, καθώς οι μελέτες έχουν περιγράψει επίτευξη εγκυμοσύνης ύστερα από απώλεια μόλις 5% του αρχικού βάρους του σώματος (60). Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει συμβουλές συμπεριφοράς, αλλαγές του τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση), φαρμακευτική παρέμβαση και βαριατρικό χειρουργείο (60).

Ελάττωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας, πριν την εκδήλωση ορατής απώλειας βάρους, έχει συσχετιστεί πρώιμα σημεία βελτίωσης της αναπαραγωγικής λειτουργίας (60). Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία ανάμεσα στους ειδικούς σχετικά με την περιεκτικότητα της ιδανικής δίαιτας για γυναίκες με PCOS (60). Μια σειρά από μελέτες ανέλυσαν την επίδραση διαιτητικών παρεμβάσεων σε γυναίκες με PCOS, περιγράφοντας απώλεια βάρους και βελτίωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, ωστόσο ελάχιστες είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αναλύουν συγκριτικά την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών (60).

Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με PCOS ερμηνεύει σε μεγάλο βαθμό την αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας σε αυτό τον πληθυσμό γυναικών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης Nurses' Health Study έντονη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για ανωοθυλακιορρηξίας (62). Παρόλα αυτά, ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας στην βελτίωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας των γυναικών με PCOS δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα (60).

- *Κιτρική κλομιφαίνη*

Η κιτρική κλομιφαίνη παραμένει η πρώτη θεραπευτική επιλογή με σημαντικά πλεονεκτήματα όπως είναι το χαμηλό κόστος, η δυνατότητα χορήγησης από του στόματος και οι σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες (60). Ο μηχανισμός δράσης της κλομιφαίνης δεν

έχει γίνει λεπτομερώς γνωστός μέχρι σήμερα, ωστόσο θεωρείται ότι αναστέλλει το μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση FSH, ενώ το αποτέλεσμα της θεραπείας εξαρτάται από την παρουσία παχυσαρκίας, υπερανδρογοναιμίας, καθώς και από τον όγκο των ωοθηκών, την εμμηνορρυσιακή κατάσταση και την ηλικία της ασθενούς (60). Η αρχική δοσολογία της κιτρικής κλομιφαίνης κυμαίνεται περίπου στα 50mg/μέρα (για 5 μέρες, από τη $2^{η}$ έως την $5^{η}$ ημέρα ύστερα από αυτόματη ή επαγόμενη από χορήγηση προγεστίνης κολπική αιμόρροια) (60). Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 150mg/μέρα, καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλότερων δόσεων (60). Ύστερα από χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης περίπου το 75-80% των ασθενών με PCOS θα εκδηλώσουν ωοθυλακιορρηξία (60). Μελέτες από μεγάλες κλινικές δοκιμές δεν συνιστούν ως υποχρεωτική την παρακολούθηση με υπερηχογραφικό έλεγχο ή παράλληλη χορήγηση προγεστερόνης (60). Μέγιστος χρόνος θεραπείας είναι 6 ωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι, ενώ η χορήγηση μπορεί να φτάσει και στους 12 κύκλους ύστερα από συζήτηση με τον ασθενή (60). Ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εξάψεις, πονοκεφάλους και διαταραχές της όρασης, ωστόσο το φάρμακο συνήθως γίνεται καλά ανεκτό (60).

- *Χορήγηση εξωγενών γοναδοτροφινών*

Η χορήγηση γοναδοτροφινών βασίζεται στην υπόθεση ότι η γένεση και συντήρηση νέων ωοθυλακίων μπορεί να επιτευχθεί με μια ήπια αύξηση των επιπέδων της FSH για αρκετή χρονική διάρκεια, πάνω από μια οριακή δόση απαραίτητη ώστε να συντηρηθεί ο σχηματισμός ενός μικρού αριθμού ωοθυλακίων (60). Χρησιμοποιούνται δύο σκευάσματα χαμηλής δόσης, με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στην ανάπτυξη ωοθυλακίων, ωστόσο το εντατικό σκεύασμα φαίνεται να είναι λίγο περισσότερο ασφαλές αναφορικά με την γένεση ωοθυλακίων: **1)** ***Προοδευτικά αυξανόμενης δόσης εντατικά (Step-up) σκευάσματα*****,** βασίζονται στην υπόθεση μιας βαθμιαίας αύξησης της FSH με σκοπό να αναγνωρίσουν το

απαιτούμενο όριο για την ανάπτυξη ωοθυλακίων (60). Αν δεν παρατηρείται υπερηχογραφικά ανάπτυξη ωοθυλακίων μια εβδομάδα μετά την έναρξη της αγωγής, τότε συνίσταται αύξηση της δόσης (60). Μόλις διαπιστωθεί γένεση ωοθυλακίων, η ίδια δόση FSH διατηρείται μέχρι να επιτευχθεί επιλογή ωοθυλακίων (60). Για να ελαττωθεί περισσότερο ο κίνδυνος αυξημένης ωοθηκικής απόκρισης η χρονική διάρκεια χορήγησης της αρχικής βασικής δόσης FSH αυξήθηκε (από τις 7 στις 14 μέρες) και η εβδομαδιαία αύξηση της δόσης ελαττώθηκε (από το 100% στο 50% της αρχικής δοσολογίας), οδηγώντας στο «χρόνιο σχήμα χαμηλής δόσης» (60). **2)** ***Προοδευτικά μειούμενης δόσης εντατικό (step down) σκεύασμα***, σχεδιασμένο για επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου FSH μέσω μιας δόσης εφόδου και προοδευτικής ελάττωσης της δόσης, αμέσως μόλις διαπιστωθεί υπερηχογραφικά γένεση ωοθυλακίων (60).

Συνδυασμός των δύο σχημάτων φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο αυξημένης απόκρισης των ωοθηκών (60). Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία γοναδοτροφινών είναι 37.5-50.0 IU/μέρα (60). Η χρονική διάρκεια θεραπείας με γοναδοτροφίνες δεν πρέπει να υπερβαίνει του 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (60). Η χρήση των εξωγενών γοναδοτροφινών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολλαπλών κυήσεων, και κατά συνέπεια απαιτείται αυστηρός έλεγχος της απόκρισης των ωοθηκών στη χορηγούμενη θεραπεία (60).

- *Λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών*

Η χειρουργική προσέγγιση για την επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας έχουν εξελιχθεί από την παραδοσιακή σφηνοειδή εκτομή έως τις μοντέρνες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν λαπαροσκοπική διαθερμία ωοθηκών ή λέιζερ (60). Πολλαπλή παρακέντηση των ωοθηκών, μέσω διαθερμίας ή λέιζερ, είναι γνωστή ως «διάτρηση των ωοθηκών (ovarian drilling)» (60). Η αποτελεσματικότητα της LOS κυμαίνεται σε επίπεδα χαμηλότερα από το 50%, οπότε επιπρόσθετη διέγερση της ωοθυλακιορρηξίας είναι απαραίτητη σε τέτοιες περιπτώσεις (60).

Οι ενδείξεις για λαπαροσκοπική παρέμβαση στις ωοθήκες (laparoscopic ovarian surgery – LOS) συνίστανται στις παρακάτω περιπτώσεις (60): 1) αντίσταση στη χορήγηση κλομιφαίνης σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηκτικό PCOS, 2) ασθενείς με περιοδική υπερέκκριση LH, είτε κατά τη διάρκεια φυσιολογικών εμμηνορυσιακών κύκλων είτε ως ανταπόκριση στη χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης και 3) ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με PCOS που επιβάλλεται να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική διερεύνηση της πυέλου ή δεν δύνανται να υποβληθούν στην εντατική παρακολούθηση που απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γοναδοτροφίνες (60). Τέλος, η LOS φαίνεται να ενδείκνυται σε ορισμένες άλλες καταστάσεις, όπως είναι η ρύθμιση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως ή η υπερανδρογοναιμία, ωστόσο η έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα εκτιμήσουν τους κινδύνους στις περιπτώσεις αυτές καθιστά απαγορευτική τη χρήση της LOS επί του παρόντος (60). Οι κίνδυνοι της χειρουργικής επέμβασης είναι ελάχιστοι και περιλαμβάνουν τους κινδύνους λαπαροσκόπησης, το σχηματισμό συμφύσεων και την καταστροφή του φυσιολογικού ωοθηκικού ιστού (60).

- *Εξωσωματική γονιμοποίηση*

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF – in vitro fertilization) δεν συνίσταται να χρησιμοποιείται με αποκλειστικό σκοπό την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (60). Η λογική σειρά θεραπείας σε γυναίκες με PCOS παραμένει χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης και σε αποτυχία αυτής εξωγενής χορήγηση γοναδοτροφινών, με τα τελευταία ωστόσο να σχετίζονται με υψηλή συχνότητα πολλαπλών κυήσεων, σε έως το 10% των περιπτώσεων (60). Αντίθετα, διέγερση της ωοθυλακιορρηξίας μέσω πρωτοκόλλου IVF και ακολούθως επιλογή για εμφύτευση ενός μοναδικού εμβρύου, μειώνει τον κίνδυνο πολλαπλών κυήσεων (60). Παράλληλα, η τεχνική αυτή συνίσταται και σε γυναίκες με PCOS που παρουσιάζονται με διαταραχές των σαλπίγγων, σοβαρή ενδομητρίωση, γενετική διάγνωση προ της εμφύτευσης και υπογονιμότητα του συντρόφου (60).

Διαφορετικά πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών έχουν προταθεί για τη θεραπεία ασθενών με PCOS που υποβάλλονται σε IVF, και περιλαμβάνουν χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης σε συνδυασμό με ανθρώπινες εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροφίνες (human menopausal gonadotrophins – hMG), είτε χορήγηση αποκλειστικά hMG ή ανασυνδυασμένης FSH ή αγωνιστή/ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (GnRH – gonadotrophin releasing hormone) σε συνδυασμό με hMG ή ανασυνδυασμένη FSH (60). Η επίτευξη αποτελεσματικής εγκυμοσύνης κυμαίνεται σε ποσοστά παρόμοια με γυναίκες υγιείς, περίπου στο 35% για κάθε καινούργιο κύκλο IVF (60). Αναφορικά με τις επιπλοκές της διέγερσης των ωοθηκών, σπουδαιότερο είναι το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (60).

3.2.4. Επιπλοκές στην εγκυμοσύνη

Πολλαπλές μελέτες καταδεικνύουν τη υψηλή συχνότητα επιπλοκών της κύησης σε γυναίκες με PCOS (63). Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν συχνά προβλήματα υπογονιμότητας, καθώς χαρακτηρίζονται από πολλαπλούς πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν την επίδραση της παχυσαρκίας καθώς και των μεταβολικών, ανοσολογικών και ενδοκρινικών διαταραχών στην ωοθυλακιορρηξία, την ποιότητα των ωοθυλακίων, τη γονιμότητα και την ανάπτυξη του εμβρύου (1, 63).

Επιδημιολογικά, από το σύνολο των επιπλοκών της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με PCOS, ο GDM εμφανίζεται σε ποσοστό 40-50% των γυναικών, οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης σε ποσοστό περίπου 5% και η γέννηση ελλιποβαρών νεογνών με ποσοστό 10-15% των περιπτώσεων (1). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 27 μελέτες, με ένα σύνολο 4982 γυναίκες με PCOS και 119692 γυναίκες control, οι γυναίκες με το σύνδρομο παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο GDM (OR, 3.43; 95% όρια αξιοπιστίας: 2.49-4.74), υπέρτασης σχετιζόμενης με την κύηση (OR, 3.43; 95% όρια

αξιοπιστίας: 2.49-4.74), προεκλαμψία (OR, 2.17; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.91-2.46), πρόωρου τοκετού (OR, 1.93; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.45-2.57) καθώς και τοκετού μέσω καισαρικής τομής (OR, 1.74; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.38-2.11) σε σύγκριση με τις γυναίκες control. (63). Τα τέκνα των γυναικών παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο βάρος κατά τον τοκετό (μέση διαφορά -0,11kg; 95% όρια αξιοπιστίας: -0.19 - -0.03) και τέλος σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών (OR, 2.32; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.40-3.85) σε σύγκριση με τις γυναίκες control (63). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης πληθυσμιακής μελέτης κοορτής (cohort study) που αξιοποίησε τις καταγραφές γεννήσεων της Σουηδίας ανάμεσα στο 1995 και το 2007, γυναίκες με PCOS παρουσίασαν συχνότερα παχυσαρκία και χρησιμοποίησαν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έναντι των υγιών (PCOS έναντι υγιών: 60,6% έναντι 34,8% και 13,7% έναντι 1,5%, αντίστοιχα) (64). Επίσης παρατηρήθηκε υψηλότερος σχετικός κίνδυνος προεκλαμψίας, εξαιρετικά πρώιμου τοκετού καθώς και GDM (OR 1.45, 95% όρια αξιοπιστίας 1.24-1.69; OR 2.21, 95% όρια αξιοπιστίας 1.69-2.90; και OR 2.32, 95% όρια αξιοπιστίας 1.88-2.88, αντίστοιχα) (64). Τα νεογνά των γυναικών με PCOS παρουσίασαν μεγάλη κεφαλουραία διάμετρο για την ηλικία κύησης καθώς, αυξημένο σχετικό κίνδυνο εισρόφησης μηκωνίου και χαμηλό Apgar score στα 5 λεπτά (OR 1.39, 95% όρια αξιοπιστίας 1.19-1.62; OR 2.02, 95% όρια αξιοπιστίας 1.13-3.61; και OR 1.41, 95% όρια αξιοπιστίας 1.09-1.83, αντίστοιχα) (64) Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας μικρότερης μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε 15 μελέτες με 720 γυναίκες με PCOS και 4505 γυναίκες control (1, 65). Οι γυναίκες με PCOS παρουσίασαν στατιστικά υψηλότερο κίνδυνο GDM (OR 2.94; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.70-5.08), υπέρταση σχετιζόμενη με την κύηση (OR 3.47; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.98-6.81), προεκλαμψία (OR 3.47; 95% όρια αξιοπιστίας: 1,95-6,17), καθώς και πρόωρο τοκετό (OR 1.75; 95% όρια αξιοπιστίας; 1.16-2.62) (1, 65). Τέλος τα νεογνά παρουσίασαν στατιστικά υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας σε μονάδες εντατικής φροντίδας

νεογνών (OR 2.31; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.25-4.26) και υψηλότερο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας (OR 3.07; 95% όρια αξιοπιστίας: 1.03-9.21), ανεξάρτητα από την εκδήλωση πολλαπλών κυήσεων (1, 65).

Οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη επιπλοκών στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν παχυσαρκία διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης καθώς και διαταραχές στη ροή αίματος προς τη μήτρα (1). Μεταβολές στην αντίσταση στην αιματική ροή μέσω της μηριαίας αρτηρίας μπορεί να διατηρηθούν κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης των γυναικών με PCOS (1). Από την άλλη πλευρά, η παχυσαρκία σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές της κύησης, συμπεριλαμβάνοντας αυτόματη αποβολή, προεκλαμψία, GDM, συγγενείς διαμαρτίες, μακροσωμία του εμβρύου, γέννηση μέσω καισαρικής τομής καθώς και επιπλοκές κατά την επούλωση του τραύματος ύστερα από καισαρική τομή (1). Παράλληλα, η ινσουλινοαντοχή τροποποιεί κατά ένα βαθμό τις αρνητικές επιδράσεις της παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη (1).

3.2.5. Κακοήθειες

Ως διαταραχή της φυσιολογίας του αναπαραγωγικού συστήματος, το PCOS φαίνεται ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου, των ωοθηκών ή του μαστού (1, 66-68). Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας σχετίζεται τόσο άμεσα με το ίδιο το σύνδρομο, όσο και έμμεσα μέσω των αναπαραγωγικών-μεταβολικών αλλαγών που επιφέρει στον οργανισμό (1, 66). Η ένταση της συσχέτισης ανάμεσα στο σύνδρομο και την ανάπτυξη καρκίνου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως α) από τους περιορισμούς που θέτει ο ίδιος ο ορισμός του PCOS και κυρίως οι μεταβολές των κριτηρίων διάγνωσης με την πάροδο του χρόνου, β) από τις συγκρίσεις ανάμεσα σε πληθυσμούς ελέγχου που έχουν επιλεγεί με διαφορετικά κριτήρια, οπότε υπάρχει κίνδυνος από τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στον γενικό πληθυσμό, και γ) από τον μικρό αριθμό μελετών με μικρό συνήθως δείγμα και κατά συνέπεια μικρότερη ισχύ πρόβλεψης (1). Στο σημείο αυτό πρέπει

να τονιστεί ότι ο κίνδυνος καρκινωμάτωσης που σχετίζεται με το PCOS είναι δύσκολο να διαχωριστεί από άλλους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου όπως είναι στειρότητα, απουσία κυήσεων, ανωοθυλακιορρηξία και παχυσαρκία (1, 66, 67). Τέλος, αμφιλεγόμενα παραμένουν τα δεδομένα αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ενώ τα δεδομένα αναφορικά με την ανάπτυξη καρκίνου του αιδοίου, του κόλπου ή του τραχήλου της μήτρας είναι ακόμα ανεπαρκή (1, 66-68).

- *Ενδομητρική υπερπλασία*

Η σχέση ανάμεσα στο PCOS και την ανάπτυξη ενδομητρικού καρκίνου προτάθηκε για πρώτη φορά το 1949 και έχει περιγραφεί σε πολλές μελέτες μέχρι σήμερα (66, 67). Έχουν ταυτοποιηθεί δύο τύποι ενδομητρικού καρκίνου: α) *ενδομητρικό καρκίνωμα τύπου Ι*, που εκδηλώνεται στο 80% των περιπτώσεων, σχετίζεται με την έκθεση σε οιστρογόνα και έχει γενικά καλή πρόγνωση, β) *μη-ενδομητρικό καρκίνωμα τύπου ΙΙ*, που δεν σχετίζεται με τη δράση των ορμονών και χαρακτηρίζεται από περισσότερο επιθετική κλινική εικόνα (67, 68). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου σε ασθενείς με PCOS δεν έχει εκτιμηθεί ακριβώς μέχρι σήμερα, ωστόσο είναι γενικά παραδεκτό ότι μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος σε γυναίκες με PCOS που παρουσιάζουν συμπτώματα αμηνόρροιας (1, 67).

Τα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση ενδομητρικού καρκίνου και PCOS δύσκολα μπορούν να γενικευθούν, καθώς υπάρχουν λίγες μόνο προοπτικές μελέτες με σύγκριση ασθενών-μαρτύρων, ενώ υφίστανται σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS (1, 67, 68). Σε μια προσπάθεια εκτίμησης της σχέσης ανάμεσα στο PCOS και την ανάπτυξη ενδομητρικού καρκίνου, μια πρόσφατη προσπάθεια μετα-ανάλυσης συμπεριέλαβε τελικά 5 μελέτες με ένα συνολικό δείγμα 4605 γυναικών (68). Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου ήταν 2,89 φορές υψηλότερη στις γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες (95% όρια αξιοπιστίας: 1.52-5.48) (68). Το αποτέλεσμα αυτό αντιστοιχεί σε συνολικό κίνδυνο

ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής περίπου ίσο με 9%, αν συνεκτιμηθεί ο κίνδυνος του γενικού πληθυσμού που είναι περίπου ίσος με 3% (68).

Παθογενετικά, ο αυξημένος κίνδυνος έχει αποδοθεί στην ανωοθυλακιορρηξία και συνεπώς συνεχιζόμενη επίδραση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο χωρίς να μεσολαβεί έκκριση προγεστερόνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδομητρικού καρκίνου τύπου Ι, ιδιαίτερα σε νέες γυναίκες (1, 66, 67). Η ανάπτυξη ενδομητρικού καρκίνου σε γυναίκες με PCOS έχει συσχετιστεί επίσης με ινσουλινοαντοχή καθώς και η υπερινσουλιναιμία, που συχνά συνοδεύονται και από υψηλά επίπεδα ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (IGF-I, insulin-like growth factor), κυρίως μέσω της διέγερσης της δραστικότητας του ενζυμικού συστήματος της αρωματάσης (66, 67). Παράλληλα, η υπερέκκριση LH καθώς και της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG – human chorionic gonadotropin) φαίνεται να ευνοεί την ανάπτυξη ενδομητρικού αδενοκαρκινώματος, ενώ η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων τους διαδραματίζει επιπρόσθετο ρόλο στην κατεύθυνση αυτή (66, 67).

Προληπτικά μέτρα για την ανάπτυξη ενδομητρικού καρκίνου περιλαμβάνουν αναγνώριση και θεραπεία της συνεχιζόμενης επίδρασης οιστρογόνων με περιοδική χορήγηση προγεσταγόνου και/ή παρακολούθηση με υπερηχογραφικό έλεγχο και ενδεχομένως βιοψία ενδομητρίου (1, 67). Στις γυναίκες με PCOS συνίστανται τουλάχιστον 4 επεισόδια κολπικής αιμόρροιας εκ διαφυγής ετησίως (κάθε 3 μήνες) (1). Τακτική παρακολούθηση με υπερηχογραφικό έλεγχο για την εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου και βιοψία για τις γυναίκες με παρατεταμένες περιόδους αμηνόρροιας συνίσταται ανάλογα με την κλινική εικόνα και την υποψία ανάπτυξης κακοήθειας (1).

- *Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών*

Υποθετικές θεωρίες υποστηρίζουν τη συσχέτιση αυξημένου κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών με μια «αδιάκοπη» ωοθυλακιορρηξία, οπότε κατά συνέπεια οι γυναίκες με PCOS θα έπρεπε να παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (1). Η σχέση του

PCOS με τον κίνδυνο εκδήλωσης ωοθηκικού καρκίνου φαίνεται να περιπλέκεται περισσότερο, καθώς αυξημένος κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών παρατηρείται σε γυναίκες με στειρότητα και/ή απουσία κυήσεων, ενώ χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος που παρατηρείται σε γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει και/ή χρησιμοποιούν από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά δισκία (1, 67).

Σημαντικός είναι ο ρόλος των ορμονών, της ανωοθυλακιορρηξίας καθώς και της παχυσαρκίας στην προώθηση των μιτωτικών διεργασιών (67). Ορμονικοί υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης γοναδοτροφινών αλλά και ανδρογόνων έχουν ανευρεθεί τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα ωοθηκών (67). Σε μοριακό επίπεδο, τα ανδρογόνα φαίνεται να ευνοούν την εξέλιξη του ωοθηκικού καρκίνου, ελαττώνοντας τα επίπεδα του TGF-β υποδοχέα και κατά συνέπεια αναστέλλοντας την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων που ρυθμίζεται από τον παράγοντα TGF-β_1 (67). Η έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας και ο εγκλωβισμός των επιφανειακών επιθηλιακών κυττάρων των ωοθηκών σε κύστεις φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής, καθώς συνεπάγεται έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων σε ένα ορμονικό περιβάλλον πλούσιο σε ανδρογόνα (67). Τέλος, αντικρουόμενες παραμένουν οι απόψεις αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ανάπτυξη επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, καθώς μελέτες σε άτομα χωρίς PCOS κατέδειξαν τόσο θετική όσο και αρνητική συσχέτιση, ενώ μια μεγάλη ανάλυση που περιλάμβανε 109445 άτομα από τη μελέτη Nurses' Health Study δεν παρατήρησε σημαντική σχέση ανάμεσα στο ΔΜΣ και τον ωοθηκικό καρκίνο (67, 69).

Λιγοστές μελέτες έχουν διερευνήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης ωοθηκικού καρκίνου σε γυναίκες με PCOS (1, 67). Η μεγαλύτερη μελέτη που μελέτησε τη σχέση αυτή, αξιολογώντας τη σχέση ιστολογικά επιβεβαιωμένου ωοθηκικού καρκίνου σε γυναίκες με αναφερόμενο PCOS, παρατηρήθηκε 2,5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών (95% όρια αξιοπιστίας: 1,1-5,9) σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς, που αντιστοιχεί

σε κίνδυνο 17,4 έως 44 για 100.000 γυναίκες (70). Επιπρόσθετες ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ωοθηκικού καρκίνου σε γυναίκες με PCOS, παρέχουν μερικές παλαιότερες, μικρές μελέτες, που παρατήρησαν ότι θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη σχετίζεται με 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες με PCOS (1). Ωστόσο, δυνητικά αντικρουόμενα αποτελέσματα υποστηρίζουν χαμηλότερη θνησιμότητα από ωοθηκικό καρκίνο σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με υγιείς (τυποποιημένος κίνδυνος θνησιμότητας 0.39; 95% όρια αξιοπιστίας: 0.01 – 2.17) (1, 67).

Προληπτικά μέτρα για τον ωοθηκικό καρκίνο θεωρούνται η χορήγηση από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων, καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που θα οδηγήσει επιτυχή κύηση (1).

- *Καρκίνος μαστού*

Τόσο επιδημιολογικά όσο και πειραματικά δεδομένα έχουν καταδείξει την παρουσία μιας σημαντικής αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και την αθροιστική έκθεση του μαστικού επιθηλίου σε οιστρογόνα, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με προγεστερόνη (67). Άλλοι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν πρώιμη εμμηναρχή, όψιμη εμμηνόπαυση, καθώς και βραχύτερο χρονικό διάστημα ανάμεσα στη ηλικία εμμηναρχής και την ηλικία εκδήλωσης τακτικής εμμηνορρυσίας, την παχυσαρκία και την ατεκνία (1, 67, 71). Ειδικότερα στην περίπτωση του PCOS, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, ινσουλίνης και IGF-I φαίνεται να ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μέσω διαφορετικών μηχανισμών (67), και συγκεκριμένα: α) άμεση διέγερση ύστερα από πρόσδεση των ανδρογόνων σε καρκινικά κύτταρα που φέρουν ανδρογονικούς υποδοχείς, β) επαγόμενη από την υπερινσουλιναιμία και τα αυξημένα επίπεδα IGF-I αρωματοποίηση της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη στον ιστό του μαστικού αδένα και διέγερση της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων, γ)

άμεση διέγερση της μιτωτικής εξεργασίας ύστερα από την επίδραση της ινσουλίνης και του IGF-I, δ) μειωμένα επίπεδα SHBG και αυξημένα επίπεδα ελεύθερων οιστρογόνων σε γυναίκες που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που αξιολογούν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με PCOS είναι περιορισμένα σε έκταση και αντικρουόμενα (1, 66, 67). Μια μετα-ανάλυση με 23842 γυναίκες κατέδειξε λόγο κινδύνου 0,88 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,44 - 1,77) για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, υποδεικνύοντας μικρότερο κίνδυνο σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς (66, 72). Ωστόσο η ανάλυση αυτή είχε βασικά μειονεκτήματα όπως είναι μεταβλητότητα στα κλινικά χαρακτηριστικά ανάμεσα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και υγιείς, συμμετοχή ασθενών με ανάμνηση διάγνωσης καρκίνου του μαστού, έλλειψη εκτίμησης ανάλογα με το στάδιο και την ιστολογική εικόνα της κακοήθειας, και τέλος συμμετοχή λίγων σε αριθμό ασθενών με αναφερόμενη διάγνωση PCOS (1, 66, 72). Ο τυποποιημένος κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού σε γυναίκες με PCOS εκτιμήθηκε ως 1,48 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,78 -2,54), σε μια προοπτική μελέτη διάρκειας 30 ετών (73).

3.3. Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Γυναίκες με PCOS εκδηλώνουν ποικίλες μεταβολικές διαταραχές, σε ιδιαίτερα νεαρή ηλικία, γεγονός που υποδηλώνει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτού του πληθυσμού, που επιδεινώνεται ιδιαίτερα με την πάροδο της ηλικίας (1, 48). Σύμφωνα με το συνέδριο ειδικών (1) που έγινε το 2010 στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας (Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Concensus Workshop Group), η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος σχετίζεται με στοιχεία PCOS, όπως σχετική υπερέκκριση ανδρογόνων και ιστορικό διαταραχών της εμμήνου ρύσεως (Level B).

Η αυξημένη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε γυναίκες με PCOS αντικατοπτρίζεται τόσο από τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης απορρυθμισμένων

καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου όσο και από την έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου, υπό τους όρους της νοσηρότητας και θνησιμότητας (1, 74). Η βαρύτητα καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, καθώς και ανάλογα με τη βαρύτητα του PCOS φαινοτύπου (1, 3, 74, 75). Χαρακτηριστικά, μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι ο PCOS φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από υπερτρίχωση και ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας, παρουσιάζει χαμηλότερη επίπτωση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε σύγκριση με τον κλασσικό φαινότυπο (75).

3.3.1. Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης INTERHEART, η οποία μελέτησε ασθενείς από 52 διαφορετικές χώρες του κόσμου, 9 δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου ενοχοποιούνται για περισσότερο από το 94% του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίων συμβαμάτων στον πληθυσμό των γυναικών (1, 74, 76). Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν: i) το κάπνισμα, ii) δυσλιπιδαιμία, iii) υπέρταση, iv) ΣΔ, v) κεντρική παχυσαρκία, vi) ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (π.χ. κατάθλιψη, προσλαμβανόμενο στρες, γεγονότα της ζωής), vii) ημερήσια κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, viii) τακτική κατανάλωση αλκοόλ, ix) τακτική φυσική δραστηριότητα (76). Η πλειονότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων εκδηλώνεται σε γυναίκες μετά την 5^{η} δεκαετία της ζωής, ενώ στις ηλικίες <40 ετών αντιστοιχεί περίπου το 1-8% των συμβαμάτων (1, 76). Ο σχετικός κίνδυνος των καρδιομεταβολικών αυτών παραγόντων κινδύνου είναι περίπου 3 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς, ενώ σε μελέτες που συνεκτιμούν το ΔΜΣ ο σχετικός κίνδυνος είναι περίπου διπλάσιος, αρχίζοντας από την εφηβεία (1).

Η αυξημένη επίπτωση των παραδοσιακών καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως της ινσουλινοαντοχής, της παχυσαρκίας, της αρτηριακής υπέρτασης καθώς και της

δυσλιπιδαιμίας στις γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς είναι καλά τεκμηριωμένη, και αναλύθηκε διεξοδικά παραπάνω (παράγραφοι 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4) (1, 26, 37, 43, 46, 74, 77). Αυξημένος αριθμός μελετών καταδεικνύουν ότι ο ωοθυλακιορρηκτικός φαινότυπος του PCOS σχετίζεται με ένα περισσότερο ήπιο προφίλ μεταβολικού κινδύνου (26, 54, 75). Ιδιαίτερα για την παχυσαρκία, έχει καταδειχθεί ότι η μεταβολική δυσλειτουργία εκδηλώνεται ανεξάρτητα από την παρουσία της και επιδεινώνεται ακόμα περισσότερο από την παρουσία παχυσαρκίας (1). Επιπρόσθετα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύει ότι οι ψυχολογικές διαταραχές που παρατηρούνται σε γυναίκες με PCOS αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί επακριβώς (37). Παράλληλα, όπως αναδείχθηκε από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (63), οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν έως και διπλάσιο κίνδυνο προεκλαμψίας, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής (78).

Πρόσφατα περιγράφτηκαν αυξημένα επίπεδα δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες με το σύνδρομο σε σύγκριση με υγιείς (1, 26, 37, 43, 74). Αναφορικά με τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, γυναίκες με PCOS παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP, C-reactive protein), αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1, plasminogen activator inhibitor), ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA, asymmetric dimethyl arginine), ινωδογόνου, ενδοθηλίνης-1, λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και αιμοπεταλίων (26, 37, 79).

Στο σημείο αυτό αξίζει να διευκρινιστεί ότι το προφίλ των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου παρουσιάζει διαφορές ανάλογα με το φαινότυπο PCOS (26). Χαρακτηριστικά, η παρουσία του κλασσικού PCOS (υπερανδρογοναιμία και ανωοθυλακιορρηξία) σχετίζεται με σημαντικές διαταραχές σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου καθώς και ευρήματα συμβατά με αθηρογένεση (26, 28). Αντίθετα, ο περισσότερο

ήπιος φαινότυπος D σχετίζεται με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων, υποδεικνύοντας ότι τα ανδρογόνα per se συμβάλλουν σημαντικά στο μεταβολικό και καρδιαγγειακό προφίλ των γυναικών αυτών, ενώ η παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να αποτελεί ένα επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα σε αυτή την κατηγορία γυναικών, μέσω άγνωστους μέχρι σήμερα μηχανισμούς (26). Η βαρύτητα των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου ανάλογα με το φαινότυπο PCOS απεικονίζεται στον πίνακα 3 (26). Αν και πολλοί από τους προαναφερθέντες καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου ανευρίσκονται επίσης σε άτομα με παχυσαρκία, από την αντίθετη πλευρά, η παχυσαρκία είναι αρκετά συχνή σε γυναίκες με PCOS ενώ παράγοντες κινδύνου ανευρίσκονται και σε μη παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, καθώς και σε νεότερες γυναίκες με το σύνδρομο (26).

Πίνακας 3. Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου ανάλογα με τη φύση του PCOS φαινοτύπου (26, 27).

	Απουσία εκπλήρωσης κριτηρίων PCOS		**Ευ-ανδρογενικό PCOS**	**Ωοθυλακιορρηκτικό PCOS**	**Κλασσικό PCOS**	
	PCO	**IH**	**Φαινότυπος D**	**Φαινότυπος C**	**Φαινότυπος B**	**Φαινότυπος A**
Ανδρογόνα	**Κ.φ.**	**Αυξημένα**	**Κ.φ.**	**Αυξημένα**	**Αυξημένα**	**Αυξημένα**
Κύκλοι	**Κ.φ.**	**Κ.φ.**	**Ακανόνιστοι (anov)**	**Τακτικοί (ovul)**	**Ακανόνιστοι (anov)**	**Ακανόνιστοι (anov)**
Ωοθήκες	**Πολυκυστικές**	**Κ.φ.**	**Πολυκυστικές**	**Πολυκυστικές**	**Κ.φ. ή άγνωστης μορφολογίας**	**Πολυκυστικές**
Καρδιαγγειακός/ μεταβολικός κίνδυνος	**Κ.φ.**	**Κ.φ. – μικρή αύξηση**	**μικρή αύξηση (?)**	**Μέτρια αύξηση**	**Αυξημένος**	**αυξημένος**
PCO: polycystic ovaries (ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας); IH: idiopathic hyperandrogenemia (ιδιοπαθής υπερανδρογοναιμία); Anov: ανωοθυλακιορρηξία; ovul: ωοθυλακιορρηξία						

3.3.2. Δείκτες υποκλινικής αγγειακής νόσου

Η έκταση της υποκλινικής αγγειακής νόσου σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς, περιλαμβάνει σημαντικές μεταβολές στους δείκτες της αρτηριακής δομής (37, 74). Σημαντικά υψηλότερο πάχος έσω-μέσου χιτώνα (IMT – intima-media thickness) διαπιστώθηκε στις καρωτίδες γυναικών με PCOS συγκρίνοντας με υγιείς γυναίκες, μεγαλύτερες των 40 ετών (80), ακόμα και ύστερα από εξομοίωση για ΔΜΣ (81-83). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, που περιλάμβανε 19 μελέτες με 1123 γυναίκες με PCOS και 923 υγιείς, η μέση διαφορά του καρωτιδικού-IMT ανάμεσα σε γυναίκες με PCOS και υγιείς, διακυμάνθηκε ανάμεσα σε 0.072mm (95% όρια αξιοπιστίας, 0.040 έως 0.105, p-value<0.0001) και σε 0.084mm (95% όρια αξιοπιστίας, 0.042 έως 0.126, p-value=0.0001), για μελέτες υψηλής και καλής ποιότητας αντίστοιχα (84).

Σημαντικές μεταβολές έχουν επίσης παρατηρηθεί στους δείκτες αρτηριακής λειτουργίας σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς (1). Μέχρι το έτος 2012, συνολικά 15 μελέτες από τις 24 που δημοσιεύτηκαν περιέγραψαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές FMD (Flow mediated dilation - εξαρτώμενη από ροή αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας) σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς (1, 85, 86). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές έχουν υποβληθεί σε σημαντικούς περιορισμούς, όπως είναι η επιλογή γυναικών μόνο από την Καυκάσια φυλή, το μικρό μέγεθος δείγματος, η επιλογή διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για τον ορισμό του PCOS καθώς και η απουσία αξιολόγησης της φυσικής δραστηριότητας και του καπνίσματος ως ενδεχόμενους συγχυτικούς παράγοντες (1). Παράλληλα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 21 μελέτες με 908 PCOS και 281

υγιείς γυναίκες, κατέδειξε ότι η τιμή του FMD ήταν 3.4-4.1% χαμηλότερη σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με τις υγιείς (95% όρια αξιοπιστίας, 1.9 έως 4.9), ανεξάρτητα από το ΔΜΣ (87).

Λιγότερα είναι τα δεδομένα των δεικτών αρτηριακής σκληρίας σε γυναίκες με PCOS (1). Εδώ η τρέχουσα βιβλιογραφία παρέχει αντικρουόμενα αποτελέσματα, με μελέτες να περιγράφουν παρουσία βλαπτικής επίδρασης του PCOS στην αρτηριακή σκληρία (88-91), ακόμα και ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας και υπέρτασης (91). Αντίθετα, άλλες μελέτες περιγράφουν βελτιωμένη αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς (92) ή και απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην παρουσία του συνδρόμου και την αρτηριακή σκληρία (79, 85, 86, 93). Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών καθώς και η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων παραμένει δυσχερής καθώς οι μελέτες αυτές έχουν βασικούς περιορισμούς, όπως το πολύ μικρό μέγεθος δείγματος και την ετερογένεια ως προς τη μεθοδολογία εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας και στον ορισμό του PCOS (79, 85, 86, 88-93).

Η παρουσία του PCOS συσχετίζεται με περισσότερη υποκλινική αγγειακή νόσο σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς, σύμφωνα με εκτιμήσεις που έγιναν αξιολογώντας τις στεφανιαίες αρτηρίες (37). Επεμβατικά διαπιστωμένη στεφανιαία νόσος διαπιστώθηκε σε γυναίκες που παρουσίαζαν κεντρική παχυσαρκία και υπερτρίχωση (94), καθώς και υψηλή συχνότητα ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας (95). Μετρώντας την έκταση της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών, ως δείκτη πρώιμης στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης, οι λίγες υπάρχουσες μελέτες, σχετικά μικρού δείγματος, περιέγραψαν αυξημένο κίνδυνο επασβέστωσης σε ασθενείς με PCOS

(κριτήρια NIH) σε σύγκριση με υγιείς, ανεξάρτητα από την ηλικία και το ΔΜΣ, με σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται από 1.90 έως 5.5 (96-99). Παράλληλα, ένας εύκολα αξιολογήσιμος και μη-επεμβατικός δείκτης εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, το επικαρδιακό λίπος, έχει ανευρεθεί μεγαλύτερο σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες control, ενώ σχετίζεται ανεξάρτητα με τα επίπεδα της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης (100). Αντίθετα, μια πρόσφατη μελέτη διασταύρωσης, που περιλάμβανε 827 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Rotterdam) και ηλικία 35-49 ετών, δεν διαπίστωσε σημαντική σχέση ανάμεσα στην επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών και την παρουσία του συνδρόμου (101).

3.3.3. Καρδιαγγειακά συμβάματα

Σε μια προσπάθεια εκτίμησης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας, τα αποτελέσματα των μελετών παραμένουν αντικρουόμενα, αλλά ωστόσο ενδεικτικά παρουσίας αυξημένου κινδύνου (37, 74, 102). Οι πρωταρχικές μελέτες δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος και την παρουσία του συνδρόμου, αν και ο κίνδυνος μη θανατηφόρου στεφανιαίου συμβάματος ανεδείχθη υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό (37). Τα διαθέσιμα αποτελέσματα προκύπτουν από μελέτες που περιλαμβάνουν γυναίκες με ατομικό ιστορικό διάγνωσης PCOS και δεν στηρίζονται σε κατοχυρωμένα διαγνωστικά κριτήρια (74).

Σε ένα γενικό πλαίσιο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος σε γυναίκες με PCOS εκτιμήθηκε ως 5-7 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο του γενικού γυναικείου πληθυσμού (103, 104). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μεγάλης πρόσφατης αναδρομικής μελέτης των Mani et al (2013) (105),

με ένα σύνολο 2301 ασθενείς με PCOS, η συχνότητα εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και στηθαγχικού επεισοδίου αυξήθηκε με την ηλικία (1.9% - 2,6%, 6.0% - 6.0% και 27.3% - 27.3%, για τις ηλικίες 45-54 έτη, 55-64 έτη και >65 έτη, αντίστοιχα). Σε σύγκριση με το γενικό γυναικείο πληθυσμό, ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίου συμβάματος προσαρμοσμένος για την ηλικία κυμαίνεται από 2.6 (95% όρια αξιοπιστίας, 1.0-6.3) και 12.9 (95% όρια αξιοπιστίας, 3.4-48.6), με το ΟΕΜ να παρουσιάζει τον υψηλότερο κίνδυνο στην ηλικία >65 ετών (105). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των de Groot et al. (2011) κατέδειξε διπλάσιο κίνδυνο για την εκδήλωση στεφανιαίου συμβάματος ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκρίνοντας γυναίκες με PCOS με γυναίκες υγιείς (106). Επιπρόσθετα, μια σειρά από μελέτες μικρότερου μεγέθους (103, 104, 107-109) περιγράφουν θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στην παρουσία του PCOS και καταληκτικά σημεία του καρδιαγγειακού συστήματος, αξιολογώντας τόσο προεμμηνοπαυσιακές (103) όσο και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (104, 107-109). Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου ή μη-θανατηφόρου στεφανιαίου συμβάματος σε σύγκριση με την τακτική εμμηνορρυσία (προσαρμοσμένος για την ηλικία σχετικός κίνδυνος, 1.67 και 1.25, αντίστοιχα; 95% όρια αξιοπιστίας, 1.35-2.06 και 1.07-1.47, αντίστοιχα), σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης με διάρκεια παρακολούθησης 14 έτη και συνολικό δείγμα 82439 γυναίκες (110). Τέλος, συχνότερη στένωση στη διάμετρο των στεφανιαίων αγγείων παρατηρήθηκε σε γυναίκες με ωοθήκες πολυκυστικής μορφολογίας, σε σύγκριση με παρουσία ωοθηκών φυσιολογικής μορφολογίας (95).

Από την άλλη πλευρά, παλιότερες πληθυσμιακές μελέτες μεγαλύτερου μεγέθους, που περιλάμβαναν γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών, δεν κατέδειξαν σημαντική σχέση ανάμεσα στην παρουσία του PCOS και καταληκτικά σημεία του καρδιαγγειακού συστήματος (73, 111, 112). Για τη διάγνωση του συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) η ιστολογική τεκμηρίωση του PCOS ή μακροσκοπική ένδειξη ωοθηκικής δυσλειτουργίας (73, 111), β) ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια και αυξημένη LH με φυσιολογική FSH (112). Οι Pierpoint et al απέτυχαν να καταδείξουν σημαντική σχέση ανάμεσα στην παρουσία του PCOS και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 30 ετών (73). Επίσης, οι Wild et al περιέγραψαν απουσία συσχέτισης ως προς την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ανάμεσα σε 678 γυναίκες με PCOS και υγιείς γυναίκες παρόμοιας ηλικίας (111). Παράλληλα, οι Elting et al δεν βρήκαν σημαντική σχέση ανάμεσα σε καρδιαγγειακά συμβάματα, ανάμεσα σε 346 γυναίκες PCOS και γυναίκες υγιείς, εξομοιωμένες για την ηλικία (112). Τέλος, οι Schmidt et al (113), σε μια μικρή προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 35 γυναίκες PCOS (61-79ετών) και 120 γυναίκες υγιείς εξομοιωμένες για την ηλικία, δεν διαπίστωσαν σημαντική σχέση ανάμεσα στη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την παρουσία του PCOS, ελέγχοντας επιπρόσθετα για την επίδραση του ΔΜΣ.

3.4. Ψυχολογικές επιπλοκές και ποιότητα ζωής

3.4.1. Ψυχολογικές επιπτώσεις

Οι ασθενείς με PCOS αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση ψυχολογικών διαταραχών (π.χ. κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές) καθώς και διαταραχών συμπεριφοράς (π.χ. διαταραχές διατροφής,

δυσλειτουργία στις σεξουαλικές και διαπροσωπικές σχέσεις) (1). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών που αξιολόγησαν την ψυχολογική κατάσταση των γυναικών με PCOS, η παρουσία των κλασσικών συμπτωμάτων του συνδρόμου όπως είναι η ακμή, η υπερτρίχωση, η αμηνόρροια, η παχυσαρκία και η υπογονιμότητα είναι ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας ψυχολογικής νοσηρότητας (1, 114, 115).

Η επίπτωση της κατάθλιψης και των αγχωδών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες έχει εκτιμηθεί σε πολλές μελέτες (1, 116). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (116), που συμπεριέλαβε 12 μελέτες αναφορικά με την κατάθλιψη και την παρουσία αγχωδών διαταραχών (910 γυναίκες με PCOS και 1347 υγιείς), περιέγραψε υψηλότερο σκορ κατάθλιψης και άγχους σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με τις υγιείς, χρησιμοποιώντας την κλίμακα κατάθλιψης BDI (Beck Depression Inventory) καθώς και την κλίμακα άγχους STAI-S (state anxiety measure). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης, η οποία επισήμανε την παρουσία σκορ ενδεικτικού κλινικής κατάθλιψης στο 28,6% των ασθενών με PCOS και το 4,7% των υγιών γυναικών, που αντιστοιχεί σε 8,1-φορές υψηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης στο PCOS (117). Η επίπτωση της κλινικά έκδηλης κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS περιγράφεται σε ποσοστό 21% έως και 44% ενώ η επίπτωση κλινικά έκδηλων αγχωδών διαταραχών έχει περιγραφεί σε ποσοστό 34% των ασθενών (115).

Σημαντικές συσχετίσεις έχουν περιγραφεί ανάμεσα σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και την εκδήλωση κατάθλιψης και/ή αγχωδών διαταραχών σε άτομα με PCOS (45, 116, 117). Η ινσουλινοαντοχή, το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και η παρουσία μεταβολικού

συνδρόμου φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με το σκορ κατάθλιψης (117). Καθοριστικό ρόλο παίζει και η παχυσαρκία, καθώς αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με υψηλότερα σκορ κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών (45, 116, 117). Η αρνητική εικόνα της παχύσαρκης ασθενούς για το σώμα της ευνοεί την ανάπτυξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας καθώς και αγχωδών διαταραχών (45). Ωστόσο δεν έχει διερευνηθεί λεπτομερώς μέχρι σήμερα ο υποθετικός παθογενετικός ρόλος της παχυσαρκίας αναφορικά με την ανάπτυξη ψυχολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με PCOS (45).

3.4.2. Ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς με PCOS βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για την εκδήλωση διαταραχών της συμπεριφοράς και ψυχολογικών διαταραχών (1). Τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με το σύνδρομο όπως αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια, υπερτρίχωση, παχυσαρκία, διαταραχές της γονιμότητας καθώς αλλά και οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του συνδρόμου επιβαρύνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής της γυναίκας, προκαλώντας ψυχολογικό στρες που διαταράσσει την αυτοεκτίμηση, τη δυναμική της οικογένειας και σχετίζεται με την εκδήλωση προβλημάτων στην εργασία (1, 118, 119).

Ένας προοδευτικά αυξανόμενος αριθμός μελετών αξιολογεί την επίδραση του PCOS στην ποιότητα ζωής των γυναικών (1). Σύμφωνα με τα συμπεράσματα μιας ανασκόπησης (119) που περιλαμβάνει γενικές και ειδικές μελέτες αναφορικά με την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των γυναικών με PCOS: 1) το σύνδρομο έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, 2) τα προβλήματα του βάρους παίζουν το βασικότερο ρόλο στη διαταραχή της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών,

3) μόνο το 42% των μελετών χρησιμοποίησε ειδικά για το σύνδρομο ερωτηματολόγια κατά την αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, 4) πολύ λίγες μελέτες περιλαμβάνουν ειδικά ερωτηματολόγια εκτίμησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής κατά την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων της εκάστοτε υπό μελέτη θεραπείας (1, 119). Χρησιμοποιώντας γενικά μέσα αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, οι ασθενείς με PCOS παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητας ζωής (SF-36, Short Form 36 Health Survey) ιδιαίτερα στον ψυχολογικό-συναισθηματικό αλλά και σωματικό τομέα, όπως έχει καταδειχθεί τόσο σε αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης (120) όσο και σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων που σύγκριναν ασθενείς της κοινότητας (121), με υγιείς ασθενείς εξομοιωμένους για το ΔΜΣ (122) και ομάδες του πληθυσμού αναφοράς (123). Σε ένα δεύτερο στάδιο, μελετώντας τη σχέση των ξεχωριστών χαρακτηριστικών του PCOS με την ποιότητα ζωής, το βάρος αλλά και ο ΔΜΣ φαίνεται να κατέχουν καθοριστικό ρόλο στον καθορισμό της ποιότητας ζωής, καθώς και στην εμφάνιση καταθλιπτικών διαταραχών και κοινωνικής φοβίας (1).

Κατά την αξιολόγηση της επίδρασης του PCOS στην ποιότητα ζωής, η χρήση των γενικών ερωτηματολογίων φαίνεται να υποεκτιμά την επίδραση του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής, (1, 124). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνο ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο, ειδικό για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με το σύνδρομο, το «ερωτηματολόγιο των γυναικών με PCOS (PCOSQ)» (1, 118, 119, 124). Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει 26 αντικείμενα τα οποία ταξινομήθηκαν σε 5 τομείς, και αξιολογούν συμπτώματα που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων στο συναισθηματικό τομέα, στον τομέα σωματικής

τριχοφυΐας, στον τομέα του βάρους, στον τομέα αναφορικά με τις διαταραχές της γονιμότητας και τέλος τον τομέα των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως (118). Ωστόσο το ερωτηματολόγιο PCOSQ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσει τη συχνότητα των συναισθηματικών και άλλων διαταραχών (π.χ. σεξουαλικές ή διαταραχές στη διατροφή) (1, 118, 119). Ο υψηλότερος κίνδυνος των ασθενών με PCOS ως προς την εκδήλωση σημαντικών ψυχολογικών διαταραχών (π.χ. κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές) σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου αναδεικνύεται ύστερα από τη χρήση άλλων επικυρωμένων ερωτηματολογίων (1).

4. Μεταβολές στα χαρακτηριστικά του PCOS με την αυξανόμενη ηλικία

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου μεταβάλλονται με την αύξηση της ηλικίας, από την εφηβεία έως την εμμηνόπαυση (31, 102, 125). Η εικόνα του κλασσικού PCOS-φαινοτύπου γίνεται περισσότερο ήπια με την ηλικία (102). Η μετάβαση των γυναικών με PCOS από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση καθώς και η ενδεχόμενη παρουσία ειδικού φαινοτύπου για το σύνδρομο μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως δεν είναι καλά κατανοητή μέχρι σήμερα (1, 25, 102, 125, 126).

Η κλινική και βιοχημική εικόνα των γυναικών με PCOS αλλάζει με την ηλικία (126). Ο όγκος της ωοθήκης και ο αριθμός των ωοθυλακίων ελαττώνεται προοδευτικά με την ηλικία στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την παρουσία του PCOS, ενώ η αντοχή στην ινσουλίνη αυξάνεται (126). Η κλινική παρουσίαση χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας ποικίλει με την ηλικία, ενώ η αμηνόρροια και η ολιγομηνόρροια είναι περισσότερο κοινές σε έφηβους ασθενείς (25, 126, 127). Αυξανόμενος αριθμός μελετών καταδεικνύει ότι αυτόματη ωοθυλακιορρηξία

εκδηλώνεται σε περίπου 30% των ανωοθυλακιορρηκτικών PCOS-γυναικών με την πάροδο της ηλικίας, φαινόμενο που δεν συσχετίζεται με τις αλλαγές στο βάρος του σώματος ή την κατανομή του λίπους (54, 58). Η αναπαραγωγική λειτουργία φαίνεται να βελτιώνεται και οι εμμηνορυσιακοί κύκλοι γίνονται περισσότερο τακτικοί παράλληλα με την ηλικία (1, 25, 58, 126, 127). Μια καινούργια ισορροπία φαίνεται να δημιουργείται στις πολυκυστικές ωοθήκες με την πάροδο της ηλικίας, λόγω της σχετιζόμενης με τη γήρανση απώλειας ωοθυλακίων, που οδηγεί τελικά στην εμφάνιση περισσότερο τακτικών εμμηνορυσιακών κύκλων (58). Σε βιοχημικό επίπεδο, τα επίπεδα των ανδρογόνων ελαττώνονται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας, καθώς οι γυναίκες προχωρούν από την 3η στην 5η δεκαετία της ζωής (1, 126). Τελικά, η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να υποχωρεί μερικώς σε γυναίκες με PCOS πριν από την έναρξη της εμμηνόπαυσης (1, 125, 126, 128). Παράλληλα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο μεγάλων μελετών των Panidis et al (2012) και Liang et al (2011), η συχνότητα εκδήλωσης των PCOS-φαινοτύπων φαίνεται να μεταβάλλεται με την ηλικία, καθώς οι νεότερες γυναίκες με PCOS εκδηλώνουν εντονότερη υπερανδρογοναιμία αλλά μικρότερη ινσουλινοαντοχή και χαμηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με γυναίκες με PCOS μεγαλύτερης ηλικίας (125, 128).

Μέχρι σήμερα το PCOS αντιμετωπίζεται αποκλειστικά ως μια διαταραχή της προεμμηνοπαυσιακής περιόδου, ενώ η παρουσία του αγνοείται μετά την εμμηνόπαυση (1, 25, 102). Ωστόσο, οι βιοχημικές αλλά και μεταβολικές επιδράσεις του συνδρόμου δεν σταματούν με τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως, αλλά συνεχίζουν να υφίστανται ακόμα και μετά την εμμηνόπαυση (1, 102). Στην κατεύθυνση μελέτης των μεταβολικών επιπλοκών του συνδρόμου, η παραγνώριση του PCOS μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται να αποτελεί ένα σαφή συγχυτικό παράγοντα, ιδιαίτερα στην περίπτωση του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς η επίπτωση της υποκλινικής και

κλινικής αθηρωμάτωσης αυξάνεται φυσιολογικά μετά την διακοπή της εμμήνου ρύσεως (1, 43, 108, 129-131). Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό του PCOS, σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (1, 25, 102). Η ανάγκη αυτή οδήγησε τους Krentz et al (108) να προτείνουν το 2007 ένα υποθετικό φαινότυπο PCOS για τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που ορίστηκε ως η παρουσία ≥3 χαρακτηριστικών από τα παρακάτω: i) ***ιστορικό διαταραχών της εμμήνου ρύσεως κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας***, ii) ***συμπτωματική προεμμηνοπαυσιακή υπερανδρογοναιμία***, οριζόμενη ως υπερτρίχωση στο πρόσωπο ή αλωπεκία ανδρογενούς τύπου κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας ή ***αποδείξεις τρέχουσας βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας***, τιμές ολικής ή ελεύθερης τεστοστερόνης στο υψηλότερο πεμπτημόριο ή τιμές SHBG (sex hormone finding globulin, σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες) στο χαμηλότερο πεμπτημόριο iii) ***ιστορικό υπογονιμότητας ή αποβολών***, οριζόμενα ως αδυναμία σύλληψης ή τελειόμηνης κύησης για λόγους που δεν σχετίζονται με το σύντροφο iv) ***κεντρική παχυσαρκία***, οριζόμενη ως περίμετρος μέσης > 88cm ή v) ***ινσουλινοαντοχή***, οριζόμενη ως παρουσία τιμών HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) ή γλυκόζης πλάσματος νηστείας στο ανώτερο πεμπτημόριο. Ο υποθετικός αυτός φαινότυπος του PCOS στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να αντιστοιχεί σε παρόμοιο μεταβολικό προφίλ, σε σύγκριση με αυτό που περιγράφεται στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS (132, 133). Περισσότερες μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν στην κατεύθυνση αυτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

1. Εισαγωγή

Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσιολογικό γεγονός, που χαρακτηρίζεται ως η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, ως αποτέλεσμα της εξάντλησης των ωοθυλακίων της ωοθήκης (134, 135). Η γήρανση των ωοθηκών είναι μια προοδευτική διαδικασία που ξεκινάει περίπου στην ηλικία των 35 ετών και ολοκληρώνεται με την εμμηνόπαυση περίπου στην ηλικία των 51 ετών (135). Εμμηνόπαυση μπορεί να προκληθεί και μετά από ιατρική παρέμβαση (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοβόληση της πυέλου) (136).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (137, 138), που εκτίμησε την ηλικία εμμηνόπαυσης σε συνολικά 5288 γυναίκες, ηλικίας 30-60 ετών, επιλεγμένες τυχαία από 9 Ευρωπαϊκές χώρες από το 1998 έως το 2002, ως μέση ηλικία εμμηνόπαυσης αναδείχθηκαν τα 54 έτη. Σύμφωνα με τα δεδομένα μιας πρόσφατης ανασκόπησης (137), η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης φαίνεται να παρουσιάζει μικρές διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές, και περιγράφεται ως 51.4 έτη, 48.6 έτη και 51.1 έτη, για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), τη Λατινική Αμερική και την Ασία, αντίστοιχα (137).

Η ελάττωση της λειτουργίας των ωοθηκών καθώς και η προοδευτική εξάντληση των ωοθυλακίων, αντικατοπτρίζεται μέσω μιας προοδευτικής μείωσης της γονιμότητας καθώς και αύξησης της συχνότητας αυτόματης αποβολής, σε συνδυασμό με τις διαταραχές της εμμηνορρυσίας, που ξεκινούν προοδευτικά από το δεύτερο ήμισυ της $4^{ης}$ δεκαετίας της ζωής (135, 136).

- ***Εμμηνόπαυση*** ορίζεται η μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσεως, ως αποτέλεσμα της απώλειας της δραστηριότητας των ωοθυλακίων, ενώ βιοχημικά χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση τιμών οιστραδιόλης ορού < 50pg/ml και

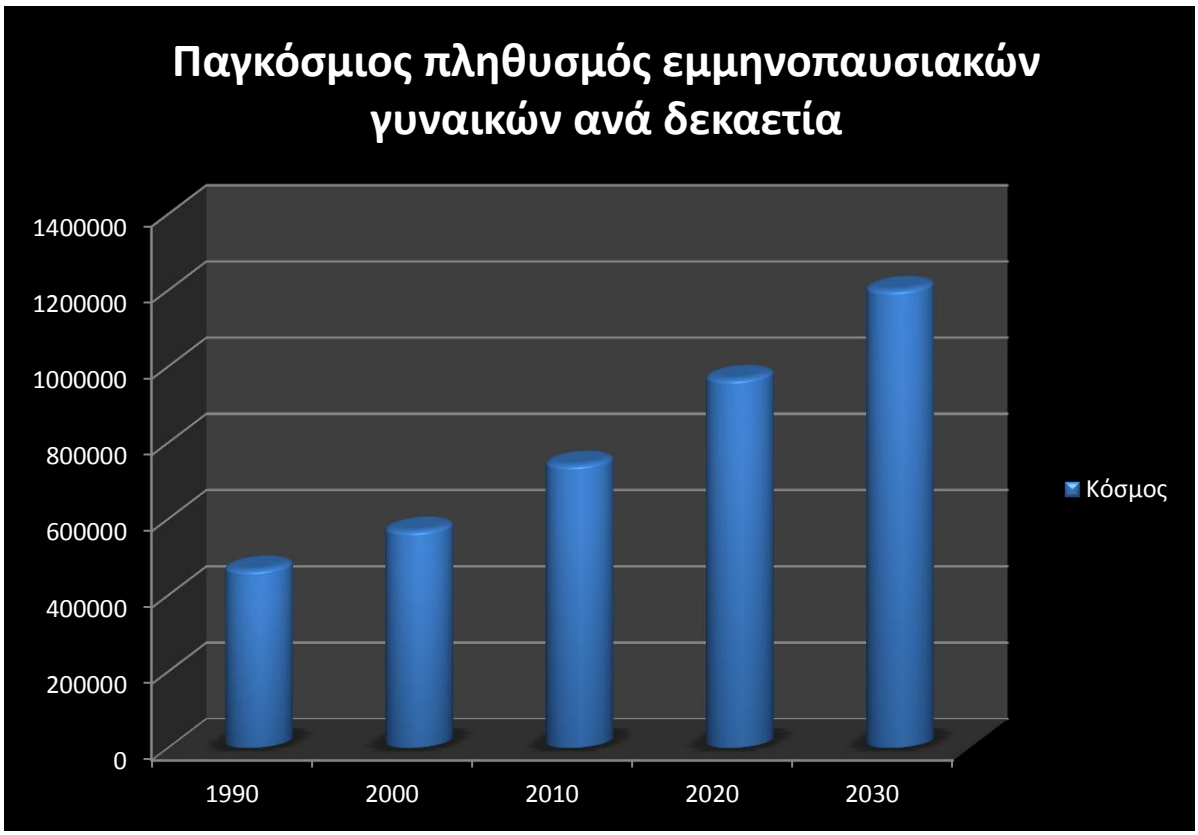
ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης ορού (FSH) >25mIU/ml, μετά από 12 συνεχείς μήνες αμηνόρροιας (135, 136, 139).

- ***Περιεμμηνόπαυση*** ορίζεται το χρονικό διάστημα άμεσα πριν την εμμηνόπαυση, που συμπίπτει με την πρώτη εκδήλωση των ενδοκρινολογικών, βιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών της εμμηνόπαυσης, και συμπεριλαμβάνεται ο πρώτος χρόνος μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως (139).
- ***Μεταβατική περίοδος στην εμμηνόπαυση*** ορίζεται το χρονικό διάστημα πριν την τελευταία έμμηνο ρύση, κατά τη διάρκεια του οποίου η διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι συνήθως αυξημένη (139).

2. Επιδημιολογία

Το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται τα τελευταία χρόνια σε παγκόσμια κλίμακα (Σχήμα 2), υποδηλώνοντας ότι ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών ζουν για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την εμμηνόπαυση (134, 140, 141). Οι Έλληνες ανήκουν παραδοσιακά στους μακροβιότερους λαούς του κόσμου, με το προσδόκιμο επιβίωσης των Ελληνίδων να αγγίζει τα 82 έτη της ηλικίας (http://epp.eurostat.ec.europa.eu). Παράλληλα, το ποσοστό των εμμηνοπαυσιακών γυναικών τριπλασιάστηκε κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα, και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, ενώ έχει υπολογιστεί ότι περίπου 25 εκατομμύρια γυναίκες μεταβαίνουν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης ετησίως (134). Έως το 2030 ο παγκόσμιος πληθυσμός εμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών αναμένεται να αυξηθεί στα 1.2 εκατομμύρια γυναίκες, με 47 εκατομμύρια νέες εμμηνοπαυσιακές ανά έτος (134).

Σχήμα 2. Πληθυσμός γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 50 ετών παγκοσμίως, ανά δεκαετία (134).

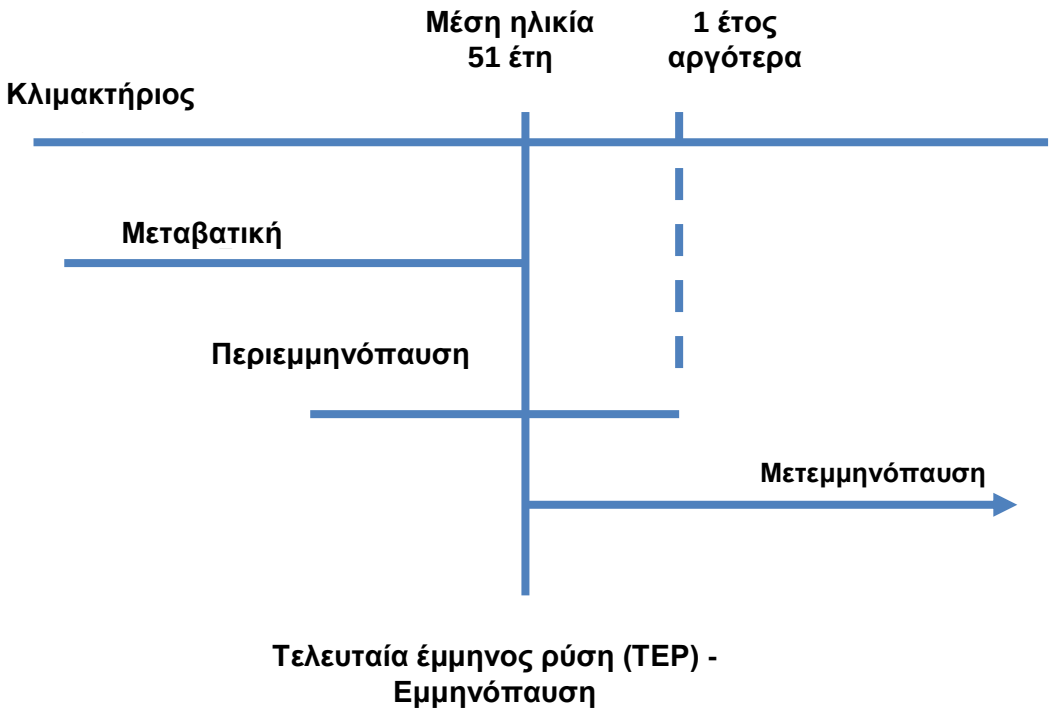


3. Περιεμμηνόπαυση ή κλιμακτήριος

Ως περιεμμηνόπαυση ή κλιμακτήριος ορίζεται η φάση μετάβασης από τους τακτικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους στην εμμηνόπαυση και χαρακτηρίζεται από ακατάστατους, συνήθως ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, καθώς και ο πρώτος χρόνος μετά την εμμηνόπαυση (139, 142). Πριν την κλιμακτήριο προηγείται διάστημα στο οποίο παρατηρούνται αύξηση της FSH, πρώιμη ωοθυλακιορρηξία και βραχείς κύκλοι (139, 143). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην μείωση της παραγωγής ινχιμπίνης Α και Β από τα γηράσκοντα ωοθυλάκια (139, 143).

Σύμφωνα με τα στάδια που δημοσιεύτηκαν το 2012 από το Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10 (142), η κλιμακτήριος μπορεί να διακριθεί σε ξεχωριστές κλινικές φάσεις, που είναι οι παρακάτω :

Σχήμα 3. Σχέσεις ανάμεσα στις περιόδους γύρω από την τελευταία έμμηνο ρύση (141).



3.1. Όψιμη αναπαραγωγική περίοδος (Στάδιο -3)

Η όψιμη αναπαραγωγική περίοδος σηματοδοτεί την περίοδο κατά την οποία η γονιμότητα αρχίζει να ελαττώνεται και η γυναίκα παρατηρεί μεταβολές στους εμμηνορυσιακούς κύκλους της. Η περίοδος αυτή έχει ταξινομηθεί περαιτέρω σε δύο φάσεις:

Φάση -3β, το οποίο χαρακτηρίζεται από τακτικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, χωρίς αλλαγές σε διάρκεια ή στα επίπεδα της FSH κατά την πρώιμη παραγωγική φάση, ωστόσο τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης, της ινχιμπίνης Β και των ώριμων ωοθυλακίων είναι χαμηλά.

Φάση -3α. Αρχίζουν να παρατηρούνται ήπιες αλλαγές στα χαρακτηριστικά του εμμηνορρυσιακού κύκλου, και ιδιαίτερα βράχυνση της διάρκειας αυτού κατά 2 -5 μέρες. Εργαστηριακά παρατηρείται αυξημένη ή οριακά αυξημένη τιμή FSH ενώ τα επίπεδα των λοιπών δεικτών ωοθηκικής γήρανσης παραμένουν χαμηλά. Η έλλειψη τυποποιημένων αντιδραστηρίων για τη μέτρηση της αντιμυλλέριου ορμόνης αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα για τη δημιουργία ποσοτικών οδηγιών ως προς τα επίπεδα αυτού του βιολογικού δείκτη.

3.2. Πρώιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -2).

Κύριο χαρακτηριστικό είναι η διακύμανση της χρονικής διάρκειας του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η διακύμανση αυτή ορίζεται ως εμμένουσα διαφορά της τάξης των ≥7 ημερών στη διάρκεια διαδοχικών κύκλων. Εργαστηριακά η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα της FSH κατά την παραγωγική φάση, χαμηλά επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης και χαμηλό αριθμό ωοθυλακίων.

3.3. Όψιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -1).

Κύριο στοιχείο αυτής της φάσης είναι η εκδήλωση αμηνόρροιας που διαρκεί 60 μέρες ή περισσότερο. Οι εμμηνορυσιακοί κύκλοι χαρακτηρίζονται από ποικίλη διάρκεια, μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα των ορμονών και συχνή ανωοθυλακιορρηξία. Εργαστηριακά, οι τιμές της FSH αυξάνουν μέχρι και σε εμμηνοπαυσιακά όρια. Η φάση αυτή υπολογίζεται ότι διαρκεί κατά μέσο όρο 1 έως 3 έτη, και συμπίπτει συχνά με την εμφάνιση των πρώτων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων.

3.4. *Πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάσεις +1α, +1β, +1γ).*

Τα επίπεδα της FSH συνεχίζουν να αυξάνονται και της οιστραδιόλης να μειώνονται περίπου για 2 χρόνια μετά την τελευταία έμμηνο ρύση, και ακολούθως σταθεροποιούνται. Η περίοδος αυτή μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω σε τρεις φάσεις:

- **Φάσεις +1α και +1β,** με διάρκεια ενός έτους η κάθε μια, οι οποίες ολοκληρώνονται παράλληλα με τη σταθεροποίηση των επιπέδων της FSH και της οιστραδιόλης. Η Φάση +1α σηματοδοτεί το τέλος της δωδεκάμηνης περιόδου αμηνόρροιας που απαιτείται για να ορίσουμε ότι έχει παρέλθει πραγματικά η τελευταία έμμηνος ρύση. Αντικατοπτρίζει το τέλος της «περιεμμηνόπαυσης». Η Φάση +1β αποτελεί το τελευταίο τμήμα της περιόδου των μεγάλων μεταβολών στα επίπεδα της FSH και της οιστραδιόλης. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αγγειοκινητικών κυρίως συμπτωμάτων.
- **Φάση +1γ,** η οποία χαρακτηρίζεται από σταθεροποίηση των υψηλών τιμών FSH και των χαμηλών επιπέδων οιστραδιόλης. Έχει εκτιμώμενη

διάρκεια 3 - 6 έτη, και για το λόγο αυτό η συνολική πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος διαρκεί από 5 έως 8 έτη.

3.5. Όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση +2)

Περεταίρω αλλαγές στην αναπαραγωγική ενδοκρινολογική λειτουργία είναι περιορισμένες και το ενδιαφέρον πλέον στρέφεται στη διαδικασία της σωματικής γήρανσης Χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση συμπτωμάτων κολπικής ξηρότητας και ουρογεννητικής ατροφίας.

4. Συνέπειες της ένδειας οιστρογόνων

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη ζωή της γυναίκας, καθώς αποτελεί μια περίοδο μεταβατικότητας και προσαρμογής σε μια καινούργια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από έλλειψη οιστρογόνων (144). Η ένδεια οιστρογόνων, ως αποτέλεσμα της προοδευτικής απώλειας της ωοθηκικής λειτουργίας μετά την εμμηνόπαυση, επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις (Πίνακας 4) στον οργανισμό της γυναίκας (139, 145, 146). Οι άμεσες επιπτώσεις της ένδειας οιστρογόνων αφορούν κυρίως στα αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις, αϋπνία, νυκτερινή εφίδρωση) (145, 146). Οι μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις περιλαμβάνουν την ατροφία δέρματος, την ατροφία ουρογεννητικού συστήματος καθώς και την ατροφία του μυϊκού συστήματος (145, 146). Τέλος οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αφορούν στην καρδιαγγειακή νόσο και στην οστεοπόρωση (145, 146). Η κλιμακτήριος ή προεμμηνόπαυση δεν σχετίζεται πάντοτε με την εκδήλωση συμπτωματολογίας. Όταν ωστόσο υπάρχουν συμπτώματα (κλιμακτηριακό σύνδρομο) τότε αυτά ορίζονται ως κλιμακτηριακό σύνδρομο (146-149).

Πίνακας 4. Επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

Άμεσες επιπτώσεις	• Κλιμακτηριακό σύνδρομο
Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις	• Ατροφία δέρματος • Ατροφία ουρογεννητικού συστήματος • Ατροφία μυοσκελετικού συστήματος
Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	• Οστεοπόρωση • Καρδιαγγειακή νόσος

4.1. Άμεσες επιπτώσεις

Το κλιμακτηριακό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα, τα οποία συνιστούν τις άμεσες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης (135). Σε μια προσπάθεια εκτίμησης της έντασης του κλιμακτηριακού συνδρόμου, έχουν αναπτυχθεί πολλαπλές κλίμακες αξιολόγησης των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, από τις οποίες σπουδαιότερη είναι η κλίμακα Greene (150). Σύμφωνα με την κλίμακα Greene, τα κλιμακτηριακά συμπτώματα διακρίνονται σε 4 διαφορετικές κατηγορίες: αγγειοκινητικά, ψυχολογικά, ψυχοσωματικά και σεξουαλικά, στα οποία αντιστοιχεί κλιμακωτή βαθμολόγηση ανάλογα με την ένταση της συμπτωματολογίας. Σε περίπτωση «έλλειψης συμπτωμάτων» αντιστοιχούν 0 πόντοι, σε «ήπια συμπτώματα» αντιστοιχεί 1 πόντος, σε «μέτρια συμπτώματα» αντιστοιχούν 2 πόντοι και τέλος σε «έντονα συμπτώματα» αντιστοιχούν 3 πόντοι, οπότε εκτιμάται το συνολικό σκορ για κάθε κατηγορία συμπτωμάτων, με μέγιστη

δυνατή βαθμολογία τους 63 πόντους ύστερα από αξιολόγηση 21 συνολικά συμπτωμάτων (150).

4.1.1. Αγγειοκινητικά συμπτώματα

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και ειδικά οι εξάψεις και η νυχτερινή εφίδρωση αποτελούν προεξάρχοντα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, ενώ σχετίζονται αρνητικά με την ποιότητα ζωής (147, 149). Σημαντική διακύμανση έχει παρατηρηθεί ως προς τη συχνότητα εμφάνισης αγγειοκινητικών συμπτωμάτων ανάμεσα στις διάφορες εθνικότητες, ωστόσο η συγκριτική εκτίμηση είναι δύσκολη, καθώς οι διάφορες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές κλίμακες αξιολόγησης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (151).

Σε μια προσπάθεια επιδημιολογικής προσέγγισης, σε μια πρόσφατη ελληνική μελέτη (151) που περιλάμβανε 1025 περιεμμηνοπαυσιακές ή με μικρή εμμηνοπαυσιακή ηλικία (≤5 έτη), γυναίκες, συνολικά 40% των περι- ή νέων εμμηνοπαυσιακών γυναικών παρουσίασαν αγγειοκινητικά συμπτώματα μέτριας έως σοβαρής έντασης. Συγκρίνοντας τις διάφορες εθνικότητες, η ένταση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων φαίνεται να είναι υψηλότερη ανάμεσα σε Αφρικανοαμερικάνες και χαμηλότερη ανάμεσα σε Ασιάτισσες (152). Διαφορές παρατηρούνται και ανάμεσα σε υποεθνικότητες, με γυναίκες από τις Φιλιππίνες να παρουσιάζουν εντονότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα και γυναίκες από την Κορέα ηπιότερα (153). Η ένταση των εξάψεων φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διακυμάνσεις, καθώς σε γυναίκες της Καυκάσιας φυλής 75% του συνόλου των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών διαμαρτύρεται για

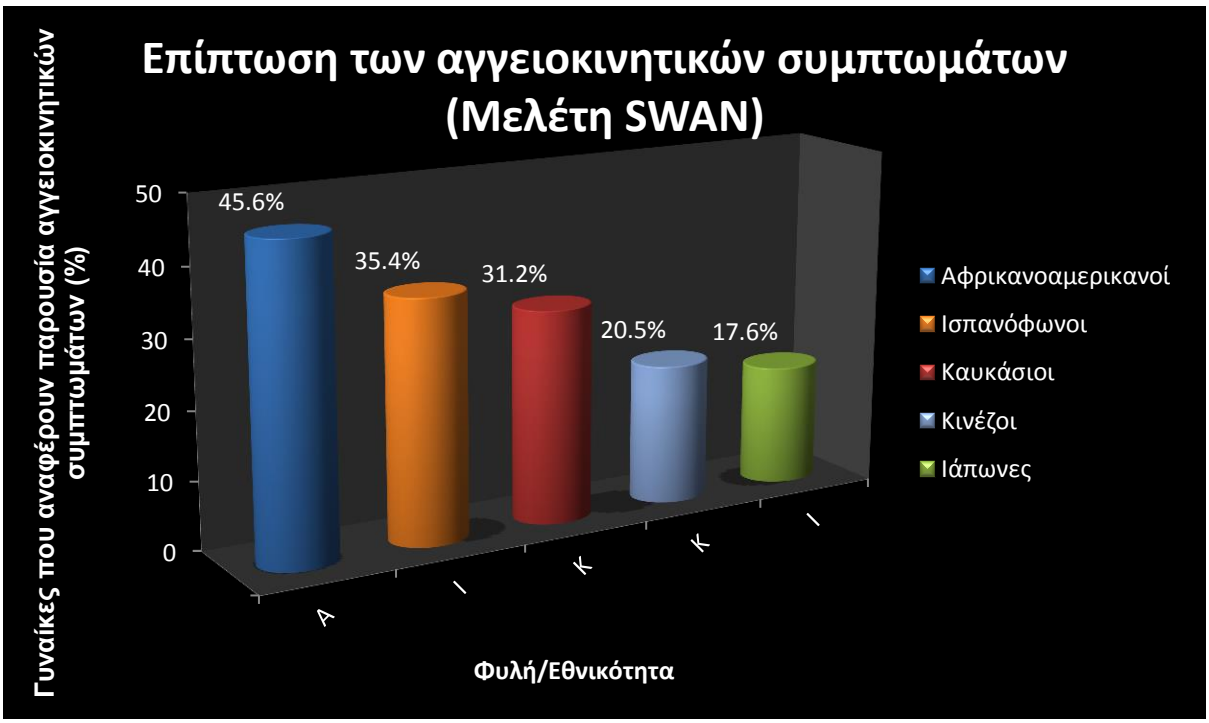
συμπτωματολογία ενδιάμεσης έως σοβαρής έντασης, στην Ισπανική φυλή το ποσοστό αγγίζει το 80%, ενώ χαμηλότερη είναι η συχνότητα της διαταραχής στην Ασιατική φυλή, και περιγράφεται ως 28,9% των Κινέζων και 11,8% των Γιαπωνέζων (154-156). Τέλος, σημαντικές πληροφορίες για τη γεωγραφική διακύμανση της συχνότητας των εξάψεων παρείχε μια ανάλυση της μελέτης SWAN (157), η οποία περιλάμβανε 16065 γυναίκες ηλικίας 40-55 ετών, και τα αποτελέσματα της οποία απεικονίζονται γραφικά (Σχήμα 4).

Ύστερα από την έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας, τα κλιμακτηριακά συμπτώματα εκδηλώνονται άμεσα, ενώ όλες οι υπόλοιπες μεταβολές περνούν πρώτα από μια λανθάνουσα περίοδο μέχρι να εκδηλωθούν κλινικά (149). Πρόκειται για επεισόδια που χαρακτηρίζονται από την αίσθηση έντονης θερμότητας και καύσου στο ανώτερο τμήμα του σώματος, συνοδευόμενα από εφίδρωση που διαρκούν συνήθως 1-5 λεπτά (147). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι πολύ έντονα, ώστε περίπου 1:5 γυναίκες δεν μπορούν να τα ανεχτούν και αναζητούν θεραπεία (147). Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο και μπορεί να συνεχιστούν για αρκετά χρόνια αργότερα (147).

Οι εξάψεις είναι το αποτέλεσμα διαταραχής στην περιφερική κυκλοφορία του αίματος, και σχετίζονται αιτιολογικά με την ελάττωση των επιπέδων της οιστραδιόλης (147, 149). Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός τους παραμένει υπό διερεύνηση (149). Οι αλλαγές στα επίπεδα των φυλετικών ορμονών φαίνεται να προκαλούν μεταβολές στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του κεντρικού νευρικού

συστήματος, το οποίο με τη σειρά του διαφοροποιεί τη δραστηριότητα νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου, ειδικά στις σεροτονινεργικές και νοραδρενεργικές οδούς (147). Υπάρχει ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών επιλογών για τον έλεγχο των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, που κυμαίνονται από φαρμακευτική αγωγή, εναλλακτικές θεραπείες έως και χορήγηση εικονικών φαρμάκων (147). Καθώς τα φυλετικά στεροειδή έχουν σημαντική νευρορυθμιστική δράση, η υποκατάσταση των ωοθηκικών ορμονών με την ορμονική θεραπεία είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (147, 149).

Σχήμα 4. Γεωγραφική διακύμανση στην επίπτωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (Μελέτη SWAN) (157)



4.1.2. Ψυχολογικές διαταραχές

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση αντιπροσωπεύει μια χρονική περίοδο ευπάθειας για την εμφάνιση ψυχιατρικών προβλημάτων όπως ευερεθιστότητα και αγχώδεις διαταραχές (158). Οι ψυχολογικές διαταραχές και οι μεταβολές του θυμικού ανήκουν στην κατηγορία της κατάθλιψης που σχετίζεται με την αναπαραγωγή (reproductive depression) και εκδηλώνεται κλινικά ως κλιμακτηριακή κατάθλιψη (141, 146, 149, 159-161).

Η συχνότητα εκδήλωσης κλινικά έκδηλης κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου κυμαίνεται από 5.8-11% στην προεμμηνόπαυση, από <4% έως 9.1% στην περιεμμηνόπαυση, και από <1% έως 9.8% στην μετεμμηνόπαυση (162). Συγκριτικά, η πιθανότητα εκδήλωσης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση είναι από 0.3 έως 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με την προεμμηνόπαυση (163, 164). Ο κίνδυνος εκδήλωσης μείζονος κατάθλιψης μετά την εμμηνόπαυση είναι 5 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό καταθλιπτικής διαταραχής, και 2-4 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες χωρίς ατομικό ιστορικό, σε σύγκριση με την προεμμηνόπαυση (163, 164). Τέλος, η επίπτωση της ελάσσονος κατάθλιψης σε γυναίκες μέσης ηλικίας, περιγράφεται μόνο σε μια μελέτη (165) που συμπεριέλαβε 338 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ως το 2.4% των ατόμων.

Πολλές αντικρουόμενες απόψεις έχουν αναπτυχθεί σχετικά με την πιθανή σχέση ανάμεσα στην εκδήλωση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και τα στάδια της εμμηνόπαυσης, ενώ οριστική

απάντηση δεν έχει δοθεί μέχρι σήμερα (162). Επικρατούσα θεωρείται η υπόθεση που υποστηρίζει ότι διαταραγμένο πρότυπο ορμονικής έκκρισης κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης ελαττώνει τον ουδό ευαισθησίας για την εκδήλωση διαταραχών του θυμικού σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό διαταραχών του συναισθήματος (141, 158, 162, 163). Εκτός από τα οιστρογόνα, μια σειρά άλλων παραγόντων, που ενοχοποιούνται σε διαφορετικό βαθμό, συμβάλλουν στην εκδήλωση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (160, 162, 166-168). Η ευαισθησία στην εκδήλωση κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης μπορεί να αποδοθεί σε μια σειρά παραγόντων, που περιλαμβάνουν τη δυσφορία που σχετίζεται με τα κλιμακτηριακά συμπτώματα, ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, τον τρόπο ζωής, κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και το ατομικό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (160, 162, 166-168).

Σε μοριακό επίπεδο, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει περιγράψει σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα των οιστρογόνων του ορού και τη ρύθμιση του θυμικού, την αντίληψη του πόνου και τη νόηση (169). Οιστρογονικοί υποδοχείς (ERs – estrogen receptors) έχουν ανιχνευθεί τόσο στον ιππόκαμπο όσο και στους πρόσθιους λοβούς του εγκεφάλου, στους οποίους βρίσκονται τα κέντρα της λεκτικής μνήμης, της μνήμης βραχείας διάρκειας και της ανάκτησης (170). Τα οιστρογόνα φαίνεται να επάγουν αλλαγές στη λειτουργία μονοαμινοεργικών συστημάτων (π.χ. σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης), τα οποία σχετίζονται στενά με τη ρύθμιση της συμπεριφοράς και του θυμικού, όπως είναι η πυκνότητα των σεροτονινεργικών υποδοχέων σε

επιλεγμένες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος (164, 170). Παράλληλα, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε ζωικά μοντέλα επιβεβαίωσαν τη νευροπροστατευτική δράση των οιστρογόνων, η οποία συνίσταται τόσο στη συντήρηση της επιβίωσης των νευρώνων και της ακεραιότητας του νευρικού ιστού, την πλαστικότητα των συνάψεων καθώς και τη διαφοροποίηση των νευρικών νευρογλοιακών κυττάρων (169, 171). Τέλος, στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο παρατηρείται μείωση των επιπέδων της β-ενδορφίνης, η οποία παίζει ρόλο στις μεταβολές του θυμικού, την αντίληψη του πόνου και συνεπώς στην ποιότητα ζωής (146).

4.2. Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις

4.2.1. Ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος.

Ατροφικές αλλαγές του αιδοίου, του κόλπου καθώς και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος αποτελούν μερικά από τα δυσάρεστα συμπτώματα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών (141).

- *Ατροφική κολπίτιδα*

Ανάμεσα στο σύνολο των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, η ατροφική κολπίτιδα έχει τη συντομότερη λανθάνουσα περίοδο εκδήλωσης, ακολουθούμενη από την ευερεθιστότητα της ουροδόχου κύστης (149). Η ατροφική κολπίτιδα εκδηλώνεται κλινικά 4-5 έτη μετά την εμμηνόπαυση, είναι περισσότερο αισθητή σε σεξουαλικά δραστήριες γυναίκες, και συνοδεύεται από αντικειμενικές μεταβολές και υποκειμενικές ενοχλήσεις στο 25-50% του συνόλου των

μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ενώ σχετίζεται αρνητικά με την ποιότητα ζωής (172-174).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, περίπου το 39% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, και ένα ποσοστό πάνω από 50% των γυναικών ηλικίας άνω των 60 ετών, φαίνεται να παραπονείται για ατροφική κολπίτιδα (173, 175). Παράλληλα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης 98705 γυναικών, οι οποίες συμμετείχαν στις μελέτες υγείας της γυναίκας (WHI – Women's Health Initiative), περιγράφουν ότι η ατροφική κολπίτιδα χαρακτηρίστηκε ως αίσθημα ξηρότητας σε 27% των γυναικών, ως κνησμός σε 18,6% των γυναικών, ως κολπική έκκριση στο 11,1% των γυναικών και με τη μορφή δυσουρικών ενοχλημάτων στο 5,2% των γυναικών (173, 176, 177).

Το τοίχωμα του κόλπου αποτελείται από εξωτερικά από τον ινώδη χιτώνα, στη μέση από τον μυϊκό χιτώνα, και εσωτερικά από τον βλεννογόνο, που συνιστά το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (141). Τα επιθηλιακά κύτταρα της εσωτερικής στιβάδας περιλαμβάνουν φυσιολογικά μεγάλο αριθμό μοριακών υποδοχέων οιστρογόνων, που αυξάνεται ακόμα περισσότερο μετά την εμμηνόπαυση (141). Ωστόσο η προοδευτική μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων επιφέρει ελάττωση του ποσοστού των επιθηλιακών κολπικών κυττάρων, μείωση της ροής του αίματος στην περιοχή και συνεπώς ελαττωμένη παραγωγή κολπικών εκκρίσεων (141). Η απώλεια των κολπικών πτυχώσεων και η λέπτυνση του επιθηλίου γίνονται αντιληπτά 2-3 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, ενώ η χρονική έναρξη των επακόλουθων συμπτωμάτων ποικίλλει (172). Η εξάλειψη των πτυχώσεων οφείλεται στην απώλεια της υποστήριξης του

κολπικού επιθηλίου από το κολλαγόνο (172). Στις ηλικιωμένες γυναίκες ο μεταβολισμός του κολλαγόνου είναι αυξημένος, γεγονός που συνεπάγεται μεταβολές που ευνοούν την κολπική πρόπτωση (172). Παράλληλα, το pH του κολπικού επιθηλίου αυξάνεται από μικρότερο του 4.5 (προεμμηνόπαυση) σε τιμές μεγαλύτερες του 6 (μετεμμηνόπαυση) (141, 172). Αυτό οφείλεται στον ελαττωμένο αποικισμό του κόλπου από γαλακτοβάκιλλους και τη λέπτυνση του κολπικού επιθηλίου (172). Κατά συνέπεια, ο μετεμμηνοπαυσιακός κόλπος γίνεται ευάλωτος σε λοιμώξεις και φλεγμονές (141, 172).

Η σεξουαλική ζωή είναι ένας από τους παράγοντες που καθορίζει την ποιότητα ζωής του ενήλικα, αν και η σημασία της παραγνωρίζεται στους ηλικιωμένους και κυρίως στις γυναίκες (146, 149). Η ελαττωμένη σεξουαλική διάθεση στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο σχετίζεται με την μείωση των ορμονών του φύλου, με τα προβλήματα υγείας λόγω γήρανσης, την ποιότητα της δυαδικής σχέσης, την παρουσία σεξουαλικών προβλημάτων στον σύντροφο, αλλά και με ψυχολογικούς παράγοντες όπως κατάθλιψη, ή απουσία συντρόφου (146, 172). Τέλος, η υγεία του κόλπου καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη σεξουαλική υγεία, με αποτέλεσμα οι αλλαγές που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση στη γενετήσια αίσθηση, την αγγειακή συμφόρηση καθώς και η ανεπαρκής εφύγρανση του κόλπου, να προκαλούν συμπτώματα όπως μειωμένη σεξουαλική διάθεση, μειωμένη διέγερση και οργασμό καθώς και μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση (172).

Η θεραπεία της ατροφικής κολπίτιδας έχει σημαντικές επιδράσεις τόσο στη συνολική όσο και τη σεξουαλική ποιότητα ζωής της γυναίκας

(172, 173, 177). Η ατροφική κολπίτιδα μπορεί να ευνοηθεί από τη χρήση απλών λιπαντικών, ωστόσο η πλέον λογική θεραπεία είναι η χορήγηση τοπικών οιστρογόνων, μέθοδος ασφαλής, αποτελεσματική και με λίγες αντενδείξεις (172, 173). Τα τοπικά σκευάσματα οιστρογόνων αντενδείκνυνται στην περίπτωση εμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό αγωγή με αναστολείς τους αρωματάσης, λόγω της πιθανότητας συστηματικής απορρόφησης, ενώ στις περιπτώσεις αυτές τα μη-ορμονικά λιπαντικά θα πρέπει να επιλέγονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής (173, 177). Βασικές αρχές της θεραπείας είναι η αποκατάσταση της φυσιολογίας του ουρογεννητικού συστήματος, μέσω της ελάττωσης του κολπικού pH, πάχυνσης του κολπικού επιθηλίου, αύξηση της ροής του αίματος βελτίωση της λίπανσης του κόλπου (172, 173). Η βελτίωσης της φυσιολογίας του κολπικού επιθηλίου επιφέρει ανακούφιση των συμπτωμάτων (172, 173). Τα οιστρογόνα αποτελούν τη χρυσή επιλογή για τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης και της κολπικής ατροφίας, ωστόσο υφίσταται ένας αριθμός νέων θεραπευτικών επιλογών που περιλαμβάνουν τη χορήγηση των παρακάτω κολπικών σκευασμάτων (178): i) σύμπλεγμα οιστρογόνων με ιστο-ειδικές ιδιότητες (TSEC – tissue selective estrogen complex), το οποίο συνδυάζει εκλεκτικό ρυθμιστή των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM – selective estrogen receptor modulator) με οιστρογόνα, ii) νέοι τύποι SERMS (π.χ. λασοξιφαίνη, οσπεμιφαίνη) τα οποία όμως δεν κυκλοφορούν ακόμη στην Ελλάδα, iii) λιγότερο διαδεδομένες επιλογές όπως δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA – Dehydroepiandrosterone) ή ωκυτοκίνη ή το φυτοοιστρογόνο γενιστεΐνη.

- *Ακράτεια ούρων*

Η επίπτωση της ακράτειας ούρων παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στις μελέτες, καθώς υφίστανται διαφορές στον ορισμό της ακράτειας, στον πληθυσμό που μελετείται καθώς και στα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται (179). Επιδημιολογικά, ακράτεια ούρων εκδηλώνεται στο 12-42% των γυναικών μέσης και νεότερης ηλικίας, καθώς και στο 17-55% των γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (146, 179). Ιδιαίτερα για τις μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες, η συμπτωματολογία είναι αρκετά έντονη, με ένα ποσοστό 3-17% να αναφέρουν καθημερινά επεισόδια ακράτειας (146, 179).

Μετά την εμμηνόπαυση εκδηλώνεται χαρακτηριστική ατροφία της ουρήθρας, με σχετική αύξηση του αριθμό των επιθηλιακών κυττάρων του μεταβατικού επιθηλίου και μείωση στον αριθμό των κυττάρων του διάμεσου επιθηλίου όπως και των πλακωδών κυττάρων (146, 172). Τα λεία μυϊκά κύτταρα του κατώτερου ουρογεννητικού σωλήνα ατροφούν σταδιακά με την ηλικία, ενώ μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται απότομη μείωση στον αριθμό τους, που αφορά κυρίως τον επιπολής μυϊκό χιτώνα του εδάφους της ουροδόχου κύστης, τα έσω και έξω στόμια της ουρήθρας και του κόλπου, και τη χοριακή στιβάδα του βλεννογόνου χιτώνα στις περιοχές του εδάφους της κύστης και της εγγύς ουρήθρας (146, 172, 179). Οι λοιπές ηλικιο-εξαρτώμενες μεταβολές που έχουν περιγραφεί στο κατώτερο τμήμα του ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν την ανάπτυξη ινώδους ιστού στον αυχένα της ουροδόχου κύστης, ελάττωση του αριθμού των μυϊκών ινών στον ουρηθρικό

σφικτήρα καθώς και ελάττωση των μυϊκών ινών του πυελικού εδάφους (179). Ουροδυναμικές μελέτες της λειτουργικότητας της ουροδόχου κύστης κατέδειξαν ότι γίνεται λιγότερο αποτελεσματική με την ηλικία, λόγω αύξησης της χωρητικότητας, μειωμένου ρυθμού εκροής και παραμονή μεγαλύτερου υπολείμματος (179).

Το γυναικείο γεννητικό και κατώτερο ουροποιητικό σύστημα έχουν κοινή εμβρυολογική προέλευση, και παρουσιάζουν ευαισθησία στις δράσεις των οιστρογόνων, μέσω υποδοχέων που εντοπίζονται ακόμα και στους μύες του πυελικού εδάφους (141, 146, 179). Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορούν τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων να επάγουν δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος είναι οι εξής (179): 1) *διαταραχή της λειτουργίας της ουρήθρας*, που εκδηλώνεται ως ελαττωμένη πίεση κλεισίματος ουρήθρας λόγω α/ ελάττωση στη ροή του αίματος προς την ουρήθρα, β/ μειωμένη ωρίμανση των ουρηθρικών κυττάρων, γ/ ελαττωμένη ευαισθησία των α-αδρενεργικών υποδοχέων στα λεία μυϊκά κύτταρα της ουρήθρας; 2) *διαταραχές στη λειτουργία του εξωστήρα*, που εκδηλώνονται ως ελάττωση της αίσθησης πλήρωσης της ουροδόχου κύστης λόγω α/ αυξημένη ευαισθησία των μουσκαρινικών υποδοχέων, β/ ελαττωμένη ροή αίματος στο λείο μυϊκό και βλεννογόνο χιτώνα της ουροδόχου κύστης, γ/ αυξημένη συσταλτική απόκριση του εξωστήρα μυ; 3) *γενικές διαταραχές* α/ υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, λόγω ατροφίας του κολπικού και ουρηθρικού επιθηλίου, β/ μεταβολές του θυμικού και της νόησης, λόγω της ελαττωμένης κεντρικής επίδρασης των οιστρογόνων σε υποδοχείς του εγκεφάλου και σε ποικίλες νευρολογικές οδούς.

4.2.2. Ατροφία του μυϊκού συστήματος

Η σαρκοπενία είναι ένα σύνδρομο που σχετίζεται με τη γήρανση και χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και ισχύος και κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων εκδηλώσεων όπως σωματική αναπηρία, πτωχή ποιότητα ζωής έως και θάνατο (180, 181). Σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά διαγνωστικά κριτήρια της EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), η διάγνωση βασίζεται στην τεκμηρίωση μειωμένης μυϊκής μάζας καθώς και χαμηλής μυϊκής ισχύος ή περιορισμένης φυσικής δραστηριότητας (180). Ανάμεσα στις βασικές συνέπειες της σαρκοπενίας περιλαμβάνονται ο περιορισμός της λειτουργικής δραστηριότητας και η σωματική αναπηρία, που σχετίζονται με αυξημένα έξοδα των υπηρεσιών υγείας (181).

Η επίπτωση της σαρκοπενίας διαφοροποιείται ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται για την ανίχνευση των πασχόντων (181, 182). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μελέτης με αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών και γυναικών ηλικίας 18-80 ετών, η επίπτωση σαρκοπενίας αυξάνεται από την 3^{η} στην 6^{η} δεκαετία της ζωής, και κατόπιν μένει σχετικά σταθερή (181, 182). Ειδικά για τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικία 50-59 ετών, η συχνότητα της σαρκοπενίας ήταν 50% και 7%, αντίστοιχα (181). Η σαρκοπενία εκδηλώνεται σε ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ηλικίας 50 – 59 έτη (181).

Η σαρκοπενία ταξινομείται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα, ενώ σύμφωνα με τις οδηγίες του EWGSOP ταξινομείται σε διακριτά στάδια (180). Οι κατηγορίες της σαρκοπενίας είναι **:**

1) ***η πρωτοπαθής σαρκοπενία*** είναι ο τύπος που οφείλεται αποκλειστικά στην αύξηση της ηλικίας (180), **2)** **η *δευτεροπαθής σαρκοπενία*** διακρίνεται ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα ως εξής, α/ σχετιζόμενη με τη δραστηριότητα, ως αποτέλεσμα καθιστικής ζωής, β/ σχετιζόμενη με νόσο, ως αποτέλεσμα προχωρημένης οργανικής ανεπάρκειας (καρδιά, πνεύμονες, νεφροί, εγκέφαλος), φλεγμονώδεις νόσοι, κακοήθειες ή ενδοκρινικές διαταραχές γ/ σχετιζόμενη με τη διατροφή, ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς πρόσληψης ενέργειας και/ή πρωτεΐνης, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις δυσαπορρόφησης, γαστρεντερικών διαταραχών ή χρήση φαρμάκων που προκαλούν ανορεξία (180). Τα στάδια της σαρκοπενίας περιλαμβάνουν την 1) ***προ-σαρκοπενία***, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή μάζα, 2) την ***σαρκοπενία*** που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή ισχύ ή φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με μειωμένη μυϊκή μάζα, και τέλος 3) τη ***σοβαρή σαρκοπενία*** που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή μάζα, μυϊκή ισχύ και φυσική δραστηριότητα. Οι πιθανοί μηχανισμοί παθογένειας της σαρκοπενίας απεικονίζονται περιληπτικά στο σχήμα 5.

Η πρωτοπαθής μορφή της σχετίζεται με την ηλικία, και πιθανολογείται ότι η εμμηνόπαυση και η επακόλουθη απώλεια οιστρογόνων μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια μυϊκής μάζας (180-182). Οιστρογονικοί υποδοχείς της ομάδας β έχουν ανιχνευθεί στους σκελετικούς μυς, και ειδικότερα στις περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης, του κυτταροπλάσματος και της πυρηνικής μεμβράνης (181). Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό μιας ενδεχόμενης άμεσης συσχέτισης ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και στη χαμηλή σύνθεση πρωτεϊνών (181). Από την άλλη πλευρά, τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων μπορεί να σχετίζονται με αύξηση στα επίπεδα

προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor alpha, TNF-a) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), που ευνοούν τον καταβολισμό των μυών, ενδεχομένως να εμπλέκονται στην εμφάνιση της σαρκοπενίας (181, 183). Παράλληλα, άλλοι παράγοντες που ευνοούν τη σαρκοπενία είναι η συσσώρευση ελεύθερων ριζών που συμβάλουν στο οξειδωτικό στρες, μεταβολές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων στα μυϊκά κύτταρα, αυξημένη απόπτωση που επηρεάζει τη μυϊκή λειτουργία, ελαττωμένη μυϊκή δραστηριότητα και τέλος μειωμένη θρέψη (181-183). Τελικά, η απώλεια της μυϊκής μάζας σχετίζεται με την ελάττωση της ικανότητας για άσκηση ευνοώντας την ανάπτυξη παχυσαρκίας, ενώ μακροπρόθεσμα σχετίζεται με πτώσεις, αναπηρία και δυσκολία στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων (180, 181). Στην κατεύθυνση αυτή, περισσότερες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων για την συνεισφορά των οιστρογόνων στη διατήρηση της μυϊκής μάζας (181).

Σχήμα 5. Παθογενετικοί μηχανισμοί σαρκοπενίας (180, 182, 183)

Θεραπευτικά, οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης και η χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αποβεί ευνοϊκή, σε ασθενείς με σαρκοπενία (181, 183). Η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης έχει κερδίσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς οι ορμόνες του φύλου καταστέλλουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, και κατά συνέπεια την καταβολική δράση στους μύες (181, 183). Ο συνδυασμός της επίδρασης των ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης με την ορμονική υποκατάσταση έχει αξιολογηθεί μερικώς στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και δε φαίνεται να υπερέχει από την μεμονωμένη αγωγή με ορμονική θεραπεία (181). Η χορήγηση φυτο-οιστρογόνων είναι μια ακόμα θεραπευτική επιλογή στην κατεύθυνση αυτή, ωστόσο τα αποτελέσματα παραμένουν αντικρουόμενα (181). Νέες φαρμακευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην αναστολή της μυοστατίνης, και κατά συνέπεια επαγωγή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των μυοκυττάρων (183). Περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν, ώστε να αποσαφηνιστούν τα αποτελέσματα της επίδρασης οιστρογόνων στη διατήρηση μυϊκής μάζας (181).

4.2.3. Ατροφία του δέρματος

Το δέρμα είναι σημαντικό όργανο περιφερικής παραγωγής οιστρογόνων (184). Στους ινοβλάστες του δέρματος εκφράζονται τα ένζυμα 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου Ι, που συμμετέχει στη σύνθεση της βιολογικά ενεργής μορφής οιστρογόνων 17β-οιστραδιόλης, καθώς και το ένζυμο αρωματάση, που συμμετέχει στη μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε εστρόνη (184). Οιστρογονικοί υποδοχείς έχουν ανιχνευθεί σε πολλά σημεία

του δέρματος (επιδερμιδικά κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες, δερματικά αγγεία και θύλακες των τριχών) και η πυκνότητα τους είναι μεγαλύτερη στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, το πρόσωπο και τα κάτω άκρα (184).

Στην εμμηνόπαυση παρατηρείται προοδευτική ατροφία του δέρματος που χαρακτηρίζεται από λέπτυνση του δέρματος, μείωση της περιεκτικότητας σε νερό καθώς και ρυτίδωση (146, 184-186). Οι επαγόμενες μεταβολές περιλαμβάνουν απώλεια ινοβλαστών και ελάττωση της παραγωγής δερματικού κολλαγόνου, ελαστίνης και πρωτεογλυκανών (184, 186). Η απώλεια της προστατευτικής δράσης των γλυκοζαμινογλυκανών επιφέρει ελάττωση της ικανότητας για απορρόφηση ύδατος και ξηρότητα (184, 186). Η λέπτυνση του δέρματος συνοδεύεται επίσης από την απώλεια της ακεραιότητας ανάμεσα στην επιδερμίδα και τη δερμίδα, με αποτέλεσμα την ευπάθεια σε τραύματα (146, 184).

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών έχει καταδείξει τις επιδράσεις της θεραπευτικής χορήγησης οιστρογόνων στο δέρμα (184, 187). Η ορμονική θεραπεία, η συστηματική και σε μικρότερο βαθμό η τοπικά εφαρμοζόμενη, έχει σημαντικές επιδράσεις ενάντια της γήρανσης του δέρματος, οι βασικότερες εκ των οποίων είναι αύξηση του πάχους του δέρματος, ελάττωση της απώλειας κολλαγόνου, αποκατάσταση της υγρασίας του δέρματος, πρόληψη και βελτίωση των λεπτών ρυτίδων, αποφυγή της ανάπτυξης ελκών και τέλος βελτίωση της επούλωσης τραυμάτων (184, 185, 187). Παρά την παρουσία ενθαρρυντικών δεδομένων, η αντι-γηραντική επίδραση των οιστρογόνων δεν είναι επαρκής ένδειξη για θεραπεία με συστηματικά οιστρογόνα, ενώ περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να

επιβεβαιωθεί η κατάλληλη δόση τοπικά εφαρμοζόμενων οιστρογόνων που θα εξασφαλίσει το μέγιστο αντι-γηραντικό αποτέλεσμα (184, 185).

4.3. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

4.3.1. Καρδιαγγειακό

Η καρδιαγγειακή νόσος θεωρείται συχνά ως ένα πρόβλημα αποκλειστικά ανδρικό, με την πλειοψηφία του γυναικείου πληθυσμού να παραμένει ανεπαρκώς ενημερωμένη για την επικινδυνότητα της νόσου (188). Από την άλλη πλευρά, οι φορείς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης αποτυγχάνουν σημαντικά, ως προς τον προσδιορισμό των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες, με αποτέλεσμα τη διάγνωση και τη θεραπεία λίγων μόνο γυναικών υψηλού κινδύνου (130). Αν και η καρδιαγγειακή νόσος εκδηλώνεται σπάνια σε νέες γυναίκες, στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες αποτελεί την βασικότερη αιτία θανάτου σε ηλικίες άνω των 50 ετών (130, 189, 190). Έχει διαπιστωθεί ότι ενώ η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνεται εκθετικά με την ηλικία, η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις γυναίκες αυξάνεται δυσανάλογα με τους άνδρες μετά την ηλικία των 45-54 ετών (130, 131).

- ***Επιδημιολογία***

Η αθροιστική θνησιμότητα λόγω εμφραγμάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αγγίζει το 57% και στα δύο φύλα (130, 131). Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η συχνότερη αιτία θανάτου για τις γυναίκες παγκοσμίως, και εκδηλώνεται με περισσότερα από 16 θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα ανά λεπτό (131). Ειδικά για το γυναικείο φύλο, η στεφανιαία νόσος ενοχοποιείται για το 23% των θανάτων, το αγγειακό

εγκεφαλικό για το 18% και οι άλλες μορφές καρδιαγγειακής νόσου για το 15% (188).

- ***Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα***

Σημαντικές διαφορές έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα στα δύο φύλα, αναφορικά με την εκδήλωση και την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου (190). Η καρδιαγγειακή νόσος παρουσιάζεται στις γυναίκες 10 χρόνια αργότερα από τους άνδρες, συνεπώς σε ηλικία όπου η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων είναι εξαιρετικά πιθανή (130, 190). Επιπρόσθετα, τα συμπτώματα ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να εκδηλώνονται άτυπα στις γυναίκες, οι οποίες καθυστερούν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια (190). Τα συνηθέστερα συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου στις γυναίκες περιλαμβάνουν δύσπνοια, πόνο στο ανώτερο τμήμα της ράχης, την κάτω γνάθο ή τον τράχηλο, αδυναμία, καταβολή, αίσθημα άγχους, απώλεια όρεξης ή δυσφορία (190). Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες εκδηλώνουν σταθερή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου με σπασμό αλλά χωρίς απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων, καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος (190). Τέλος η πρόγνωση ενός καρδιαγγειακού συμβάματος διαφέρει ανάλογα με το φύλο, για παράδειγμα η θνησιμότητα τον πρώτο χρόνο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι υψηλότερη στις γυναίκες, ενώ η έκβαση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι καλύτερη, σε σύγκριση με τους άνδρες (130).

Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ίδιοι και για τα δύο φύλα, όμως φαίνεται να επηρεάζουν διαφορετικά τις

γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (130, 190). Οι παράγοντες κινδύνου ταξινομούνται α) στους τροποποιήσιμους, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, κάπνισμα, ΣΔ, καθιστική ζωή καθώς και β) στους μη-τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η ηλικία, το φύλο και η κληρονομικότητα (130). Το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία κι ένα δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ, που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης και υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης καθώς και λιποπρωτεΐνης α απαντώνται συχνότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (130, 188). Παράλληλα, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, το κάπνισμα καθώς και η περιορισμένη φυσική δραστηριότητα αντιστοιχούν σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (130). Από την άλλη πλευρά, ο εξαρτώμενος με τον ΣΔ σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης θανατηφόρου στεφανιαίου συμβάματος ή μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι έως και 50% μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (188). Επιπρόσθετοι, ξεχωριστοί παράγοντες κινδύνου διαπιστώνονται στις γυναίκες, όπως διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη, PCOS, πρόωρη εμμηνόπαυση και ακτινοβολία για καρκίνο του μαστού (190).

Ο αριθμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που συνυπάρχουν σε ένα άτομο καθορίζει επίσης την έκταση του κινδύνου, σε βαθμό που εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς (131). Παρουσία ≤ 5 καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα, που κυμαίνεται από 1.7%-11.5% για τις γυναίκες και 1.1%-5% για τους άνδρες (131). Έτσι η παρουσία <3

παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος 3.39 (95% όρια αξιοπιστίας, 1.31-8.81) για τις γυναίκες και 1.48 (95% όρια αξιοπιστίας, 0.69-3.16) για τους άνδρες (131). Αντίθετα, η παρουσία ≥3 παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος 5.95 (95% όρια αξιοπιστίας, 2.20-16.11) για τις γυναίκες και 3.99 (95% όρια αξιοπιστίας, 1.89-8.41) για τους άνδρες (131).

- ***Σχέση με την εμμηνόπαυση***

Πρώτοι οι ερευνητές της μελέτης Framingham κατέδειξαν το 1976 ότι η εμμηνόπαυση αυξάνει την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (191). Ωστόσο, 40 σχεδόν χρόνια μετά, η καρδιαγγειακή νόσος συνεχίζει να αποτελεί αναμφισβήτητα το πιο σοβαρό αλλά παραμελημένο πρόβλημα υγείας για τις γυναίκες παγκοσμίως, σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (129). Πολύ σύντομα μετά την εμμηνόπαυση, οι γυναίκες έχουν την ίδια συχνότητα υποκλινικής αθηρωμάτωσης συγκριτικά με άνδρες ίδιας ηλικίας και καρδιαγγειακού κινδύνου (192). Πολλαπλές προοπτικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τόσο σε φυσιολογική όσο και σε χειρουργική εμμηνόπαυση (131).

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, με κλινική πορεία που διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα (193, 194). Η απώλεια των οιστρογόνων έχει συσχετιστεί με βλαπτικές δράσεις τόσο στο μεταβολισμό όσο και στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος (189). Η εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί αρνητικά με πολλούς από τους παραδοσιακούς παράγοντες

καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως με την εκδήλωση κεντρικής παχυσαρκίας, μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, διαταραχές στα επίπεδα των λιπιδίων, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή των αγγείων (188, 189).

- ***Επίδραση των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα***

Ο ρόλος των οιστρογόνων, και ιδιαίτερα της βασικής μορφής των ενδογενών οιστρογόνων, δηλαδή της 17β-οιστραδιόλης (Ε2) έχει μελετηθεί λεπτομερώς αναφορικά με τη σεξουαλική λειτουργία και την αναπαραγωγή, ωστόσο τα οιστρογόνα φαίνεται να συμμετέχουν σε πολλές άλλες φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, συμπεριλαμβάνοντας και το καρδιαγγειακό σύστημα (195). Η υπόθεση της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων στηρίχτηκε κυρίως σε παρατηρήσεις επιδημιολογικών μελετών, που περιλάμβαναν τόσο προεμμηνοπαυσιακές όσο και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε πειραματικές μελέτες μοντέλων πρώιμης αθηρωμάτωσης (195). Ωστόσο, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που καταγράφτηκαν σε μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, όπως η HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) το 1998 και η WHI (Women’s Health Initiative) το 2002, συνηγορούσαν υπέρ μιας ενδεχόμενης βλαπτικής επίδρασης των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα (195).

Η αγγειοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων συνίσταται αρχικά στην ευεργετική επίδραση σε πολλούς κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (195). Η επίδραση των οιστρογόνων στο λιπιδαιμικό προφίλ εξαρτάται από τον τύπο, τη δόση, καθώς και τον τρόπο

χορήγησης της ορμονικής θεραπείας (195). Από του στόματος χορηγούμενα οιστρογόνα έχουν συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης A1, μειώνοντας τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης (195). Αντίθετα τα σκευάσματα που χορηγούνται διαδερμικά παρακάμπτουν την πυλαία κυκλοφορία, συνεπώς ασκούν ελάχιστη επίδραση στον ηπατικό μεταβολισμό (195). Παράλληλα, τα οιστρογόνα ασκούν ήπια ευεργετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση (195). Ταυτόχρονα παρεμποδίζουν την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής και ΣΔ2, καθώς συμμετέχουν στη διέγερση της παγκρεατικής έκκρισης ινσουλίνης και στην προστασία των β-κυττάρων από απόπτωση, ενώ εμπλέκονται στην έκφραση και τη ρύθμιση της δραστηριότητας των μεταφορέων γλυκόζης που απαντώνται στους μυς, και ιδιαίτερα του GLUT-4 (195, 196). Τέλος, ασκούν ήπια αντιφλεγμονώδη δράση στο λιπώδη ιστό, παρεμβαίνοντας κατασταλτικά στην εκδήλωση μεταβολικών επιπλοκών (196).

Παράλληλα, τα οιστρογόνα βελτιώνουν τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, επιδρώντας άμεσα στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (195-197). Η άμεση βιολογική τους δράση επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης με τους πυρηνικούς υποδοχείς οιστρογόνων τύπου α και β (ERα και ERβ, estrogen receptor-α/β), που έχουν βρεθεί κυρίως σε καρδιακά μυϊκά κύτταρα, ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (196, 197). Η ευεργετική δράση στο ενδοθήλιο ασκείται μέσω πρόσδεσης των οιστρογόνων στον ERα των ενδοθηλιακών κυττάρων, που επιφέρει ενεργοποίηση πυρηνικών και εξωπυρηνικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα i) αναστολή της ενεργοποίησης του

ενδοθηλίου, ρυθμίζοντας την έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης όπως το VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ii) ελάττωση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, iii) ελάττωση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, iv) βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, μέσω αύξησης της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και της προστακυκλίνης, ελάττωση των επιπέδων του ανιόντος του υπεροξειδίου, v) καταστολή του σπασμού των στεφανιαίων αγγείων, vi) καταστολή της πρώιμης ανάπτυξης αθηρώματος (195-197). Παράλληλα, τα οιστρογόνα ευνοούν την αποκατάσταση του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος, με τους παρακάτω μηχανισμούς: i) επιτάχυνση της επούλωσης του ενδοθηλίου, διαδικασία που πιθανόν να συμπεριλαμβάνει αύξηση των επιπέδων των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, ii) καταστολή της υπερπλασίας του έσω-μέσου χιτώνα, ελαττώνοντας τη συσσώρευση καθώς και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων (195). Ταυτόχρονα, οι ορμόνη αυτή ασκεί αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις στην καρδιά, το μυοκάρδιο και το δέρμα, με τους παρακάτω μηχανισμούς i) καταστολή της απόπτωσης, ii) προώθηση της επιδιόρθωσης και ενδεχομένως της αναγέννησης του τραυματισμένου ιστού, στρατολογώντας προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, iii) συντήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού δικτύου (195).

- ***Θεραπευτικές επιλογές***

Οι πρακτικές πρωτοβάθμιας πρόληψης πρέπει να περιλαμβάνουν αρχικά συμβουλευτική υποστήριξη για αλλαγή του τρόπου ζωής και ιδιαίτερα απώλεια βάρους, φυσική δραστηριότητα και διακοπή του

καπνίσματος (193). Σε ένα δεύτερο στάδιο, η χορήγηση αντιυπερτασικής και υπολιπιδαιμικής θεραπείας είναι καθοριστικής αξίας για γυναίκες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (193). Η ορμονική θεραπεία μπορεί να δράσει καρδιοπροστατευτικά υπό ορισμένες προϋποθέσεις, ενώ οι καρδιαγγειακές επιπλοκές ύστερα από χορήγηση της οδήγησαν σε έντονη αμφισβήτηση για το όφελος της, με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση(193, 195, 197).

Πρόσφατες περεταίρω αναλύσεις κατέδειξαν ότι το αποτέλεσμα της επίδρασης των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα φαίνεται να εξαρτάται από τρεις βασικούς παράγοντες, που σχετίζονται στενά μεταξύ τους, και περιλαμβάνουν την χρονική καθυστέρηση στην χορήγηση οιστρογόνων, την προχωρημένη ηλικία και/ή την ανάπτυξη αθηρώματος στα αγγεία (193, 195, 197, 198). Η αύξηση της ηλικίας και ιδιαίτερα της εμμηνοπαυσιακής ηλικίας σχετίζεται με ελάττωση της έκφρασης των ERα υποδοχέων στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (195). Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας σχετίζεται αρνητικά με την αγγειοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων, καθώς ενώ αναστέλλουν τη συσσώρευση των λιπαρών οξέων στο τοίχωμα των αγγείων, δεν παρεμποδίζουν την εξέλιξη ήδη σχηματισμένων πλακών, σύμφωνα με πειράματα σε υπερχοληστερολαιμικά ποντίκια (195). Ταυτόχρονα, η ανάπτυξη του αθηρώματος per se ασκεί άμεσα αρνητικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, ενώ το ποσοστό της διήθησης του αγγειακού τοιχώματος από το αθήρωμα σχετίζεται αρνητικά με το βαθμό της αγγειοδιαστολής (195). Παράλληλα, η 27-υδροξυχοληστερόλη

που ανευρίσκεται στις αθηρωματικές πλάκες, βασικός μεταβολίτης της χοληστερόλης τα επίπεδα του οποίου αυξάνονται στην υπερχοληστερολαιμία, ανταγωνίζεται τη δράση των οιστρογόνων στο αγγείο (195). Επιπρόσθετα, τα οιστρογόνα ευνοούν την αγγειογένεση, τόσο in vitro όσο και in vivo, οπότε μπορεί να συσχετιστούν με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, στο εσωτερικό αθηρωματικής πλάκας (195). Σε περίπτωση οργανωμένης αθηρωματικής πλάκας, η επαγόμενη από τα οιστρογόνα καταστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, με παράλληλη ενίσχυση της παραγωγής από αυτά της μεταλλοπρωτεϊνάσης του στρώματος 2 (MMP2, matrix metalloproteinase-2), φαίνεται να αποτρέπουν τη σύνθεση ινώδους κάψας και να ευνοούν την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας (195). Τέλος, κάθε διαταραχή της ακεραιότητας του ενδοθηλίου αντιμετωπίζεται από τα οιστρογόνα ως φλεγμονώδης κατάσταση, με αποτέλεσμα να επάγεται η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από διάφορους πληθυσμούς ανοσολογικών κυττάρων, όπως τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα που διηθούν την περιοχή της βλάβης του αγγειακού τοιχώματος (195).

Πολλαπλές αναλύσεις των δεδομένων από πειραματικές μελέτες, αναφορικά με τη δράση των οιστρογόνων στο αγγειακό τοίχωμα, οδήγησαν μόλις πρόσφατα στην εξαγωγή βασικών καταληκτικών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ορμονικής θεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών (195, 198, 199). Στην κατεύθυνση αυτή έχει επικρατήσει ο όρος “timing hypothesis”, που υποδηλώνει τη σημασία της έγκαιρης χορήγησης ορμονικής θεραπείας μετά την εμμηνόπαυση, ώστε να επιτευχθεί το

βέλτιστο αποτέλεσμα της ευεργετικής επίδρασης των οιστρογόνων (195, 198, 199). Έτσι αγγεία γυναικών που προϋπάρχουν ώριμες ασταθείς αθηρωματικές πλάκες, η χορήγηση οιστρογόνων είναι πιθανόν να τις αποσταθεροποιήσει, και να οδηγήσει σε εκδήλωση αγγειακού συμβάματος (195, 198, 200). Αντίθετα, σε νέες, πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες δεν υπάρχουν ακόμη ώριμες πλάκες, η ορμονική θεραπεία πιθανώς μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μέσω των ευεργετικών της επιδράσεων στον αγγειακό τόνο, στη χρόνια φλεγμονή, στα λιπίδια του αίματος, στην κατανομή του σωματικού λίπους και στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (195, 198, 200, 201). Συνεπώς, το χρονοδιάγραμμα έναρξης της αγωγής είναι αυτό που καθορίζει την προστατευτική ή επιβαρυντική επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο καρδιαγγειακό (198, 202). Το μέγιστο πιθανό όφελος του καρδιαγγειακού συστήματος από τη χρήση ορμονικής θεραπείας εξασφαλίζεται σε γυναίκες μικρής εμμηνοπαυσιακής ηλικίας (193, 198, 201, 203).

4.3.2. Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας της σύγχρονης κοινωνίας (146). Ορίζεται ως μια συστηματική σκελετική νόσος χαρακτηριζόμενη από χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD – bone mineral density) και διαταραχές της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με ταυτόχρονη αύξηση της ευθραυστότητας του οστού καθώς και του κινδύνου κατάγματος (204). Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στην ποσοτική αξιολόγηση της BMD, που αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της οστικής ισχύος, ωστόσο η κλινική σημασία της οστεοπόρωσης εντοπίζεται στα

κατάγματα που είναι δυνατό να εκδηλωθούν (204, 205). Συχνές περιοχές οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι η σπονδυλική στήλη, ο αυχένας του μηριαίου, η πηχεοκαρπική άρθρωση και το εγγύς βραχιόνιο (204).

Η οστική νόσος έχει συσχετιστεί με σημαντικές αρνητικές συνέπειες τόσο για το άτομο όσο και για την κοινωνία (206-208). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα επιφέρουν σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής, που αποδίδεται κυρίως στην ακινητοποίηση, πόνο, αδυναμία αυτοσυντήρησης, απώλεια κινητοποίησης καθώς και τις συνέπειες από τη μειωμένη συμμετοχή στην κοινωνία και την απώλεια παραγωγικότητας (206, 208-210). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης (206),η έκταση του προβλήματος της οστικής νόσου εκτιμήθηκε ως 806745 έτη-ποιοτικής ζωής, σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες. Παράλληλα, περίπου κατά 20% μέσα στα επόμενα 15 έτη, αγγίζοντας το ποσό των €38.5 δισεκατομμυρίων το 2025 (206).

- ***Επιδημιολογία της οστεοπόρωσης***

Η πιθανότητα εκδήλωσης οστεοπορωτικού κατάγματος στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε οποιαδήποτε από τις ανωτέρω περιοχές, ξεπερνά τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (≈ 12%), ενώ η πιθανότητα κατάγματος σε κάποια από τις περιοχές αυτές εκτιμάται ως ≥40% στη Δυτική Ευρώπη (204). Σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις, παγκοσμίως εκδηλώνονται περίπου 9 εκατομμύρια νέα οστεοπορωτικά κατάγματα ετησίως, και περίπου 1000 ανά ώρα (206, 207). Σύμφωνα με τις τρέχουσες εκτιμήσεις, η πιθανότητα να υποστεί κάταγμα ισχίου μια γυναίκα 50 ετών ξεπερνάει το 20% στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων, ανεξάρτητα από την εντόπιση, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι μεγαλύτερος από 40%

(146, 211). Η Ελλάδα όπως και η Ιταλία κατατάσσεται στις χώρες με υψηλό ετήσιο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου, που εκτιμάται ως >300/100.000 άτομα (Σχήμα 6) (212). Η συχνότητα εκδήλωσης κατάγματος ισχίου στις Ελληνίδες κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών απεικονίζεται στο Σχήμα 7 (213).

- ***Διαγνωστικά κριτήρια της εμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης***

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται ανάλογα με τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας (BMD – bone mineral density), μέσω της διπλοενεργειακής απορροφησιομετρίας ακτινών X (dual Energy X-ray absorptiometry, DXA) (205, 211, 212, 214). Μέτρηση της BMD γίνεται στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου, ενώ συνίσταται η αξιολόγηση να γίνεται ταυτόχρονα και στις δύο περιοχές (214). Οι ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες περιγράφουν τις ακόλουθες ενδείξεις μέτρησης BMD σε ενήλικες ηλικίας 50-64 ετών που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια, καθώς και σε όλους τους άνδρες και τις γυναίκες ηλικίας ≥65 ετών (214):

- ✓ Κάταγμα ευθραυστότητας μετά την ηλικία των 40 ετών
- ✓ Οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου
- ✓ Σπονδυλικό κάταγμα και/ή «οστεοπενική» απεικόνιση του σκελετού.
- ✓ Χαμηλό βάρος σώματος (<60kg) και/ή απώλεια >10% του βάρους του σώματος στην ηλικία των 20 ετών.
- ✓ Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (≥25-30gr/ημέρα) και/ή κάπνισμα.
- ✓ Άλλες παθολογικές καταστάσεις/παθήσεις σχετιζόμενες με οστική απώλεια και/ή κατάγματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΔ τύπου Ι, σύνδρομο Cushing κτλ).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θεσπίσει τα ακόλουθα κριτήρια για την ταξινόμηση της οστικής νόσου (214):

- ✓ Φυσιολογικό οστό, T-score > -1
- ✓ Οστεοπενία, T-score μεταξύ -1 και -2.5
- ✓ Οστεοπόρωση, T-score μικρότερο του -2.5
- ✓ Εγκατεστημένη (σοβαρή) οστεοπόρωση, T-score μικρότερο του -2.5 και παρουσία κατάγματος χαμηλής ισχύος.

Το T-score ορίζεται ως ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων από τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας νέων ενηλίκων, προσαρμοσμένο για την φύλο και την εθνικότητα (211, 214).

- ***Εκτίμηση κινδύνου κατάγματος***

Σε μια προσπάθεια διάγνωσης της ασθένειας πριν από την εκδήλωση καταγμάτων, έχουν αναπτυχθεί ηλεκτρονικοί αλγόριθμοι, η χρήση των οποίων γίνεται όλο και πιο δημοφιλής (211, 214). Ο αλγόριθμος FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) αναπτύχθηκε το 2008 στο Πανεπιστήμιο του Sheffield σε συνεργασία με τον WHO και άλλες επιστημονικές εταιρείες (International Society of Clinical Densitometry, National Osteoporosis Foundation) και αποτελεί το πιο έγκυρο μοντέλο πρόβλεψης του κινδύνου ανάπτυξης οστεοπορωτικού κατάγματος, για χρήση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (215-218). Πρόκειται για ένα διαδικτυακό αλγόριθμο, που υπολογίζει τη 10-ετή πιθανότητα μείζονος κατάγματος (κλινικά έκδηλο κάταγμα στο ισχίο, τη σπονδυλικής στήλη ή το αντιβράχιο) καθώς και την 10-ετή πιθανότητα κατάγματος ισχίου σε άνδρες και γυναίκες, αξιοποιώντας κλινικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι α) η ηλικία, β) το φύλο, γ) ο ΔΜΣ σε συνδυασμό με δυαδικούς

παράγοντες κινδύνου που συνίστανται από α) το ατομικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας, β) το οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, γ) το ενεργό κάπνισμα, δ) μακροπρόθεσμη χρήση γλυκοκορτικοειδών οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν, ε) ρευματοειδής αρθρίτιδα, στ) άλλες αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης και ζ) υπερκατανάλωση αλκοόλ (215, 216, 219). Η τιμή της οστικής πυκνότητας του ισχίου μπορεί να συμπληρωθεί προαιρετικά στον αλγόριθμο FRAX ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια της εκτίμησης του κινδύνου κατάγματος (215, 216). Ο αλγόριθμος FRAX μπορεί να προσπελαστεί μέσω της ιστοσελίδας http://www.shef.ac.uk/FRAX (215, 218).

Τα μοντέλα του αλγόριθμου FRAX χρησιμοποίησαν δεδομένα από 9 μεγάλα δείγματα πληθυσμού από ολόκληρο τον κόσμο, και περιλάμβαναν κέντρα στη Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ασία και Αυστραλία, και οι παρατηρήσεις έχουν επικυρωθεί σε 11 ανεξάρτητα πληθυσμιακά δείγματα με παρόμοια γεωγραφική κατανομή (216). Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων βασίστηκε σε δεδομένα από 12 μεγάλες προοπτικές μελέτες, με ένα σύνολο 60.000 ασθενείς, συνολική διάρκεια παρακολούθησης 250.000 ασθενείς-έτη και καταγραφή περισσότερων από 5.000 καταγμάτων (215, 216) . Παράλληλα, ο αλγόριθμος χρησιμοποίησε συνδυασμό επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την επίπτωση κατάγματος σε κάθε χώρα και το προσδόκιμο επιβίωσης (215, 216). Η έκδοση του FRAX v3.6 που κυκλοφόρησε τον Ιούνιο του 2012, στον αλγόριθμο FRAX συμπεριλαμβάνει και την Ελλάδα.

Η αξία του προληπτικού διαγνωστικού ελέγχου για οστεοπόρωση κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης, παραμένει αμφιλεγόμενη (211). Οι

κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Οστεοπόρωσης (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG) συνιστούν αξιολόγηση με τον αλγόριθμο FRAX σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από την παρουσία κατάγματος, εφ' όσον υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (211, 212, 214). Κατόπιν, η ταξινόμηση γίνεται ανάλογα με το αποτέλεσμα σε γυναίκες:

- Χαμηλού κινδύνου, στους οποίους επανεκτίμηση μπορεί να ακολουθήσει μετά από 5 έτη ή λιγότερο ανάλογα με κλινικά κριτήρια.
- Ενδιάμεσου κινδύνου, στους οποίους πρέπει να λάβει χώρα μέτρηση της οστικής πυκνότητας και ο κίνδυνος κατάγματος να επαναπροσδιοριστεί ώστε τελικά να καθοριστεί αν χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης.
- Υψηλού κινδύνου, όπου ο ασθενής πρέπει να θεωρείται υποψήφιος για θεραπεία ακόμα και χωρίς μέτρηση οστική πυκνότητας, αν και ορισμένες φορές και κυρίως στα νέα άτομα, η μέτρηση είναι απαραίτητη.
- ***Θεραπεία της οστικής νόσου***

Σε όλες τις περιπτώσεις συνίσταται ημερήσια πρόσληψη 400-800IU βιταμίνης D_3 ή ισοδύναμου αναλόγου της βιταμίνης D, καθώς και συνολική πρόσληψη ασβεστίου (διαιτητική και/ή μέσω συμπληρωμάτων) ισοδύναμα με 1200mg/ημέρα, καθώς και γενικά μέτρα όπως φυσική δραστηριότητα, διακοπή του καπνίσματος καθώς και αποφυγή της υπερκατανάλωσης αλκοόλ (214).

Σύμφωνα με τις ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες (214), ο αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών γυναικών

με οστεοπόρωση, διακρίνει τις γυναίκες ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία οστεοπορωτικού κατάγματος και την ανατομική θέση αυτού (δηλαδή, σπονδυλικό/μη-σπονδυλικό κάταγμα, ή κάταγμα ισχίου), κατά τη φάση της πρώτης εκτίμησης, καθώς και ανάλογα με την ενδεχόμενη παρουσία συμπτωμάτων του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. πεπτικό έλκος, οισοφαγίτιδα κτλ) (214).

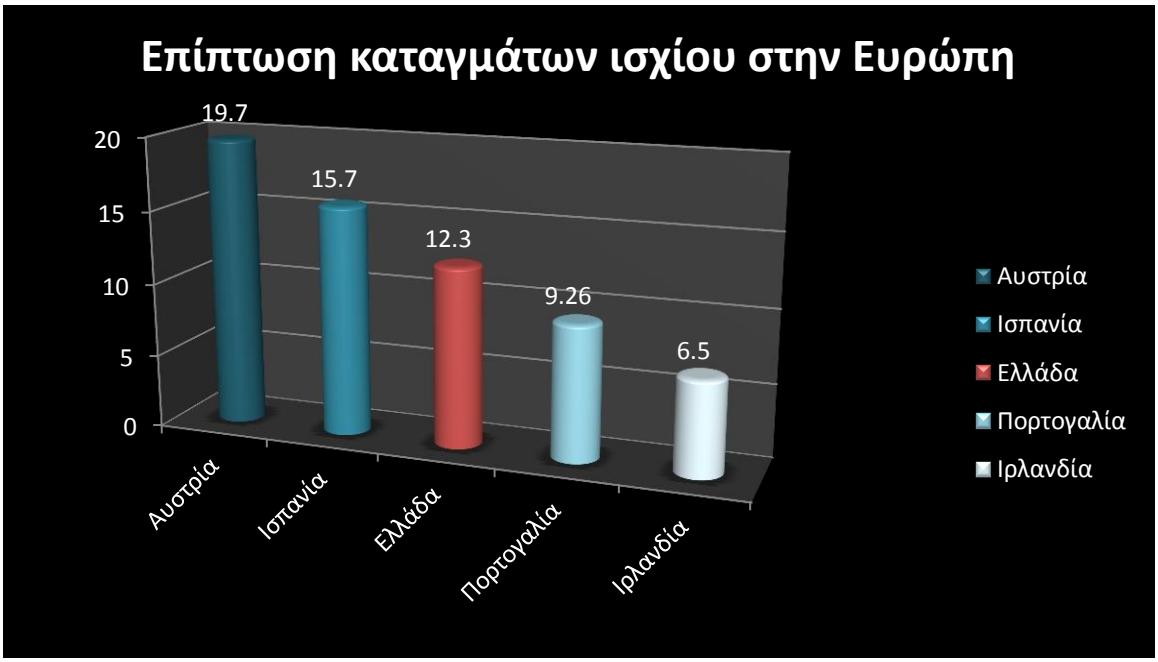
Σε γυναίκες με κάταγμα, χορήγηση θεραπείας γίνεται ως εξής

- ✓ Σπονδυλικό κάταγμα: τεριπαρατίδη, δενοσουμάμπη, στρόντιο, ραλοξιφαίνη, παραθορμόνη 1-84 και διφωσφονικά. Η χορήγηση διφωσφονικών γίνεται μόνο ενδοφλεβίως σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών.
- ✓ Μη-σπονδυλικό κάταγμα: τεριπαρατίδη, δενοσουμάμπη, στρόντιο καθώς και διφωσφονικά. Αντίστοιχα και εδώ, η χορήγηση διφωσφονικών γίνεται μόνο ενδοφλεβίως σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών.
- ✓ Κάταγμα ισχίου: Σε ασθενείς με γαστρεντερικές διαταραχές συνίσταται ζολενδρονικό ενδοφλέβια, δενοσουμάμπη, στρόντιο (≥74 ετών, BMD ισχίου, <-3.0), ενώ σε ασθενείς χωρίς γαστρεντερικές διαταραχές συνίσταται αλενδρονάτη, ριζενδρονάτη, δενοσουμάμπη, στρόντιο (≥74 ετών, BMD ισχίου <-3.0) καθώς και ζολενδρονικό ενδοφλεβίως.

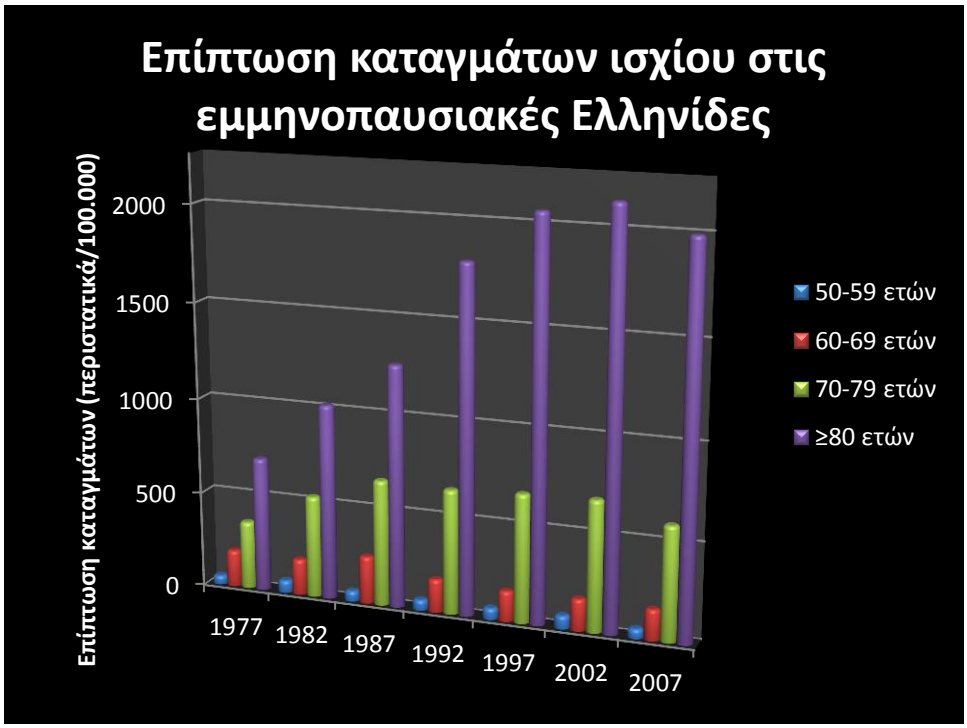
Σε γυναίκες χωρίς κάταγμα, η χορήγηση της θεραπείας γίνεται όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Σε κάθε περίπτωση η παρουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση διφωσφονικών από το στόμα.

- ✓ T-score < -3.0: Οι επιλογές περιλαμβάνουν διφωσφονικά, τεριπαρατίδη, δενοσουμάμπη, στρόντιο, ραλοξιφαίνη και παραθορμόνη 1-84.
- ✓ T-score > -3.0: Οι επιλογές περιλαμβάνουν διφωσφονικά, τεριπαρατίδη, δενοσουμάμπη, στρόντιο, ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη, παραθορμόνη 1-84.

Σχήμα 6. Επίπτωση καταγμάτων ισχίου στις χώρες της Ευρώπης σύμφωνα με την καταγραφή του 2007 (204).



Σχήμα 7. Συχνότητα εκδήλωσης κατάγματος ισχίου στις Ελληνίδες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών (213).



5. Θεραπευτικές επιλογές των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων

5.1. Ορμονική θεραπεία

Ορμονική θεραπεία είναι η υποκατάσταση των ωοθηκικών ορμονών με στεροειδή, ίδια ή παρεμφερή με τα ενδογενή στην χημική δομή και δράση, τα οποία χορηγούνται στην μικρότερη δυνατή δόση (197, 202). Συνήθως χορηγείται μόνο οιστρογόνο σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, ενώ σε γυναίκες με ακέραια μήτρα πρέπει να συγχορηγείται προγεσταγόνο, ώστε να προφυλαχτεί το ενδομήτριο από τον κίνδυνο της συνεχούς επίδρασης των οιστρογόνων, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανάπτυξη υπερπλασίας και ενδομητρικού καρκίνου (197, 202).

Το οιστρογονικό σκέλος της ορμονικής θεραπείας αποτελεί συνήθως η 17β-οιστραδιόλη (17β-Ε2), που περιλαμβάνεται στα περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα, ενώ εναλλακτική επιλογή είναι τα συζευγμένα οιστρογόνα (conjugated equine estrogens, CEE) (197, 202). Αντίθετα, σε ότι αφορά το προγεσταγονικό σκέλος της θεραπείας, υπάρχει μια πληθώρα επιλογών διαθέσιμων στην ελληνική αγορά, όπως είναι η φυσική προγεστερόνη, η δυδρογεστερόνη, η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη, η οξεική νοραιθιστερόνη, η διενογέστη, η δροσπιρενόνη και η λεβονοργεστρέλη (197, 202).

Αναφορικά με την ενδεικνυόμενη δοσολογία οιστρογόνου διακρίνουμε τρείς κατηγορίες (197, 202).

- Η <u>τυποποιημένη δόση</u> που περιλαμβάνει τα 2mg 17β-Ε2 από του στόματος ή 50-100μg διαδερμικά. Ενδείκνυται στην κλιμακτήριο καθώς και στην εμμηνόπαυση, όταν τα συμπτώματα της ασθενούς δεν ανταποκρίνονται στη χαμηλή δόση.

- Η χαμηλή δόση περιλαμβάνει το 1mg 17β-Ε2 από του στόματος ή 25-37μg διαδερμικά. Είναι η πρώτη επιλογή σε νέες γυναίκες με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης.
- Τέλος η πολύ χαμηλή δόση περιλαμβάνει 0,25-0,5mg 17β-Ε2 από του στόματος ή 3-14μg διαδερμικά. Συνίσταται σε μεγάλη ηλικία, καθώς και σε μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης ορμονικής θεραπείας και επιμένοντα συμπτώματα μετά τη διακοπή.

Η δόση του προγεσταγόνου που θα συγχορηγηθεί με τη 17β-Ε2 τιτλοποιείται ανάλογα με τη δόση του οιστρογόνου (197, 202). Για την τυποποιημένη δόση 17β-Ε2, συνίσταται να συγχορηγούνται 200-400mg φυσικής προγεστερόνης ή 10-20mg δυδρογεστερόνης ή 5-10mg μεδροξυπρογεστερόνης ή 1-5mg νοραιθιστερόνης από του στόματος (197, 202). Οι δόσεις στα άλλα δύο σχήματα μειώνονται αντίστοιχα προς τη δόση της 17βΕ2 (197, 202).

Η ορμονική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί συστηματικά είτε από του στόματος υπό τη μορφή ενός δισκίου ημερησίως, είτε διαδερμικά (διαδερμικά επιθέματα δύο φορές εβδομαδιαίως, ή διαδερμική γέλη 1-3 ψεκασμοί ημερησίως, ανάλογα με την επιθυμητή δόση) (197, 202). Τέλος η ορμονική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και τοπικά υπό τη μορφή της κολπικής κρέμας ή υποθέτων, εάν υπάρχουν μόνο συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας (197, 202).

Στην περίπτωση συνδυασμένης αγωγής με οιστρογόνο και προγεσταγόνο υπάρχουν δύο τρόποι χορήγησης (197, 202). Η συνεχής συνδυασμένη θεραπεία, περιλαμβάνει χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου χωρίς διακοπή, με σκοπό να επιτευχθεί αμηνόρροια (197, 202). Η κυκλική θεραπεία περιλαμβάνει συνεχή χορήγηση του οιστρογόνου με παράλληλη χορήγηση προγεσταγόνου για 10-14 μέρες σε κύκλο 28-30 ημερών (197, 202). Εναλλακτικά η χορήγηση του

οιστρογόνου διαρκεί 21 ημέρες ενώ το προγεσταγόνο χορηγείται κατά την 12η-21η ημέρα (197, 202). Ακολούθως διακόπτεται η αγωγή για 7 ημέρες, διάστημα κατά το οποίο εμφανίζεται η έμμηνος ρύση (197, 202).

Οι ενδείξεις χορήγησης ορμονικής θεραπείας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αφορούν πρωτίστως την βελτίωση της ποιότητας ζωής (202). Η ορμονική θεραπεία θεραπεύει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και την ουρογεννητική ατροφία και βελτιώνει τις αρθραλγίες, την καταθλιπτική συμπτωματολογία, και τη σεξουαλική δυσλειτουργία (197, 202). Η πρόληψη της οστεοπόρωσης και των ατροφιών του δέρματος και των μυών αποτελούν δευτερεύουσες ενδείξεις της ορμονικής θεραπείας (197, 202). Η εξατομίκευση της αγωγής είναι ο σημαντικότερος παράγοντας: πρέπει να επιλέξουμε το χρόνο έναρξης, τη δόση, το σχήμα καθώς και την οδό χορήγησης ανάλογα με το ιστορικό της κάθε γυναίκας (202). Η εξατομίκευση της αγωγής θα επιφέρει μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (καλύτερη ποιότητα ζωής, πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και οστεοπόρωσης), καθώς και ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (καρκίνος του μαστού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση) (202).

5.2. Φυτοοιστρογόνα

Τα φυτοοιστρογόνα είναι διφαινολικές, μη-στεροειδείς ενώσεις που παράγονται από τα φυτά, έχουν ήπια οιστρογονική δραστικότητα μέσω σύνδεσης με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και δομικά προσομοιάζουν στα ανθρώπινα οιστρογόνα, ενώ διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: ισοφλαβόνες, λιγνάνες και κουμεστάνες (197, 220). Οι ισοφλαβόνες είναι ο τύπος των οιστρογόνων που έχει κυρίως αξιολογηθεί στη θεραπεία των εξάψεων (197, 221). Αφορμή στάθηκε το

γεγονός ότι οι γυναίκες της Ασίας, των οποίων η δίαιτα περιλαμβάνει μεγάλες ποσότητες φυτοοιστρογόνων, έχουν χαμηλό ποσοστό εξάψεων (197, 220).

Η δραστικότητα και η ασφάλεια των σκευασμάτων που περιέχουν φυτοοιστρογόνα έχει τεκμηριωθεί ανεπαρκώς, καθώς οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα (197, 202, 220, 221). Βασικός περιορισμός στην ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων από τις μελέτες αυτές αποτελεί η φτωχή τους ποιότητα, καθώς οι περισσότερες μελέτες συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό γυναικών, είχαν μικρή χρονική διάρκεια, ενώ οι δόσεις των ενεργών συστατικών που χρησιμοποιήθηκαν ποικίλλουν είτε στερούνται τυποποίησης είτε δεν αναφέρονται, και τέλος δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο placebo επίδρασης (220).

Τα φυτοοιστρογόνα αποτελούν αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία για το κλιμακτηριακό σύνδρομο ιδίως σε γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση που έχουν ήπια συμπτώματα και είναι μικρής εμμηνοπαυσιακής ηλικίας (197, 202, 220). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης, που περιλάμβανε 174 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, τα φυτοοιστρογόνα εκδηλώνουν ένα ασφαλές προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με θεραπείες placebo ή την ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 1.01, 95% όρια αξιοπιστίας 0.95-1.08) (222). Ήπια αυξημένη φαίνεται να είναι η συχνότητα εκδήλωσης γαστρεντερικών ενοχλήσεων σε ασθενείς υπό αγωγή με φυτοοιστρογόνα (σχετικός κίνδυνος 1.28, 95% όρια αξιοπιστίας 1.08-1.50, p-value=0.003), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα εκδήλωσης κολπικής αιμόρροιας, ενδομητρικής υπερπλασίας, ενδομητρικού καρκίνου και καρκίνου του μαστού (222).

Περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με

την επίδραση των φυτοοιστρογόνων ως προς τον έλεγχο κλιμακτηριακών συμπτωμάτων (220). Τα σκευάσματα των φυτοοιστρογόνων πρέπει πάντα να αντιμετωπίζονται ως φάρμακα και όχι ως συμπληρώματα διατροφής, συνεπώς συνίσταται η χορήγησή τους με ιατρική οδηγία (197).

5.3. Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators, SERMS) δρουν μέσω της σύνδεσης τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς, ασκώντας είτε οιστρογονική, είτε αντι-οιστρογονική δράση ανάλογα με τον ιστό – στόχο (203, 223). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται χημικές ουσίες όπως η ραλοξιφαίνη, ταμοξιφαίνη, τορεμιφαίνη, οσπεμιφαίνη, λασοξιφαίνη, αρζοξιφαίνη και βαδεζοξιφαίνη (223).

Πολλαπλές κλινικές μελέτες καθώς και κλινικές δοκιμές φάσεων I-III σχεδιάζονται συνεχώς για την εκτίμηση και τη συγκριτική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των SERMS (223). Η ραλοξιφαίνη και ακόμη περισσότερο η βαδεζοξιφαίνη μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς παρουσία προηγούμενων σπονδυλικών καταγμάτων (203, 223). Τα SERMS δεν αυξάνουν την μαστογραφική πυκνότητα και επιπλέον η ραλοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αποτελεί ιδανική επιλογή σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα και καρκίνο του μαστού (193, 203, 223). Δεν φαίνεται να επιδρούν στην ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος, αν και δύο πρόσφατες κλινικές δοκιμές φάσης III δείχνουν ευνοϊκά αποτελέσματα της οσπεμιφαίνης και της λασοξιφαίνης ως προς την αντιμετώπιση της κολπικής ξηρότητας (203, 223). Η χρήση των SERMS σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισόδιο συγκρίσιμο με τον κίνδυνο της ορμονικής θεραπείας (193, 223). Παράλληλα, μια βασική ανεπιθύμητη ενέργεια όλων των

τύπων SERMS είναι η αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης εξάψεων, ενώ περισσότερες έρευνες πρέπει να πραγματοποιηθούν για την επίλυση του προβλήματος αυτού (223). Τα SERMS εκτός της ταμοξιφαίνης δεν επιδρούν στο ενδομήτριο και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακής κολπικής αιμόρροιας (193, 223). Συμπερασματικά αποτελούν μια καλή επιλογή θεραπείας της οστεοπόρωσης σε νέες ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε γυναίκες που διακόπτουν την ορμονική θεραπεία και χρειάζεται να συνεχίσουν προληπτική αγωγή για την απώλεια οστικής μάζας (197).

5.4. Τιβολόνη

Πρόκειται για μια συνθετική γοναδομιμητική ουσία που έχει οιστρογονική, προγεσταγονική ή ανδρογονική δράση ανάλογα με τον ιστό – στόχο (224). Ύστερα από την από του στόματος χορήγηση, η τιβολόνη μεταβολίζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα σε τρεις διαφορετικούς μεταβολίτες: τους 3^{α}-OH- και 3β-OH-μεταβολίτες που ασκούν οιστρογονική δράση στα οστά, στο κατώτερο ουρογεννητικό σύστημα και στο ΚΝΣ (224, 225). Αντίθετα το Δ4-ισομερές έχει προγεσταγονικές και ασθενείς ανδρογονικές ιδιότητες, με κλινικό αποτέλεσμα την πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου και την ενίσχυση της libido αντίστοιχα (224, 225).

Η δράση της τιβολόνης στο μαστό φαίνεται να είναι ηπιότερη από την ορμονική θεραπεία (224). Η χρήση της έχει συσχετιστεί με λιγότερη ευαισθησία των μαστών και λιγότερη μαστοδυνία, σε σχέση με την ορμονική θεραπεία, ενώ δεν μεταβάλλει την μαστογραφική πυκνότητα (224). Η τιβολόνη χαμηλής δόσης (1.25mg/ημερησίως από του στόματος) συνδυάστηκε με μείωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού στα 3 χρόνια παρακολούθησης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης LIFT (224, 225). Τα αποτελέσματα παραμένουν

αμφιλεγόμενα αναφορικά με τη σχέση της τιβολόνης τυποποιημένης δόσης (2.5mg) και την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του μαστού (224, 225).

Η τιβολόνη βελτιώνει την ατροφία του κόλπου και περιορίζει την εκδήλωση ουρογεννητικών συμπτωμάτων, ενώ η χρήση της δε αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου (224, 225). Παράλληλα, η χρήση της σχετίζεται με χαμηλότερα επεισόδια κολπικής αιμόρροιας σε σχέση με τη συνδυασμένη ορμονική θεραπεία (224, 225). Επίσης, η εγγενής ανδρογονο-μιμητική δράση της τιβολόνης επιδρά ευεργετικά στην αντιμετώπιση της μειωμένης libido (224, 225).

Σχετικά με την επίδραση της τιβολόνης στον οστικό μεταβολισμό, η χορήγηση της τυποποιημένης δόσης των 2.5mg έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής (224, 225). Χορήγηση της χαμηλής δόσης των 1.25mg έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου σπονδυλικού και μη-σπονδυλικού κατάγματος, κατά 45% και 26%, αντίστοιχα, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού καταγματικού κινδύνου (224, 225).

Τέλος αναφορικά με την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η μελέτη LIFT παρουσίασε επιβαρυντική δράση της τιβολόνης στην εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, όμως σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ενώ στη μελέτη THEBES δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου σε νεώτερες ασθενείς (225).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Καρδιαγγειακή νόσος

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνουν διαταραχές στη λειτουργία της καρδιάς καθώς και του καρδιαγγειακού συστήματος, και διακρίνονται ***α) στην αθηροσκληρυντική νόσο*** που περιλαμβάνει την ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλική αγγειακή νόσο (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), καθώς και νόσους της αορτής και των αρτηριών, στις οποίες ταξινομούνται η υπέρταση και η περιφερική αγγειοπάθεια και ***β) στις άλλες μορφές καρδιαγγειακής νόσου*** που περιλαμβάνουν τις συγγενείς καρδιοπάθειες, τη ρευματική καρδιοπάθεια, τις καρδιομυοπάθειες και τις καρδιακές αρρυθμίες (226).

Η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος είναι μια χρόνια διαταραχή που αναπτύσσεται ύπουλα σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, και η εξέλιξη σε προχωρημένο πλέον στάδιο γίνεται αντιληπτή με την εκδήλωση συμπτωμάτων (226-228). Πρόκειται για μια προοδευτικά εξελισσόμενη, χρόνια νόσο των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών, που χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, οι οποίες αποτελούνται από νεκρωτικό πυρήνα που περιλαμβάνει ασβεστωμένα τμήματα, συσσωρευμένα λιπίδια, λεία μυϊκά κύτταρα, αφρώδη κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα (226, 229). Η βλάβη των οργάνων-στόχων φαίνεται να εξελίσσεται αθόρυβα και ασυμπτωματικά, αποτελώντας ένα ενδιάμεσο στάδιο της νόσου, ενώ η έκταση της υποκλινικής νόσου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο (230). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, οι συστάσεις για τη διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων περιλαμβάνουν α) ***επιτήρηση της νόσου***, με την καταγραφή των επιδημιολογικών δεδομένων, β) την ***πρόληψη της νόσου***, ελαττώνοντας την έκθεση

σε παράγοντες κινδύνου, γ) ***διαχείριση της νόσου***, οργανώνοντας κατάλληλη υγειονομική περίθαλψη για τους πάσχοντες (226).

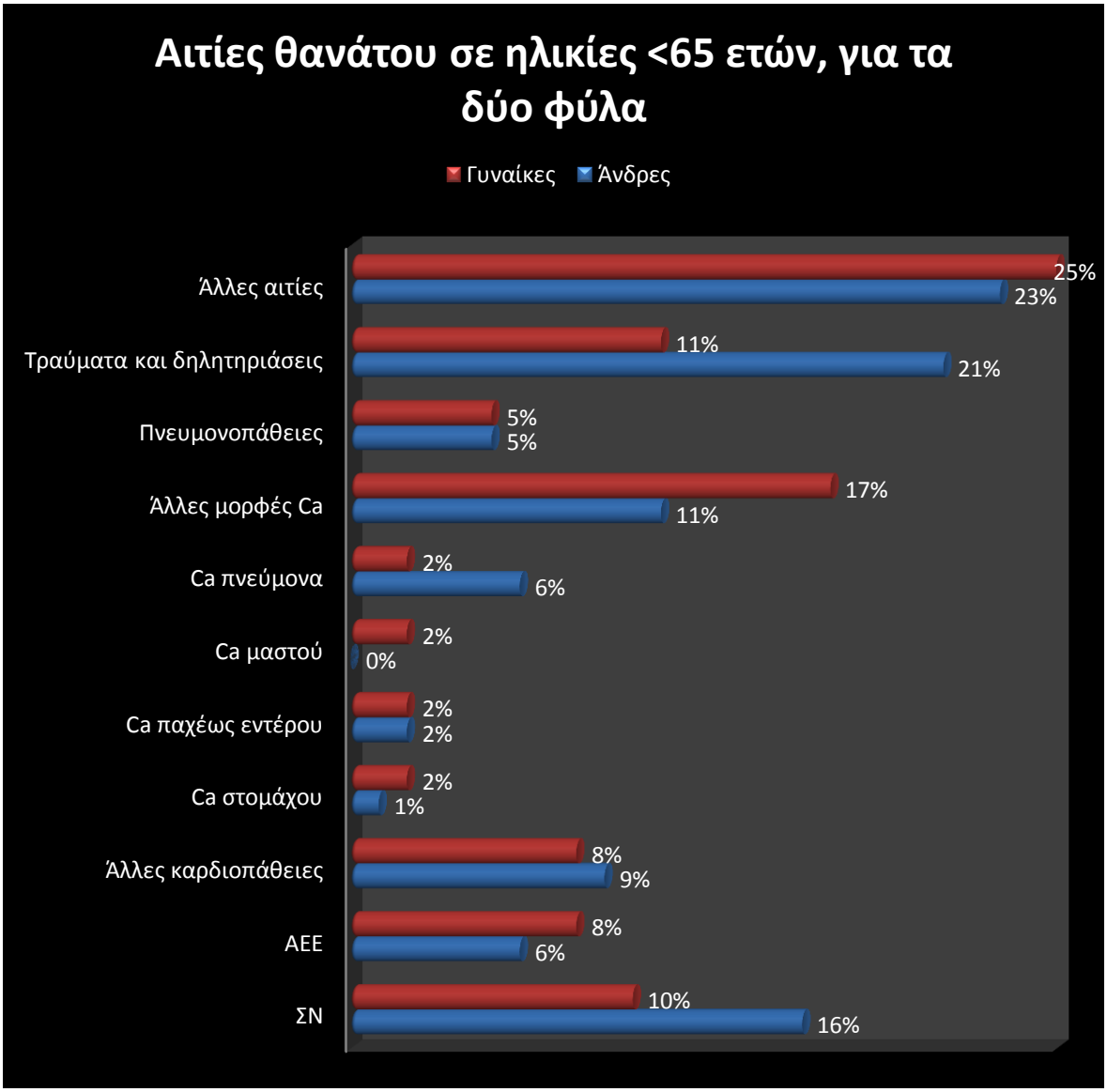
2. Επιδημιολογία

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η σοβαρότερη μη-μεταδοτική νόσος παγκοσμίως, ενώ σύμφωνα με τα δεδομένα του ΠΟΥ για το έτος 2008, από ένα σύνολο 36 εκατομμυρίων θανατηφόρων επεισοδίων που σχετίστηκαν με μη-μεταδοτικά νοσήματα, περίπου τα 17.3 εκατομμύρια αποδόθηκαν σε διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος (226). Αποτελεί την πρωταρχική αιτία πρόωρου θανάτου παγκοσμίως, αν και τα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε πολλές από τις χώρες της Ευρώπης έχουν ελαττωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών (226, 227, 231). Σύμφωνα με πρόσφατα στατιστικά δεδομένα της Ευρώπης, η καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται να ενοχοποιείται για το 47% των θανάτων, ποσοστό που αντιστοιχεί σε περισσότερο από 4 εκατομμύρια θανατηφόρα συμβάματα ετησίως (231). Σύμφωνα με τα στατιστικά του ΠΟΥ για το έτος 2008, στην καρδιαγγειακή νόσο αποδίδονται έως 17.3 εκατομμύρια θάνατοι, από τα οποία 7.3 εκατομμύρια αντιστοιχούν στην καρδιακή ανακοπή και 6.2 εκατομμύρια σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (226). Ιδιαίτερα για τις αναπτυσσόμενες χώρες, τα καρδιαγγειακά συμβάματα ενοχοποιούνται για ποσοστό >80% της συνολικής θνησιμότητας (226, 227). Αναφορικά με τη γεωγραφική κατανομή της καρδιαγγειακής νόσου στη γηραιά ήπειρο, μεγαλύτεροι δείκτες θνησιμότητας, σχετιζόμενης με στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια, έχουν παρατηρηθεί στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σύγκριση με την Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη (231). Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την βασικότερη αιτία θανάτου και για τα δύο φύλα, σε όλες σχεδόν τις χώρες της Ευρώπης (Σχήμα 8) (231).

Σύμφωνα με τις παγκόσμιες εκτιμήσεις για την επιβάρυνση σχετιζόμενη με νοσήματα (Global Burden of Disease estimates), η καρδιαγγειακή νόσος συμπεριλαμβάνεται ανάμεσα στις 5 βασικές αιτίες ζωής με αναπηρία (YLD, years living with disability), στα ηλικιωμένα άτομα κρατών χαμηλού έως και μεσαίου εισοδήματος (226). Παράλληλα, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί βασική αιτία απώλειας της παραγωγικής ικανότητας (227, 231). Η απώλεια παραγωγικής ικανότητας έχει εκτιμηθεί ως 85 εκατομμύρια ετών ζωής σχετιζόμενα με αναπηρία (DALYs, disability adjusted life years) κατά το έτος 1990 και αναμένεται να αυξηθεί στα 150 εκατομμύρια DALYs το έτος 2020 (227). Συνολικά σε παγκόσμιο επίπεδο, στην καρδιαγγειακή νόσο αποδίδεται ποσοστό έως 10% των DALYs (226).

Οι οικονομικές επιπτώσεις της καρδιαγγειακής νόσου είναι βαρύτατες (226, 231). Ειδικά για την Ευρώπη κατά το έτος 2009, το κόστος που σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάματα εκτιμάται περίπου ως €196 δισεκατομμύρια ετησίως, από τα οποία το 54% αφορά το άμεσο κόστος υγειονομικής περίθαλψης, το 24% την απώλεια παραγωγικής ικανότητας (14% λόγω νοσηρότητας, 10% λόγω θνησιμότητας) και το 22% το κόστος της άτυπης περίθαλψης (231). Παράλληλα, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA, American Heart Association), το άμεσο κόστος υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο υπολογίζεται ότι θα τριπλασιαστεί, από $273 δισεκατομμύρια σε $818 δισεκατομμύρια, ανάμεσα στα έτη 2010 και 2030 (232). Αντίστοιχα, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της AHA, το κόστος των καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζεται με την απώλεια της παραγωγικότητας υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί από $172 δισεκατομμύρια σε $276 δισεκατομμύρια, μια επιβάρυνση που αντιστοιχεί σε αύξηση του κόστους ίση με 61%, για το ίδιο χρονικό διάστημα (232).

Σχήμα 8. Αιτίες θανάτου σε ηλικίες <65 ετών στην Ευρώπη, για τα δύο φύλα (231)



3. Ταξινόμηση της αθηροσκληρυντικής νόσου

Η αρτηριοσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος ταξινομείται σε 3 ξεχωριστές κατηγορίες: 1) αθηροσκλήρυνση, 2) αρτηριοσκλήρυνση του Monckeberg και 3) αρτηριοσκλήρυνση (233).

- ✓ Ως αθηροσκλήρυνση ορίζεται η νόσος των ελαστικών αρτηριών μεγάλου μεγέθους, στις οποίες το αθήρωμα αποτελεί την κυρίαρχη βλάβη. Οι αθηροσκληρυντικές εντοπίσεις επιφέρουν αύξηση του μεγέθους του έσω χιτώνα του αγγείου, ύστερα από συσσώρευση ποικίλης ποσότητας και τύπων λιπιδίων, συνδετικού ιστού, φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και ποικίλων εξωκυττάριων συστατικών, ανάμεσα στα οποία περιλαμβάνονται πρωτεϊνάσες του στρώματος, ένζυμα και εναποθέσεις ασβεστίου.
- ✓ Η αρτηριοσκλήρυνση του Monckeberg συνίσταται στην ασβεστοποίηση του μέσου χιτώνα των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών. Πρόκειται για μια νοσολογική οντότητα που σπάνια αφορά ασθενείς νεότερους των 50 ετών, ενώ είναι δυνατόν να συνυπάρχει με τυπικές αθηροσκληρυντικές βλάβες.
- ✓ Η αρτηριοσκλήρυνση είναι μια νοσολογική οντότητα που αφορά τα αρτηριόλια, και ειδικότερα τις αρτηρίες μικρού μεγέθους με ένα ή δύο στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων. Η αρτηριοσκλήρυνση προσβάλλει τα αρτηριόλια σε ολόκληρο το σώμα και σχετίζεται κυρίως με υπέρταση και ΣΔ, ενώ ταξινομείται περαιτέρω σε δύο υποκατηγορίες που έχουν ιστολογικές ομοιότητες αλλά δεν σχετίζονται μεταξύ τους, τον υπερπλαστικό τύπο και τον τύπο που σχετίζεται με υαλίνη.

4. Φάσεις της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας

Φάση 1 (πρώιμη). Πρόκειται για πλάκες μικρού μεγέθους, που ανευρίσκονται συνήθως σε νέους ανθρώπους και διακρίνονται σε τρεις τύπους: *πλάκες τύπου I*, που συνίστανται από αφρώδη κύτταρα που περιλαμβάνουν στο εσωτερικό τους σταγονίδια λιπιδίων; *πλάκες τύπου II*, που αποτελούνται από μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα καθώς και λίγες εξωκυττάριες εναποθέσεις λιπιδίων; *πλάκες τύπου III*, που αποτελούνται από λεία μυϊκά κύτταρα τα οποία περιβάνονται από εξωκυττάριο συνδετικό ιστό, ινίδια και εναποθέσεις λιπιδίων (234).

Φάση 2 (προχωρημένη). Στη φάση αυτή οι πλάκες είναι ευάλωτες σε ρήξη, εξαιτίας της αυξημένης περιεκτικότητας τους σε λιπίδια, την έκταση της φλεγμονής και την παρουσία λεπτής ινώδους κάψας (234). Οι πλάκες αυτές ταξινομούνται μορφολογικά ως εξής: *πλάκες τύπου IV* που αποτελούνται από κυτταρικές συναθροίσεις σε συνδυασμό με μεγάλες συσσωρεύσεις εξωκυττάριων λιπιδίων αναμεμιγμένες με την έσω στιβάδα του αγγειακού τοιχώματος, που πιθανόν να προέχουν ως εξωτερικό στρώμα ή πλάκα της αθηρωματικής πλάκας; *πλάκες τύπου Va*, που αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο λιπιδαιμικό πυρήνα καλυμμένο από μια επίκτητη ινώδη κάψα (234). Οι πλάκες της φάσης 2 είναι μπορούν να εξελιχθούν στις οξείες φάσεις 3 και 4 (234).

Φάση 3. Οι βλάβες στο στάδιο αυτό αποτελούνται από οξέως επιπλεγμένες *πλάκες τύπου VI*, και προέρχονται από πλάκες υπέστησαν ρήξη (*τύπου IV ή Va*) ή διάβρωση, οδηγώντας τελικά σε μη αποφρακτική θρόμβωση (234). Αυτή η διαδικασία είναι κλινικά σιωπηρή, και περιστασιακά μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση στηθάγχης (234).

Φάση 4. Εδώ παρατηρούνται οξέως επιπλεγμένες *πλάκες τύπου VI*, με αποτέλεσμα την επαγωγή θρόμβωσης (234). Η διαδικασία αυτή γίνεται κλινικά αντιληπτή με τη μορφή οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, αν και μπορεί να

παραμένει και σιωπηρή (234). Στις φάσεις 3 και 4, οι μεταβολές της γεωμετρίας των πλακών που υπέστησαν ρήξη καθώς και επακόλουθη οργάνωση του θρόμβου μέσω ανάπτυξης συνδετικού ιστού, μπορεί να οδηγήσει σε πλάκες που θα επιφέρουν σοβαρή στένωση (234).

Φάση 5. Εδώ απαντώνται *πλάκες τύπου Vb* (επασβεστωμένες) ή *Vc* (ινώδεις) που έχουν συσχετιστεί με στηθάγχη, αν και η παρουσία τους μπορεί να παραμείνει υποκλινική ή σιωπηρή, αν προηγηθεί ανάπτυξη στενώσεων πλησίον της πλάκας (234).

5. Παθογένεια καρδιαγγειακής νόσου

5.1. Αθηρογένεση

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί το βασικό παθογενετικό μηχανισμό που οδηγεί στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου (226). Οι πρώτες αλλοιώσεις του αγγειακού τοιχώματος αναπτύσσονται ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία, ύστερα από την επίδραση μιας σειράς παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, υπερκατανάλωση αλκοόλ, υπέρταση, ΣΔ, έλλειψη υγιεινής διατροφής, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, χαμηλό βιοτικό επίπεδο, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, προχωρημένη ηλικία, ανδρικό φύλο, γενετική προδιάθεση καθώς και ψυχολογικοί παράγοντες) (226, 235). Πρόκειται για μια νόσο που είναι παρούσα στον άνθρωπο για μια χρονική περίοδο >3500 χρόνια, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται από μούμιες της Αιγύπτου, όπου παρουσιάζεται η νόσος με τα ίδια χαρακτηριστικά γνωρίσματα όπως και στη σημερινή εποχή (235).

Η αθηροσκλήρυνση αναπτύσσεται προοδευτικά μέσα από μια συνεχόμενη διαδικασία που λαμβάνει χώρα σε περιοχές τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος, ενώ χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων πλούσιων σε

χοληστερόλη και επακόλουθη φλεγμονώδη αντίδραση (235, 236). Ο τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να προκύψει ύστερα από την επίδραση πολλαπλών παραγόντων, όπως αυξημένη διατοιχωματική τάση σε έδαφος υπέρτασης, αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών, χημικές τοξίνες λόγω καπνίσματος, χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, ινσουλινοαντοχή και τελικά προϊόντα προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης σε ασθενείς με ΣΔ (236). Πρόκειται δηλαδή για μια φλεγμονώδη διαδικασία που προσβάλλει αγγεία μεγάλου και μεσαίου μεγέθους, σε όλη την έκταση του καρδιαγγειακού συστήματος (226).

5.1.1. *Παθογενετικός μηχανισμός*

Η αρχική διαδικασία περιλαμβάνει μετακίνηση των μορίων LDL-χοληστερόλης από την κυκλοφορία του αίματος προς το αγγειακό ενδοθήλιο, όπου και συσσωρεύονται σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων κυκλοφορούσας LDL-χοληστερόλης (226, 235, 236). Ακολουθεί ενζυμική τροποποίηση και οξείδωση των μορίων χοληστερόλης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη προφλεγμονωδών παραγόντων, που με τη σειρά τους επάγουν την ανάπτυξη τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης (226, 235). Αυτές οι πρώτες μεταβολές του αρτηριακού τοιχώματος εμφανίζονται σε σημεία διακλάδωσης των αρτηριών, όπου εκδηλώνεται αντιδραστική πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου ως απόκριση στο φυσιολογικό αιμοδυναμικό stress (235).

Η φλεγμονή αρχίζει με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων που εκκρίνουν μόρια προσκόλλησης, ενώ τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν χημειοκίνες και χημειοτακτικούς παράγοντες (235). Οι παράγοντες αυτοί προσελκύουν μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και ουδετερόφιλα, που

μεταναστεύουν προς τους εσωτερικούς χιτώνες του αγγειακού τοιχώματος (226, 235). Παράλληλα, τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος εκκρίνουν πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο και ελαστικές ίνες προς τον εξωκυττάριο χώρο (235). Οι αλλαγές αυτές επάγουν μια σειρά από διαδικασίες, προσελκύοντας μόρια LDL-χοληστερόλης προς την πλευρά του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος (226).

Αμέσως μετά την είσοδο στο αγγειακό τοίχωμα, τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, φαγοκυτταρώνουν μόρια LDL-χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (226, 235). Ο βαθμός της συσσώρευσης λιπιδίων είναι βασικός για την πρώιμη διάγνωση αθηροσκλήρυνσης (235). Μεμονωμένα αφρώδη κύτταρα, πολλαπλά στρώματα αφρωδών κυττάρων καθώς και μεμονωμένες εξωκυττάριες συναθροίσεις λιπιδίων δεν θεωρούνται αθηροσκλήρυνση (235). Αυτές οι μικροσκοπικές, πρώιμες μεταβολές ενδεχομένως να εξελιχθούν σε ορατές βλάβες, ωστόσο μπορεί και να αναστραφούν (235). Στη φάση όπου η αθηροσκλήρυνση αρχίζει να υφίσταται παρατηρούνται παράπλευρη εξωκυττάρια συνάθροιση λιπιδίων και εξωκυττάριοι πυρήνες λιπιδίων με χαμηλή κυτταροβρίθεια (235).

Παράλληλα, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τα εσωτερικά τοιχώματα του αγγείου προς την περιοχή της βλάβης (226). Ακολούθως, μια ινώδης κάψα σχηματίζεται στην περιοχή, αποτελούμενη από λεία μυϊκά κύτταρα και κολλαγόνο (226). Την ίδια χρονική στιγμή, τα μακροφάγα που ενεπλάκησαν στην αρχική αντίδραση αρχίζουν να νεκρώνονται, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός νεκρωτικού πυρήνα που καλύπτεται από την ινώδη κάψα (226). Αυτό το συνονθύλευμα ινώδης κάψας και νεκρωτικού πυρήνα αντιστοιχεί στην αθηρωματική πλάκα, αυξάνεται σε μέγεθος όσο συνεχίζουν να συσσωρεύονται

κύτταρα και λιπίδια στο εσωτερικό του, ενώ αρχίζει να επεκτείνεται προς τον αυλό του αγγείου (226). Καθώς η διαδικασία εξελίσσεται, η ινώδης κάψα αρχίζει να λεπταίνει και διαχωρίζεται από την ενδοθηλιακή επιφάνεια της πλάκας, με κίνδυνο ρήξης της πλάκας (226). Ύστερα από τη ρήξη της πλάκας, κλάσματα λιπιδίων και κυτταρικά υπολείμματα απελευθερώνονται στον αγγειακό αυλό, τα οποία εκτίθενται στην επίδραση θρομβογόνων παραγόντων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβο, που ανάλογα με το μέγεθος του μπορεί να ενσφηνωθεί σε κάποιο στεφανιαίο αγγείο ή αγγείο του εγκεφάλου (226).

5.1.2. *Πρώιμο ινοαθήρωμα λεπτής κάψας*

Το πρώιμο ινοαθήρωμα εμφανίζεται ήδη από την εφηβική ηλικία και κατά διάρκεια της 3^{ης} δεκαετίας της ζωής (235). Χαρακτηρίζεται από συσσώρευση πολλαπλών μακροφάγων αφρωδών κυττάρων, άλλων ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων, καθώς και κύτταρα του περιβάλλοντος των αρτηριών (235). Τα μακροφάγα αναλαμβάνουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη της πλάκας, ωστόσο η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να διαφύγει του ελέγχου αυτού και να καταστεί υπερβολική (235). Τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν εξωκυττάριες πρωτεογλυκάνες που προσδένουν μόρια λιπιδίων (235). Η ικανότητα πρόσδεσης λιπιδίων προοδευτικά αυξάνεται, μέσω της επέκτασης αλύσων δισακχαριτών (235). Παράλληλα, η νέκρωση μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί στη συσσώρευση νεκρωτικών συντριμμάτων, που ευνοεί περεταίρω την φλεγμονώδη αντίδραση (235).

Τα εξωκυττάρια λιπίδια συσσωρεύονται κατά τόπους, και οι συναθροίσεις αυτές προκαλούν κυτταρικό θάνατο, με αποτέλεσμα την προοδευτική διαταραχή

της συνέχειας του ενδοθηλίου, που καταλήγει στην πλήρη αποδιοργάνωση αυτού (235). Οι συσσωρεύσεις λιπιδίων οργανώνονται σε νεκρωτικούς πυρήνες πλούσιους σε λιπίδια, που εντοπίζονται κυρίως στο κεντρικό τμήμα του εσωτερικού χιτώνα του αγγείου, και καταλαμβάνουν το 30-50% του πάχους του αγγειακού τοιχώματος (235). Η εξέλιξη της διαδικασίας περιλαμβάνει συσσώρευση ινώδους ιστού και τελικά σχηματισμό μιας λεπτής ινώδης κάψας που επικαλύπτει τον πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα, και εντοπίζεται κάτω από το ενδοθήλιο του αγγειακού τοιχώματος (235). Η φυσική ιστορία της αθηροσκλήρυνσης αρχίζει περίπου στην ηλικία των 15 έως 30 ετών και συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής (235).

5.1.3. *Προχωρημένο αθήρωμα: ινοαθήρωμα λεπτής κάψας - ρήξη*

Σε ηλικία μεγαλύτερη των 55 ετών αναπτύσσεται το ινοαθήρωμα λεπτής κάψας που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο ρήξης (235, 237). Το 1997 οι Burke et al. (238) όρισαν το ινοαθήρωμα λεπτής κάψας (thin-cap fibroatheroma, TCFA) ως εστιακές εντοπίσεις που καλύπτονται από ινώδη κάψα <65μm, η οποία διηθείται από μακροφάγα (>25κύτταρα/υψηλή ανάλυση, 0,3mm διάμετρος) καθώς και έναν υποκείμενο νεκρωτικό πυρήνα (237, 239). Το TCFA περιλαμβάνει ένα νεκρωτικό πυρήνα μικρότερου μεγέθους καθώς και μικρότερης έκτασης διήθηση της ινώδους κάψας από μακροφάγα σε σύγκριση με τις πλάκες που ρήγνυνται (239). Η ινώδης κάψα λεπταίνει και εξασθενεί σε διάφορα σημεία, καθώς τα πρωτεολυτικά ένζυμα αποσταθεροποιούν τον ινώδη ιστό κατά μη ελεγχόμενο τρόπο (235). Η λεπτή πλέον κάψα είναι ευάλωτη σε ρήξη, με αποτέλεσμα να εκτίθεται το θρομβογόνο εσωτερικό περιβάλλον του αρτηριακού

τοιχώματος και τελικά παραγωγή θρόμβου που εκτείνεται προς τον αρτηριακό αυλό (235).

Ο όρος «ευάλωτη πλάκα» πρέπει να χρησιμοποιείται για πλάκες με μορφολογίες που αντιστοιχούν και στις 3 αιτίες θρόμβωσης του αγγειακού αυλού, και περιλαμβάνουν TCFA, παθολογική πάχυνση του έσω-μέσω χιτώνα του αγγείου και ασβεστωμένη πλάκα με οζίδια που προβάλλουν προς τον αγγειακό αυλό (237). Αυτός ο τύπος αθηρωματικής πλάκας χαρακτηρίζεται κατά τον τρόπο αυτό, λόγω του κινδύνου για ρήξη και την επακόλουθη απειλητική για τη ζωή θρόμβωση, ενώ εμφανίζεται συνήθως στις ηλικίες 55-65 ετών (235). Η πλάκα αυτή μπορεί να επεκταθεί προς τον διάμεσο ή/και τον εξωτερικό χιτώνα του αγγείου, προκαλώντας τραυματισμό (235, 237). Καθώς η πλάκα αυξάνεται σε μέγεθος, το αγγειακό τοίχωμα μπορεί να αυξήσει τοπικά τη διάμετρο του, αντισταθμίζοντας την επαπειλούμενη ελάττωση του αυλού από την πλάκα (235). Ο μηχανισμός αυτός, γνωστός ως αναδιαμόρφωση (remodeling), διακόπτεται όταν η πλάκα καταλάβει περίπου το 40% της περιοχής της αρτηρίας, με αποτέλεσμα η οποιαδήποτε περαιτέρω αύξηση στο μέγεθος της πλάκας να επιφέρει ελάττωση του αγγειακού αυλού, αποκτώντας αιμοδυναμική σημαντικότητα (235, 237). Νέα λεπτο-τοιχωματικά αγγεία αρχίζουν να αποικίζουν το νεκρωμένο τμήμα του εσωτερικού χιτώνα του αγγείου, εκπορευόμενα από τον διάμεσο χιτώνα (235). Αυτά τα εύθραυστα αγγεία του ενδοθηλίου συχνά ρήγνυνται, παράγοντας αιμορραγία εντός του αρτηριακού τοιχώματος, η οποία επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την ανάπτυξη ινώδους ιστού στην περιοχή (235, 237).

5.1.4. *Σχηματισμός σύνθετης πλάκας*

Η ρήξη της λεπτής ινώδης κάψας παραμένει συχνά ασυμπτωματική, καθώς το τραυματισμένο αγγειακό τοίχωμα επουλώνεται με τοπικό σχηματισμό μήτρας ινώδους ιστού, ωστόσο πιθανόν να λάβει χώρα νέα ρήξη με σχηματισμό θρόμβου (235). Αυτές οι κυκλικές αλλαγές ρήξης, θρόμβωσης και επούλωσης μπορεί να λάβουν χώρα έως 4 φόρες σε ένα μοναδικό τμήμα του αγγειακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα το σχηματισμό πολλαπλών στρωμάτων επουλωμένου αγγειακού ιστού (235). Εναπόθεση ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα μπορεί να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια όλων των προαναφερόμενων σταδίων, αρχικά ως μικρές και στη συνέχεια ως μεγαλύτερες συναθροίσεις (235). Η ενδεχόμενη ρήξη των πλακών προς τον αγγειακό αυλό θα εκθέσει αυτές τις συναθροίσεις ασβεστίου, αποτελώντας εστίες πιθανής θρόμβωσης (235). Οι αλλαγές αυτές μπορεί να επηρεαστούν σημαντικά από την επίδραση παραγόντων κινδύνου, και κυρίως από το τοπικό αιμοδυναμικό stress και τα πρότυπα ροής του αίματος, την υπέρταση, το κάπνισμα, το ΣΔ, καθώς και γενετικώς καθορισμένη ευαισθησία ή αντίσταση του καρδιαγγειακού στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης (235).

5.1.5. *Κλινική έκβαση ανάλογα με τον τύπο αθηρωματικής πλάκας*

Τέσσερις μεγάλες ομάδες αθηρωματικών πλακών έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (235). Τρεις ομάδες πλακών είναι γνωστό ότι ενοχοποιούνται για την εκδήλωση θανατηφόρων συμβαμάτων, λόγω θρόμβωσης, με συχνότητες της τάξης του 50-60% στην περίπτωση ρήξης λεπτής ινοαθηρωματικής πλάκας, της τάξης του 20% σε θρόμβωση λόγω διαταραχή της συνέχειας του ενδοθηλίου, και περίπου 2% σε περίπτωση θρόμβωσης λόγω έκθεσης επασβεστωμένου τμήματος στον αγγειακό

αυλό (235). Στην τέταρτη κατηγορία, τις ινοασβεστωμένες πλάκες δύναται να εκδηλωθεί στένωση προχωρημένου βαθμού χωρίς όμως θρόμβωση, σε συχνότητες της τάξης του 20-30% (235). Αυτή η προχωρημένου βαθμού στένωση θεωρείται αρκετή για την επαγωγή ισχαιμίας του μυοκαρδίου και θανατηφόρων αρρυθμιών (235). Τελικά, σύμφωνα με τα δεδομένα ιστολογικής ανάλυσης διαπιστώθηκε ότι έως 4 κύκλοι υποκλινικής ρήξης της πλάκας, με επακόλουθη θρόμβωση και επούλωση, εκδηλώνονται σε ποσοστό έως 60% των επεισοδίων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου πριν από την εκδήλωση του θανατηφόρου συμβάματος (235).

5.2. Ενδοθηλιακή λειτουργία

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, που περιλαμβάνονται στην εσωτερική στιβάδα του αγγειακού τοιχώματος, σχετίζονται με σημαντικές δράσεις αναφορικά με τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, της αιμόστασης και/ή της αγγειακής διαπερατότητας (234, 240-242). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι συχνά το αποτέλεσμα μιας διαταραχής στο φυσιολογικό πρότυπο της ροής του αίματος, σε σημεία καμπής των αγγείων καθώς και στις γειτονικές διακλαδώσεις (234).

Η ενδοθηλιακή λειτουργία θεωρείται σημαντικός προστατευτικός παράγοντας ως προς την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης, υπέρτασης καθώς και καρδιακής ανεπάρκειας (234, 241). Ο σκοπός αυτός επιτυγχάνεται μέσω της σύνθεσης πολλαπλών αγγειοδραστικών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ανάμεσα στις οποίες το μονοξείδιο του αζώτου (NO) έχει καθοριστικό ρόλο στην προστασία έναντι της αθηρογένεσης και εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης, με μηχανισμούς όπως i) η επαγωγή της αγγειοδιαστολής καθώς και αναστολή ii) του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, iii) της μεταγραφής των γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή μορίων κυτταρικής πρόσφυσης, iv) της

συσσώρευσης αιμοπεταλίων και v) της προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα (240, 243).

5.3. Αρτηριακή σκληρία

Σύμφωνα με την ανάλυση των ειδικών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας αναφορικά με την αρτηριακή σκληρία, το πλέον ρεαλιστικό μοντέλο που προσομοιάζει με το αγγειακό δένδρο θα ήταν ένα μοντέλο διάδοσης ενός κύματος μέσω ενός απλού διατάσιμου σωλήνα, το τέλος του οποίου ορίζεται από την περιφερική αντίσταση, αλλά οι ελαστικές του ιδιότητες επιτρέπουν την γένεση πίεσης κύματος που ταξιδεύει κατά μήκος του σωλήνα (244). Παράλληλα, σύμφωνα με τις αναλύσεις των O'Rourke και άλλων, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι το άπω άκρο αυτού του διατάσιμου σωλήνα χαρακτηρίζεται από υψηλό επίπεδο αντίστασης, γεγονός που ερμηνεύει τη γένεση ανακλώμενων κυμάτων (244).

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ένα όρο που προσδιορίζει τις γλοιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος, ενώ σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκλήρυνση και την αθηρωμάτωση (245). Το προωθούμενο σφυγμικό κύμα, το οποίο δημιουργείται ύστερα από την καρδιακή συστολή, μεταδίδεται προς την περιφέρεια με ταχύτητα 5-15m/s, και ακολούθως δημιουργείται το ανακλώμενο κύμα που επιστρέφει προς την καρδιά (245, 246). Οι ελαστικές ιδιότητες των αγωγών αρτηριών ποικίλουν κατά μήκος του αγγειακού δένδρου, με περισσότερη ελαστικότητα να παρατηρείται στις εγγύς ενώ ανελαστικότητα να παρατηρείται στις άπω αρτηρίες (244). Αυτή η ετερογένεια οφείλεται σε μοριακά, κυτταρικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της δομής του αγγειακού τοιχώματος, που ποικίλει ανάμεσα στα διάφορα τμήματα του αγγειακού δένδρου (244). Η ετερογένεια της αρτηριακής σκληρίας έχει σημαντικές φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές επιπτώσεις, που συνίστανται κυρίως στην ενίσχυση της πίεσης

παλμού στις περιφερικές σε σύγκριση με τις κεντρικές αρτηρίες (φαινόμενο ενίσχυσης) (244).

Η ένταση του σφυγμικού κύματος εξαρτάται από τη συστολή της αριστερής κοιλίας και από παράγοντες που επιδρούν στα τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών, όπως είναι η ηλικία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, ο ΣΔ, η χρόνια νεφρική νόσος, το φύλο, η φλεγμονή, η δυσλιπιδαιμία, η παρουσία αθηρωμάτωσης (245, 247). Άλλοι παράγοντες που επιδεινώνουν την αρτηριακή σκληρία είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένος καρδιακός ρυθμός και/ή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (240). Η επίδραση αυτών των παραγόντων στο τοίχωμα των αγγείων οδηγεί σε αναδιαμόρφωση του αγγειακού δένδρου και αλλοίωση της ελαστικότητας του, οδηγώντας στην σκλήρυνση των αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση) (245). Η ευενδοτότητα, η οποία ορίζεται ως η μεταβολή της πίεσης που αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη μεταβολή του όγκου στο αγγειακό σύστημα, αντανακλά την ελαστικότητα των αγγείων (245).

Οι μηχανισμοί σκλήρυνσης του αγγειακού τοιχώματος ποικίλλουν ανάμεσα στα διάφορα τμήματα του αγγειακού δένδρου, καθώς τα συστατικά του αγγειακού τοιχώματος διαφέρουν κατά μήκος του επιμήκη άξονα του αγγειακού δένδρου (π.χ. ελαστικές ίνες κυριαρχούν στις ελαστικές αρτηρίες, ενώ κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα επικρατούν στις μυϊκές αρτηρίες) (240). Ο ενδιάμεσος χιτώνας των αγγείων αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία (κολλαγόνο και ελαστίνη) (246). Αυτά τα συστατικά του μέσου χιτώνα (tunica media) και οι συσχετίσεις τους αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες πρόβλεψης της αρτηριακής σκληρίας (240, 246). Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου επιδεινώνουν περαιτέρω την ισορροπία ανάμεσα στο κολλαγόνο και την ελαστίνη, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανώμαλου κολλαγόνου και

ελαττωμένη παραγωγή φυσιολογικής ελαστίνης (240, 246). Επιπρόσθετα, η εναπόθεση γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών στο αγγειακό τοίχωμα, η διασταυρούμενη σύνδεση μορίων κολλαγόνου, καθώς και ο αριθμός των συνδέσεων μεταξύ ελαστίνης και λείων μυϊκών κυττάρων είναι πιθανό να καθορίζει περαιτέρω την έκταση της αρτηριακής σκληρίας (240, 246). Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου επιδεινώνουν με διαφορετικό τρόπο την αρτηριακή σκληρία, που περιληπτικά συνίστανται στις ακόλουθες διαδικασίες: η ηλικία και η υπέρταση προκαλούν λέπτυνση και τελικά θρυμματισμό των ελαστικών ινών; η φλεγμονή των αγγείων σχετίζεται με παράγοντες που προκαλούν υποβάθμιση κολλαγόνου και ελαστίνης, αλλαγή στη σύσταση των πρωτεογλυκανών και στην ενυδάτωση, καθώς και στην ασβεστοποίηση του μέσου χιτώνα; ο ΣΔ επιτείνει τη συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, πάνω στην επιφάνεια του κολλαγόνου και της ελαστίνης (240, 246).

Ιδιαίτερος είναι ο ρόλος της φλεγμονής αναφορικά με την σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος (248). Η φλεγμονή σχετίζεται με επιδείνωση της αρτηριακής σκληρίας, μέσω πολλαπλών μηχανισμών: 1) η φλεγμονώδης αντίδραση επάγει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, και κατά συνέπεια επάγει μεταβολές στον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων που οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας; 2) η φλεγμονώδης αντίδραση επιφέρει αύξηση της σύνθεσης των μεταλλοπρωτεϊνασών, οι οποίες αποδομούν την ελαστίνη οδηγώντας σε σκλήρυνση; 3) πολλαπλοί διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης μπορούν να επάγουν άμεσα την επασβέστωση των αγγείων, ενώ αντίθετα η φλεγμονή καταστέλλει πολλούς από τους ενδογενείς αναστολείς της αγγειακής επασβέστωσης, οδηγώντας σε αρτηριακή σκλήρυνση και με τους δύο

τρόπους; 4) κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης παρατηρείται αυξημένη σύνθεση αρτηριακών γλυκοζαμινογλυκανών, μόρια τα οποία έχουν συσχετιστεί με σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος σε πειραματικά μοντέλα; 5) η φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, μέσω μεταβολών της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας (248).

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, ειδικά για τις μεγάλες αρτηρίες, θεωρείται ξεχωριστός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω πολλαπλών μηχανισμών (π.χ. αυξημένο καρδιακό μεταφόρτιο, ελαττωμένη στεφανιαία αιματική ροή, άμεση αθηρογόνος δράση και/ή μικροαγγειακές βλάβες) (240).

Αυξημένο καρδιακό μεταφόρτιο: Εξώθηση του αίματος από την καρδιά προς μια άκαμπτη αρτηρία αυξάνει την τελοσυστολική πίεση, οδηγώντας σε υπερτροφία της καρδιάς και αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων για την πραγματοποίηση της καρδιακής συστολής (240). Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου δεν προκαλούν μόνο μακροαγγειακή δυσλειτουργία αλλά και μικροαγγειακή δυσλειτουργία (240). Η επίταση του οξειδωτικού στρες και/ή φλεγμονή που σχετίζεται με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου προκαλεί αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) καθώς και αραίωση της μικροαγγειακής κυκλοφορίας (240). Τελικά, η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας των μεγάλων αγγείων σε συνδυασμό με αυτές τις μικροαγγειακές μεταβολές επιταχύνει την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος από την περιφέρεια, και κατά συνέπεια οδηγεί σε αύξηση της κοιλιακής πίεσης κατά τη συστολή (240).

Ελαττωμένη ροή αίματος στη στεφανιαία κυκλοφορία: Οι ελαστικές αρτηρίες διατείνονται κατά τη διάρκεια της συστολής ώστε να αποθηκεύσουν ποσότητα από το αίμα που έχει εξωθηθεί από την καρδιά, και να το προωθήσουν

στους ιστούς κατά τη διαστολή (240). Οι στεφανιαίες αρτηρίες πληρώνονται κατά τη διάρκεια της διαστολής, και συνεπώς αυτή η ποσότητα του αποθηκευμένου αίματος αποτελεί βασικό ρυθμιστικό παράγοντα της στεφανιαίας κυκλοφορίας (240). Επιπρόσθετα, σε ένα υγιές αγγειακό δένδρο, η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος δεν είναι μεγάλη, ώστε το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην κεντρική αορτική αρτηρία κατά τη διαστολή (240). Το φαινόμενο αυτό αυξάνει περισσότερο τη διαστολική πίεση και συνεισφέρει στη διατήρηση της στεφανιαίας αιματικής ροής (240).

Σε περίπτωση αυξημένης αρτηριακής σκληρίας, το ποσό του αίματος που έχει αποθηκευτεί στις μεγάλες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της συστολής είναι μειωμένο (240). Παράλληλα, η αύξηση της διαστολικής πίεσης λόγω του ανακλώμενου σφυγμικού κύματος είναι μικρότερη (240). Τελικά, το ανακλώμενο σφυγμικό κύμα επιστρέφει στην αορτή κατά τη διάρκεια της συστολής, ως αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης διάδοσης του σφυγμικού κύματος, και η στεφανιαία αιματική ροή ελαττώνεται (240).

Αρτηριακό remodeling και αθηρογόνος δράση: Το αρτηριακό τοίχωμα εκτίθεται σε δύο τύπους μηχανικού στρες: περιμετρικό στρες και διατμητική τάση (240). Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με αύξηση και των δύο τύπων στρες, λόγω της αυξημένης πίεσης και της ταχύτητας αιματικής ροής στον αρτηριακό αυλό (240). Στρες και των δύο τύπων σχετίζεται με ενεργοποίηση μηχανισμών στο αγγειακό τοίχωμα, που συμβάλλουν στην αγγειογένεση (240). Επιπρόσθετα, τοπική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να σχετίζεται με ευπάθεια της αθηροσκληρυντικής πλάκας (240).

Βλάβη οργάνων στόχων: Εξασθένιση της ικανότητας απόσβεσης κραδασμών από τις ελαστικές αρτηρίες επιφέρει ενίσχυση της πίεσης παλμού και

επιτείνει τη μετάδοση της ενέργειας παλμού στην περιφερική μικροκυκλοφορία (240). Σε όργανα υψηλής αιματικής παροχής, όπως ο εγκέφαλος και ο νεφρός, μετάδοση της πίεσης παλμού στην μικροκυκλοφορία σχετίζεται με εγκεφαλική και νεφρική βλάβη (240).

6. Ανίχνευση υποκλινικής αγγειακής νόσου μέσω μη-επεμβατικών δεικτών

Ποικίλες επεμβατικές και μη-επεμβατικές τεχνικές είναι διαθέσιμες, ώστε να αξιολογηθεί η έκταση της υποκλινικής και μη- αθηροσκλήρυνσης (236). Οι τεχνικές αυτές αξιολογούν παραμέτρους όπως είναι η διάμετρος του αυλού του αγγείου ή παρουσία στένωσης, πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος, πάχος της αθηρωματικής πλάκας και περιγραφή της κατανομής και εντόπισης της αθηροσκληρυντικής νόσου (236).

6.1. Υποκλινικοί δείκτες αγγειακής δομής

6.1.1. ***<u>Ιστορική αναδρομή</u>***

Το 1986 οι Pignoli et al παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας in vitro μελέτης που ανέλυσε 18 ανθρώπινες αορτικές και κοινές καρωτιδικές αρτηρίες, κατέδειξαν την παρουσία μια σημαντικής συσχέτισης ανάμεσα στα ιστολογικά χαρακτηριστικά της κοινής καρωτίδας και αντίστοιχα υπερηχογραφικά ευρήματα (249, 250). Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα οι ερευνητές πρότειναν ότι η υπερηχογραφία B-mode αποτελεί μια χρήσιμη προσέγγιση της μέτρησης IMT in vivo (250). Σήμερα η αξιολόγηση του καρωτιδικού IMT είναι αναμφισβήτητα η πλέον διαδεδομένη μέθοδος εκτίμησης της έκτασης της αθηροσκλήρυνσης τόσο για κλινικούς γιατρούς όσο και για κλινικούς ερευνητές, και στοχεύει στην ποσοτικοποίηση της έκτασης της υποκλινικής νόσου καθώς και την

απεικόνιση των μεταβολών του αγγείου με την πάροδο του χρόνου, παρέχοντας ικανοποιητική αξιοπιστία και επαναληψιμότητα (250-252).

6.1.2. ***Χαρακτηριστικά καρωτιδικών αρτηριών***

Η καρωτίδα αποτελεί μια αρτηρία ιδανική για μελέτη μέσω υπερηχογραφίας υψηλής ευκρίνειας καθώς η ανατομική θέση της είναι επιφανειακή, είναι σχετικά ακίνητη και εντοπίζεται παράλληλα με την επιφάνεια του τραχήλου, τουλάχιστον στο ύψος του καρωτιδικού διχασμού (250). Τυπικά η καρωτίδα ταξινομείται σε 3 τμήματα κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, κάθε ένα από τα οποία έχει περίπου 1cm μήκος (250). Το εγγύτερο τμήμα, μήκους 1cm κατά μήκους του εξωκράνιου τμήματος της καρωτίδας αρτηρίας και αμέσως πριν από το διχασμό της, είναι η κοινή καρωτίδα αρτηρία (common carotid artery, CCA) (250). Το άπω όριο της αρτηρίας χαρακτηρίζεται από μια απόκλιση των τοιχωμάτων της αρτηρίας, όταν αρχίζει να διαχωρίζεται στον έσω και έξω κλάδο (250). Αυτή η τοπική διεύρυνση του αυλού της αρτηρίας, με έκταση περίπου 1cm, είναι γνωστή ως καρωτιδικός βολβός (carotid bulb, CB) (250). Το άπω όριο του CB ορίζεται από την κορυφή του διαχωριστή ροής, και περιλαμβάνει το διαχωρισμό στην έσω καρωτίδα (internal carotid artery, ICA) και την έξω καρωτίδα (external carotid artery) (250). Το τελικό τμήμα που αναλύεται μέσω του υπερήχου αποτελεί μια έκταση περίπου 1cm κατά μήκος της ICA (250). Ανάμεσα στα τρία διακριτά ανατομικά τμήματα, ευκολότερο να εξεταστεί μέσω υπερήχου είναι η CCA, καθιστώντας το τμήμα αυτό ένα γοητευτικό στόχο για μελέτη (250).

6.1.3. ***Προβλεπτική αξία των δεικτών αγγειακής δομής***

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρωταρχική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, οπότε μια μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος που επιτρέπει την άμεση οπτικοποίηση του αρτηριακού τοιχώματος και παρέχει ποσοτικές πληροφορίες για όλα τα στάδια της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη (250, 252). Ύστερα από τη δημοσίευση του πρώτου άρθρου αναφορικά με το IMT των καρωτιδικών αρτηριών, το οποίο άλλαξε τον προσανατολισμό του επιστημονικού ενδιαφέροντος από τον αρτηριακό αυλό στο πάχος του αγγειακού τοιχώματος, έλαβαν χώρα πολλαπλές μελέτες παρατήρησης με σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης του καρωτιδικού IMT με τους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (250). Η μέτρηση του IMT της κοινής καρωτίδας είναι καθοριστική για τον ορισμό της έκτασης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (Level of evidence B) (252). Σημαντικές συσχετίσεις έχουν περιγραφεί ανάμεσα στον έσω-μέσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) των καρωτιδικών αρτηριών και α) παραδοσιακούς και μη-παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, β) την έκταση και τη βαρύτητα της αθηροσκλήρυνσης, καθώς και γ) με την έκβαση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου (249, 250).

Αναλυτικότερα, το πάχος των καρωτιδικών αρτηριών σχετίζεται σημαντικά με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, και πιο συγκεκριμένα ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα (250). Ιδιαίτερα η αύξηση της ηλικίας έχει τη σημαντικότερη επίδραση στην αύξηση του IMT, και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας, η ηλικία ερμηνεύει το 50-80% της μεταβλητότητας στην

αύξηση του ΙΜΤ (249). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, έχει περιγραφεί ετήσια αύξηση του ΙΜΤ κατά 0,007mm, με μια χρονική διαφορά 5 ετών ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες (249). Παράλληλα, συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου όπως η διαστολική αρτηριακή πίεση και η γλυκόζη νηστείας σχετίζονται περισσότερο με το πάχος της CCA, ενώ άλλοι παρουσιάζουν σημαντική σχέση με το CB ή ICA (250). Τέλος το πάχος του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών είναι σημαντικά μεγαλύτερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (250).

Το πάχος του ΙΜΤ σχετίζεται σημαντικά με την έκταση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης (253). Μετρήσεις καρωτιδικού ΙΜΤ μπορούν να αποτελέσουν ένα αξιόπιστο πρώιμο δείκτη αθηροσκλήρυνσης (253). Αυξημένες τιμές ΙΜΤ φαίνεται να σχετίζονται με υπερτροφία του έσω ή/και μέσου χιτώνα, ενώ μπορούν να αποτελούν προσαρμοστική απόκριση σε μεταβολές της ροής του αίματος, της τοιχωματικής τάσης ή της διαμέτρου του αγγειακού αυλού (253). Οι ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές του ΙΜΤ καθώς και η παθογένεια και εξέλιξη της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας περιλαμβάνουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως α) ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, β) αυξημένη συγκολλητικότητα και διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, γ) αυξημένη έκφραση των προπηκτικών, αγγειοσυσπαστικών και φλεγμονωδών παραγόντων, δ) αύξηση στα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών, ε) επίταση του οξειδωτικού στρες και στ) πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (253). Συνεπώς, η αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα είναι χαρακτηριστική ηλικιοεξαρτώμενη μεταβολή του αγγειακού τοιχώματος, η οποία δεν είναι

συνώνυμη με την υποκλινική αθηροσκλήρυνση, αλλά σχετίζεται με αυτήν καθώς στις δύο διαδικασίες λαμβάνουν χώρα κοινές κυτταρικές και μοριακές μεταβολές (253).

Το πάχος του ΙΜΤ έχει σημαντική αξία στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου (250, 252). Πολλαπλές προοπτικές μελέτες περιέγραψαν συσχετίσεις ανάμεσα στο καρωτιδικό ΙΜΤ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καταδεικνύοντας σημαντικές σχέσεις ανάμεσα στο ΙΜΤ και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, νεοδιαγνωσθείσα στεφανιαία νόσο, θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα ή τον συνδυασμό αυτών (249-255). Περισσότερες από 20 μελέτες κοορτής που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με ή χωρίς προηγούμενης αγγειακής νόσου και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, κατέδειξαν ότι η αύξηση του ΙΜΤ σχετίζεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (250). Ο απόλυτος ετήσιος κίνδυνος συμβαμάτων που συσχετίστηκε με CCA-ΙΜΤ μεγαλύτερο από 1mm, ύστερα από μετρήσεις της κοινής καρωτίδας, κυμαίνεται από 0,7-2,2% για στεφανιαία συμβάματα, από 0,4-1,8% για αγγειακή εγκεφαλική νόσο καθώς και από 1,8-3,2% για τα καρδιαγγειακά συμβάματα συνολικά (254). Τα αντίστοιχα ποσοστά ύστερα από μετρήσεις σε πολλαπλά σημεία της καρωτίδας (μέσος όρος CCA, CB, ICA), εκτιμήθηκε ως 1,3-1,4% για στεφανιαία συμβάματα σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, ενώ για αγγειακή εγκεφαλική νόσο ο κίνδυνος ήταν 0,5% και στα δύο φύλα (254). Ιδιαίτερο ενδιαφέρουν παρουσιάζουν τα ευρήματα της μελέτης Kuopio Ischemic Heart Disease (KIHD), σύμφωνα με την οποία καταγράφτηκε 2,2 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άνδρες

με αυξημένες τιμές καρωτιδικού ΙΜΤ (>1mm) (250). Το 1997 η μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας προοπτικής ανάλυσης, σύμφωνα με την οποία η αύξηση του ΙΜΤ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, με αναλογία κινδύνου 1.13 για την εκδήλωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου για διαφορά πάχους στις τιμές CCA-IMT 0,1mm, προσαρμοσμένο για την ηλικία και το φύλο, ενώ η μελέτη Rotterdam έδειξε αναλογία κινδύνου 1.19 για την ίδια μέτρηση (250).

6.2. Διαταραχές της αγγειακής λειτουργίας

6.2.1. Εκτίμηση ενδοθηλιακής λειτουργίας

Η εκτίμηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (flow mediated dilation, FMD) είναι μια αποτελεσματική, μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας (241, 252, 256). Η αξιολόγηση του FMD λαμβάνει χώρα εκτιμώντας τη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας πριν και μετά την προκλητή αύξηση διατμητικής τοιχωματικής τάσης, επαγόμενης από την πρόκληση αντιδραστικής υπεραιμίας (240, 241, 252). Το FMD αποτελεί συνοπτικά ένα μη επεμβατικό δείκτη τοπικής βιοδιαθεσιμότητας του NO στο ενδοθήλιο (240). Η αντιδραστική υπεραιμία επάγει αύξηση της διατμητικής τοιχωματικής τάσης και τελικά ενεργοποιεί την συνθετάση του NO (eNOS), αυξάνοντας την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο (240, 241). Το NO αποτελεί γνωστό προστατευτικό παράγοντα, αναφορικά με την έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης (240).

Οι λεπτομερείς μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την άμεση ανίχνευση των μεταβολών του διατμητικού στρες και η συσχέτιση αυτών με τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου δεν είναι καλά κατανοητοί (241). Αναλυτικότερα, οι μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων περιλαμβάνουν ειδικούς ιοντικούς διαύλους, όπως οι ενεργοποιούμενοι από ιόντα ασβεστίου δίαυλοι καλίου, που ανοίγουν ως ανταπόκριση σε μεταβολές της διατμητικής τάσης (241). Η διάνοιξη των διαύλων αυτών έχει ως αποτέλεσμα την υπερπόλωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και κατά συνέπεια την είσοδο του ασβεστίου μέσα στα κύτταρα (241). Το ασβέστιο τελικά ενεργοποιεί τη ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (241). Από την άλλη πλευρά, πειραματικά μοντέλα γενετικά τροποποιημένων ποντικιών με έλλειψη του eNOS ενζύμου φαίνεται να συνεχίζουν να ανταποκρίνονται στις μεταβολές του διατοιχωματικού στρες μέσω αγγειοδιαστολής, υποδηλώνοντας συμμετοχή και περισσότερων διαμεσολαβητών στη μετάδοση του σήματος μεταξύ του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων, πέρα από το NO (241).

Μετρήσεις του δείκτη FMD απαιτούν τεχνικούς με κατάλληλη εκπαίδευση, ώστε να εξασφαλιστεί η ικανοποιητική επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων, καθώς και ημι-αυτοματοποιημένο τεχνικό εξοπλισμό (240). Ωστόσο, σημαντική είναι η μεταβλητότητα που παρατηρείται στις τιμές του FMD ανάμεσα σε διάφορους ερευνητές, ακόμα και σε όμοιους πληθυσμούς, γεγονός που υποδηλώνει τεχνικές δυσκολίες ως προς την εν λόγω μέτρηση (252). Σημαντικοί τεχνικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές του FMD είναι η διάρκεια της ίσχαιμης περίδεσης και η θέση στην οποία τοποθετείται η περιχειρίδα, αλλά και κατάλληλους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι

ο χρόνος της ημέρας, η θερμοκρασία του δωματίου και η χορήγηση φαρμάκων, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (252). Παράλληλα, η φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η κατανάλωση φαγητού πλούσιου σε λιπαρά ή βιταμίνη C καθώς και η κατανάλωση καφεΐνης συνίστανται να αποφεύγονται τουλάχιστον 4-6 ώρες πριν την εξέταση (241).

Σύμφωνα με τις οδηγίες ACCF/AHA 2010, αξιολόγηση του FMD σε περιφερικές αρτηρίες δεν συνίστανται για την τακτική αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (Level of evidence B) (252). Αντίθετα, η μέτρηση του FMD έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην κλινική έρευνα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (257). Πολλαπλές μελέτες έχουν περιγράψει μια σημαντική σχέση ανάμεσα στο FMD και κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (252, 257, 258).

6.2.2. Εκτίμηση αρτηριακής σκληρίας

Ο ιδανικός τρόπος μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας θα πρέπει να είναι ασφαλής, φθηνός, μη επεμβατικός, γρήγορος και αξιόπιστος (244, 245). Η «χρυσή σταθερά» στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας θεωρείται ότι είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) (244, 245, 259, 260). Άλλοι αξιόλογοι δείκτες είναι ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (augmentation index, AI), η μέτρηση της αρτηριακής διατασιμότητας και η μέτρηση της αρτηριακής ευενδοτότητας (245, 259).

Για την εκτίμηση της αρτηριακή σκληρίας έχουν αναπτυχθεί πολλαπλά μηχανήματα και διάφορες μεθοδολογίες, που εκτιμούν τόσο την περιφερική, την τοπική αλλά και την συστηματική αρτηριακή σκληρία καθώς

και την ανάλυση των ανακλώμενων κυμάτων (244). Η περιφερική αρτηριακή σκληρία εκτιμάται μέσω των μηχανημάτων Complior, Sphygmocor, WallTrack, Artlab, καθώς και συστήματα υπερήχων ενώ οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν μηχανικό αισθητήρα, τονόμετρο ή/και υπερήχους με σκοπό τη μέτρηση του αορτικού PWV (244). Η τοπική αρτηριακή σκληρία εκτιμάται μέσω των μηχανημάτων WallTrack, NIUS, Artlab, MRI, διάφορα συστήματα υπερήχων (244). Πλέον διαδεδομένη για το σκοπό αυτό είναι η ανάλυση μέσω υπερήχων ή και μέσω μαγνητικού συντονισμού cine-MRI, ενώ οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στις περιοχές της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, της κοινής μηριαίας αρτηρίας, της βραχιονίου καθώς και της κερκιδικής αρτηρίας (244). Η συστηματική σκληρία υπολογίζεται μέσω της λεγόμενης «area method», του μηχανήματος HDI PW CR-2000 και από το λόγο του όγκου παλμού προς την πίεση παλμού, ενώ βασίζεται στη μεθοδολογία «diastolic decay», στο μοντέλο Windkessel και τις εκτιμήσεις όγκου παλμού και πίεσης παλμού (244). Τέλος η ανάλυση των ανακλώμενων κυμάτων γίνεται μέσω των μηχανημάτων Sphygmocor και Pulse trace, ενώ βασίζεται στη μεθοδολογία του AIx και του σφυγμογραφήματος σε όλες τις επιφανειακές αρτηρίες των άκρων δακτύλων (244).

Η PWV θεωρείται σήμερα δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, και ειδικότερα δείκτης τμηματικής αρτηριακής σκλήρυνσης, στον οποίο συμπεριλαμβάνεται η επίδραση της αρτηριακής πίεσης (240, 259). Σε ένα μεγάλο αριθμό υγιών ατόμων ή υπερτασικών ασθενών, η καρωτιδο-μηριαία PWV αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ η αξία του σφυροβραχιόνιου δείκτη

(ankle-brachial) PWV ως προγνωστικού παράγοντα έχει αναδειχθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, όπως εκείνους με στεφανιαία συμβάματα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια (240, 244, 260). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πολλαπλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις έχουν καταδείξει τη σημασία της αρτηριακής σκληρίας, όπως αυτή εκφράζεται από τον καρωτιδο-μηριαίο δείκτη PWV, για την πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας γενικότερα (230, 240, 244, 259, 261). Τα δεδομένα των μελετών αυτών ήταν επαρκή ώστε ο καρωτιδο-μηριαίος δείκτης PWV να κατοχυρωθεί ως προγνωστικός δείκτης υποκλινικής αγγειακής βλάβης, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες Καρδιολογίας για την υπέρταση του 2007 (259, 262). Παράλληλα, ο καρωτιδο-μηριαίος δείκτης PWV σε τιμές >10m/s θεωρείται ενδεικτικός ασυμπτωματική βλάβης οργάνων-στόχων, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 (230)

Μερικοί περιορισμοί της μέτρησης του καρωτιδο-μηριαίου PWV αξίζει να αναφερθούν. Η καταγραφή της πίεσης παλμού στη μηριαία αρτηρία μπορεί να είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί επακριβώς σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, ΣΔ και περιφερική αγγειοπάθεια (244). Σε παρουσία στένωσης της αορτικής, λαγονίου ή επιπολής μηριαίας αρτηρίας η πίεση παλμού μπορεί να εξασθενήσει και να καθυστερήσει (244). Κεντρική παχυσαρκία, ιδιαίτερα σε άνδρες και μεγαλόσωμες γυναίκες, σχετίζεται με αναξιόπιστες μετρήσεις αποστάσεων (244).

Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (AIx) είναι έμμεσος δείκτης αρτηριακής ανελαστικότητας, ωστόσο παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος (244, 246). Στην

περίπτωση αρτηριοσκλήρυνσης, η τιμή του PWV αυξάνεται και το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει προς τις κεντρικές αρτηρίες νωρίτερα, με αποτέλεσμα να επιφέρει περεταίρω ενίσχυση του επόμενου προωθούμενου κύματος καθώς και της συστολικής πίεσης (244). Αυτό το φαινόμενο ποσοτικοποιείται μέσω του AIx, που ορίζεται ως η διαφορά ανάμεσα στη δεύτερη και την πρώτη κορύφωση της πίεσης παλμού κατά τη διάρκεια της συστολής, ενώ εκφράζεται ως ποσοστό της πίεσης παλμού (244, 246). Η τιμή του AIx επηρεάζεται από το μέγεθος του PWV καθώς και από την ηλικία, το ύψος, τη διαστολική πίεση, τη διάρκεια και το πρότυπο της κοιλιακής εξώθησης, ιδιαίτερα σε σχέση με τη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού και την κοιλιακή συσταλτικότητα, και τέλος από μεταβολές στις περιοχές ανάκλασης του σφυγμικού κύματος (244, 246). Παράλληλα, παθοφυσιολογικές καταστάσεις καθώς και φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν την τιμή του AIx χωρίς να επηρεάζουν την τιμή του PWV (244). Τέλος η μετρήσεις του AIx έχουν συσχετιστεί σημαντικά με την πρόβλεψη της εξέλιξης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, καθώς και της στεφανιαίας νόσου (244).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή, που αφορά το 6-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health, NIH), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό αγγίζει το 20% των γυναικών σύμφωνα με τα κριτήρια Rotterdam (1, 37, 263). Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι ετερογενείς, ωστόσο πρωταρχική παθοφυσιολογική διαταραχή φαίνεται να αποτελεί η υπερέκκριση ανδρογόνων, που εκφράζεται κλινικά ως υπερτρίχωση, ακμή, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή υπογονιμότητα (1, 24, 37, 264). Η υπερηχογραφική διαπίστωση ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας χωρίς ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας ή διαταραχών της εμμήνου ρύσεως δεν υποδηλώνει απαραίτητα την παρουσία του PCOS, εξαιτίας της υψηλής συχνότητας ασυμπτωματικής παρουσίας ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας στο γενικό πληθυσμό (1, 24, 37). Παράλληλα, η παρουσία του PCOS έχει συσχετιστεί με φτωχή ποιότητα ζωής, ως αποτέλεσμα των διαταραχών της συμπεριφοράς, των συναισθηματικών διακυμάνσεων αλλά και μεταβολικών αλλαγών που παρατηρούνται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (1). Η μεταβολική δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντική και διαρκεί για ολόκληρη τη ζωή της ασθενούς, ενώ χαρακτηρίζεται από κεντρική παχυσαρκία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο καθώς και ένα προ-αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, όπως περιγράφτηκε σε μελέτες που αξιολόγησαν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (1, 37, 43).

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος γυναικών με PCOS έχει υπολογιστεί ως 5-7 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού, αξιοποιώντας εκτιμήσεις που

βασίζονται στην αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου που συσσωρεύονται σε γυναίκες με το σύνδρομο (43). Οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, χαρακτηριστικά τα οποία εκδηλώνονται ακόμα περισσότερο σε παχύσαρκες γυναίκες με υπερανδρογοναιμία (1). Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση είναι συχνότερη σε νέες γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες control, αξιολογώντας τις τιμές υποκλινικών δεικτών όπως είναι το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (intima-media thickness, IMT), των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και την έκταση της επασβέστωσης της αορτής (1, 81, 84, 86, 265), ενώ έχουν περιγραφεί επίσης αποδείξεις ελαττωμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας και μεταβαλλόμενης αρτηριακής σκληρίας (27, 43, 85, 86, 88, 89, 92, 93, 265-268). Στοιχεία υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης έχουν περιγραφεί επίσης σε μεσήλικες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS, οι οποίες παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές καρωτιδικού IMT (81, 84) και μεγαλύτερη έκταση στεφανιαίας επασβέστωσης (99) σε σύγκριση με γυναίκες control.

Αν και ένας αυξημένος αριθμός μελετών έχει καταδείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με PCOS σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, η επίπτωση της συνολικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε γυναίκες με τεκμηριωμένη διάγνωση PCOS δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα (74). Αυξημένος συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος έχει περιγραφεί σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (1, 43, 102), καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα ενός προοδευτικά αυξανόμενου αριθμού μελετών, οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα μη ινουλινο-εξαρτώμενου ΣΔ, στεφανιαίας νόσου, παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου καθώς και αρτηριακής

υπέρτασης (43, 74, 102). Στο σημείο αυτό πρέπει να αποσαφηνιστεί ότι ο αριθμός των διαχρονικών μελετών (longitudinally studies) που παρακολούθησαν προοδευτικά τις μεταβολές γυναικών με PCOS και εξομοιωμένων υγιών γυναικών, από την νεανική αναπαραγωγική ηλικία έως την εμμηνόπαυση είναι μικρός (269). Ωστόσο, ο μικρός αριθμός κλινικών μελετών που αξιολόγησε την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS ανέδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς η αυξημένη συχνότητα παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με PCOS δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (43, 74, 102).

Η ασάφεια των ερευνητικών δεδομένων αναφορικά με τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου μετά την εμμηνόπαυση σε γυναίκες με PCOS είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Βασικό είναι το πρόβλημα που σχετίζεται με τη δυσκολία τεκμηρίωσης της διάγνωσης του PCOS σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (1, 269). Το PCOS θεωρείται μια διαταραχή της αναπαραγωγικής ηλικίας, η παρουσία του οποίου τείνει να παραμελείται μετά την οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως (43). Ωστόσο, η επίδραση του αρνητικού μεταβολικού προφίλ και η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να εμμένουν ακόμα και μετά την εμμηνόπαυση, και πιθανόν να αυξάνουν επιπρόσθετα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό PCOS κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας (1, 270). Στο πλαίσιο αυτό προτάθηκε ένας υποθετικός φαινότυπος, με σκοπό να περιγράψει τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS χρησιμοποιώντας κλινικά και βιοχημικά κριτήρια (108, 132). Ο φαινότυπος αυτός δεν περιλαμβάνει ως κριτήριο την παρουσία ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας, χαρακτηριστικό μη αξιόλογο μετά την εμμηνόπαυση, καθώς το μέγεθος και η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται να εξομαλύνονται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας (1). Πρόσφατα

δεδομένα περιγράφουν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στον υποθετικό αυτό φαινότυπο και την παρουσία ενός μεταβολικού προφίλ συγκρίσιμου με το προφίλ προεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έχουν διαγνωσθεί με κλασσικό PCOS (132).

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει γίνει ιδιαίτερη μνεία για το ρόλο των ανδρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα (271, 272). Σε μια προγενέστερη μελέτη δείξαμε ότι νέες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων έχουν στοιχεία αυξημένης υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και αρτηριακής σκληρίας, σε σύγκριση με γυναίκες που παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων (273). Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας πρόσφατης ανασκόπησης, οι περισσότερες από τις διαθέσιμες μελέτες υποστηρίζουν την παρουσία μιας πιθανώς αρνητικής επίδρασης των ανδρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, εκτιμώντας τόσο τα επίπεδα δεικτών υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, όσο και τη συνολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (272). Παράλληλα, τα υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων έχουν συσχετιστεί με ένα περισσότερο επιβαρυμένο προφίλ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (271).

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν :

i. η αξιολόγηση της σχέσης ανάμεσα στον υποθετικό PCOS φαινότυπο και την ανάπτυξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως αυτή εκτιμάται από τους δείκτες αγγειακής δομής και λειτουργίας, σε ασυμπτωματικές, μη-διαβητικές εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
ii. η αξιολόγηση της σχέσης των μεμονωμένων PCOS χαρακτηριστικών με την ανάπτυξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης.

2. Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη διασταύρωσης περιλάμβανε αρχικά 702 υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες επιλέχθηκαν από το σύνολο των γυναικών που επισκέπτονται το Ιατρείο Εμμηνόπαυσης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Στο δείγμα της μελέτης περιλήφθηκαν μόνο οι γυναίκες εκείνες που είχαν ακέραιες και τις δύο ωοθήκες, όπως αυτό διαπιστώθηκε ύστερα από την πραγματοποίηση διακολπικού υπερηχογραφήματος. Η εμμηνόπαυση ορίστηκε ως επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH – follicle stimulating hormone) > 25mIU/mL και οιστραδιόλης (E2 – Estradiol) <50pg/mL, ύστερα από την παρέλευση 12 μηνών χωρίς εμμηνορρυσία. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν ως εξής: 1) γυναικολογική κακοήθεια, 2) κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσος, 3) πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, 4) θρομβοεμβολή, 5) σακχαρώδης διαβήτης, 6) θυρεοειδική δυσλειτουργία άνευ αγωγής, 7) θεραπεία με υπολιπιδαιμικά σκευάσματα ή ορμονική θεραπεία, 8) πάχος ενδομητρίου >5mm, όπως αυτό διαπιστώνεται ύστερα από τη διενέργεια διακολπικού υπερηχογραφήματος, 9) ιστορικό συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, συνδρόμου Cushing ή παρουσίας όγκου που παράγει ανδρογόνα, 10) ενδεχόμενο χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών (π.χ. αλκοολισμός). Ύστερα από την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού παρέμειναν 286 γυναίκες στη μελέτη, οι οποίες έδωσαν γραπτή συναίνεση για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Ο φαινότυπος PCOS αποδόθηκε στις γυναίκες που εκδήλωσαν τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω χαρακτηριστικά (108): i) διαταραχές της εμμήνου ρύσεως κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, ii) υπογονιμότητα, οριζόμενη ως αδυναμία σύλληψης ή δυσκολία για επίτευξη τελειόμηνης κύησης για λόγους που δεν σχετίζονται με το σύντροφο, iii) ινσουλινοαντοχή, οριζόμενη ως επίπεδα HOMA-IR ή γλυκόζης πλάσματος νηστείας στο ανώτερο πεμπτημόριο, iv) κεντρική παχυσαρκία,

οριζόμενη ως περιφέρεια μέσης > 88cm και v) κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία, οριζόμενη ως υπερτρίχωση στο πρόσωπο ή αλωπεκία ανδρογενούς τύπου κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών τους ετών ή παρουσία σχετικής υπερανδρογοναιμίας κατά την εξέταση (επίπεδα ολικής ή ελεύθερης τεστοστερόνης στο ανώτερο πεμπτημόριο ή επίπεδα SHBG στο χαμηλότερο πεμπτημόριο). Από το σύνολο των 286 γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, 43 γυναίκες ταξινομήθηκαν στην κατηγορία του υποθετικού PCOS φαινοτύπου, καθώς πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια. Το μέγεθος του απαιτούμενου δείγματος εκτιμήθηκε με μια ενδιάμεση ανάλυση, που περιγράφεται στη συνέχεια στην παράγραφο της στατιστικής ανάλυσης.

2.1. Πρωτόκολλο μελέτης

Αναλυτική καταγραφή του ατομικού ιστορικού έλαβε χώρα για κάθε συμμετέχοντα. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής, ΣΑΠ και ΔΑΠ), περιφέρεια μέσης και ισχίου, ενώ η καταγραφή του βάρους και του ύψους έγινε σε πρωινό ωράριο και με ελαφριά ενδυμασία. Ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου (waist to hip ratio, WHR) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκαν στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας του τύπους: WHR=περιφέρεια μέσης / περιφέρεια ισχίου και ΔΜΣ=βάρος(kg)/ύψος^2(m)^2. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για ορμονολογικό και βιοχημικό έλεγχο, ύστερα από μια ολονύχτια νηστεία και αποχή από το κάπνισμα. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά, κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας. Η παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης ορίστηκε ως η ανεύρεση πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) του αγγείου μεγαλύτερο από 0.9mm και/ή παρουσία αθηροσκληρυντικής πλάκας

σε οποιαδήποτε από τις περιοχές που αξιολογήθηκαν. Το πρωτόκολλο αυτό έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου.

2.2. Βιοχημικά και ορμονολογικά αντιδραστήρια

Τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein, HDL) του ορού μετρήθηκαν ενζυματικά μέσω ενός αυτόματου αναλυτή (ARCHITECT-ci8200, Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA; Abbott 65205, Wiesbaden, Germany). Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein, LDL) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald (LDL-χοληστερόλη = ολική χοληστερόλη ─ τριγλυκερίδια/5 ─ HDL-χοληστερόλη).

Τα επίπεδα FSH, ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) και E2 μετρήθηκαν μέσω ενός αναλυτή Architect i1000 (Abbott Ireland, Diagnostics Division, Lisnamuck, Longford, Ireland), με αναλυτική ευαισθησία 0.05, 0.07 mIU/ml και 10 pg/ml, αντίστοιχα. Ο συνολικός συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV%) κυμαίνεται από 3.2 έως 4.6% για την FSH, από 2.9 έως 4.1% για την LH, και από 1.9 έως 7.1%, για την E2. Τα επίπεδα της Δ4 ανδροστενδιόνης εκτιμήθηκαν μέσω ενός αντιδραστηρίου ELISA(IBL ‘Androstendione ELISA’; IBL, Hamburg, Germany). Ο συνολικός CV% κυμάνθηκε από 4.7 έως 9.7%, και η αναλυτική ευαισθησία του αντιδραστηρίου ήταν 2.0 ng/dl. Τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης μετρήθηκαν μέσω του αναλυτή Abbott Architect i1000. Ο συνολικός CV% κυμάνθηκε από 3.1 έως 8.0%, και η αναλυτική ευαισθησία ήταν 0.08 ng/ml. Τα επίπεδα θειϊκής δευδροεπιανδροστερόνης εκτιμήθηκαν

μέσω του ανοσοενζυμικού αντιδραστηρίου (Elecsys 2010 Systems; Roche Diagnostics, Monza, Italy). Ο εγγενής CV% του αντιδραστηρίου ήταν 6%. Τα επίπεδα της SHBG μετρήθηκαν μέσω ενός ηλεκτροχημικό ανοσολογικό αντιδραστήριο σε ένα αναλυτή Cobas e-411(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Ο συνολικός CV% κυμάνθηκε από 2.6 έως 5.6%, και η αναλυτική ευαισθησία του αντιδραστηρίου ήταν 0.35 nmol/l. Τα επίπεδα της ινσουλίνης μετρήθηκαν μέσω ενός αναλυτή Abbott Architect i1000. Ο συνολικός CV% κυμάνθηκε από 1.9 έως 5.2%, και η αναλυτική ευαισθησία ήταν 1mU/ml. Τα επίπεδα ελεύθερων οιστρογόνων (Free estrogen index, FEI) καθώς και τα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων (Free androgen index, FAI) μετρήθηκαν αξιοποιώντας τις τιμές ολικής E2 και ολικής τεστοστερόνης αντίστοιχα, καθώς και τις τιμές SHBG μέσω των παρακάτω εξισώσεων FEI = E2 (pg/mL) x 0.367/SHBG(nmol/l); FAI = τεστοστερόνη (ng/mL) x 347/SHBG (nmol/l). Τέλος, τα επίπεδα της HOMA-IR υπολογίστηκαν ως εξής: ινσουλίνη πλάσματος νηστείας (μU/mL) x γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)/405.

2.3. Αγγειολογικές εξετάσεις

Αφορούν εξετάσεις ανώδυνες και μη επεμβατικές που αφορούν τόσο τη λειτουργία των αγγείων (λειτουργικές εξετάσεις) όσο και καταγραφή της δομής των αγγείων (δομικές εξετάσεις). Για την πραγματοποίηση των αγγειολογικών εξετάσεων, ο ασθενής τοποθετείται σε οριζόντια θέση για 10 τουλάχιστον λεπτά, μέσα σε ένα ελεγχόμενο, ήσυχο δωμάτιο με θερμοκρασία 22±1°C (244). Όλες οι μετρήσεις έλαβαν χώρα σε παρόμοια ώρα της ημέρας, προκειμένου για επαναληπτικές μετρήσεις. Οι μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο ερευνητή, σύμφωνα με τις διεθνές κατευθυντήριες οδηγίες (274). Παράλληλα, τα άτομα που εξετάστηκαν

έλαβαν οδηγίες για αποχή από κατανάλωση φαγητού και ποτού, τουλάχιστον 3 ώρες πριν την εξέταση, ενώ έγινε σύσταση για αποχή από το αλκοόλ τουλάχιστον 10 ώρες πριν την εξέταση (244). Ο ύπνος και η ομιλία απαγορεύονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης (244).

2.3.1. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα

Το πάχος του ΙΜΤ μετρήθηκε σε τρία ζεύγη τμημάτων, τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής κοινής καρωτίδας αρτηρίας (common carotid artery, CCA), του καρωτιδικού βολβού (carotid bulb, CB) και της έσω καρωτίδας (internal carotid artery, ICA) Οι μετρήσεις λαμβάνονται μέσω ενός ηχοβολέα σταθερής πλευρικής γωνίας, με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας (14.0-MHz AQ1 multifrequency linear array probe, Vivid 7 Pro; GE), όπως έχει ήδη περιγραφεί (275). Το ΙΜΤ μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα στο άπω τοίχωμα του υπό εξέταση αρτηριακού τμήματος. Ο μέσος όρος των τιμών του δεξιού και αριστερού καρωτιδικού ΙΜΤ ορίστηκε ως συνδυαστικό ΙΜΤ. Ακολουθεί η καταγραφή της παρουσίας τυχόν αθηρωματικών πλακών καθώς και η καταγραφή ενδεχομένων στενώσεων ή αποφράξεων των καρωτιδικών αρτηριών. Η αθηρωματική πλάκα ορίστηκε ως σαφώς αφοριζόμενη περιοχή τοπικά αυξημένου ΙΜΤ, σε τιμές μεγαλύτερες του 1.5mm (253). Όλες οι υπερηχογραφικές εξετάσεις καθώς και η ανάλυση των εικόνων σε δεύτερο χρόνο (offline) πραγματοποιήθηκαν από ένα χειριστή, τυφλό προς το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου των εξεταζόμενων (CV% για τη μέση τιμή του καρωτιδικού ΙΜΤ, 10.6%).

2.3.2. Flow Mediated Dilatation (FMD).

Με τη μέθοδο της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της

βραχιονίου αρτηρίας εκτιμάται, μη επεμβατικά με B-mode υπερηχογραφία, η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην έκλυση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αύξηση της διατμητικής τάσης. Η αύξηση του NO οδηγεί σε αγγειοδιαστολή η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί σαν δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η βραχιόνιος αρτηρία απεικονίζεται υπερηχογραφικά με τη χρήση ηχομετατροπέα τύπου linear array με συχνότητα 7-10 MHZ. Απαιτείται παράλληλη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή για τον προσδιορισμό των φάσεων του καρδιακού κύκλου. Με τη χρήση παλμικού Doppler προσδιορίζεται η ταχύτητα ροής στη βραχιόνιο αρτηρία. Αρχικά λαμβάνονται μετρήσεις διαμέτρου και ροής σε ηρεμία. Ακολουθεί ίσχαιμη περίδεση με περιχειρίδα που τοποθετείται περιφερικά ή κεντρικά της θέσης μέτρησης και φουσκώνεται σε πίεση μμεγαλύτερη της συστολικής κατά τουλάχιστον 50 mmHg. Η περίδεση διαρκεί τουλάχιστον 5 λεπτά. Η λύση της προκαλεί παροδική αύξηση της ροής (αντιδραστική υπεραιμία) στη βραχιόνιο αρτηρία με αποτέλεσμα αύξηση της ροής και της διατμητικής τάσης και τελικά αγγειοδιαστολή. Η FMD υπολογίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραιμίας. Η τιμή του FMD υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το ίδιο μηχάνημα με το οποίο μετρήθηκε το IMT (Vivid 7 Pro, GE), και για το σκοπό αυτό αξιολογήθηκε η δεξιά βραχιόνιος αρτηρία κάθε ασθενούς. Η μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών καθώς και η μεταβλητότητα εντός του ιδίου παρατηρητή στο εργαστήριο μας ήταν 0.10±0.12 και 0.08±0.19mm, αντίστοιχα.

2.3.3. *Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV)*

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) μέσα στο αρτηριακό δίκτυο σχετίζεται άμεσα με την σκληρία του δικτύου αυτού και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει (244). Μια απλή, μη επεμβατική και κυρίως αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών είναι η μέτρηση του καρωτιδο-κερκιδικού καθώς και του καρωτιδο-μηριαίου PWV με την βοήθεια της συσκευής Complior SP ,Artech Medíca1,Pantin,France (244). Το σύστημα Complior αποτελείται από δύο μηχανικούς αισθητήρες από πιεζοηλεκτρικό υλικό, που τοποθετούνται στην επιφάνεια του δέρματος πάνω από την καρωτίδα και την κερκιδική αρτηρία (για τη μελέτη της σκληρίας του αρτηριακού δένδρου εκτός της αορτής) ή την καρωτίδα και την μηριαία αρτηρία (για τη μελέτη της σκληρίας της αορτής). Με αυτή τη διάταξη λαμβάνονται καταγραφές σφυγμικών κυμάτων ταυτόχρονα από δύο θέσεις του αρτηριακού δικτύου για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ενώ τα αποτελέσματα συσχετίζονται με τα δεδομένα ηλεκτροκαρδιογραφήματος (274). Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από τον χειριστή) προς τον απαιτούμενο χρόνο. Ο CV% για δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ήταν 2.4%.

2.3.4. *Ανάλυση του κύματος πιέσεως (PWA)*

Η μέθοδος της τονομετρίας στην κερκιδική αρτηρία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό και ανάλυση του σφυγμικού κύματος της αορτής (Sphygmocor System - Atcor Medical, Sydney, Australia) ως εξής: αρχικά λαμβάνονται κυματομορφές πιέσεως από την περιφέρεια στην κερκιδική αρτηρία με τη χρήση ενός τονομέτρου υψηλής ευκρίνειας (Millar,

Instruments). Με τη χρήση εφαρμοσμένων μαθηματικών τύπων υπολογίζεται η κυματομορφή στην αορτή. Η ανάλυση της υπολογισμένης κυματομορφής στην αορτή επιτρέπει τον υπολογισμό δεικτών που σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία και κυρίως την σκληρία στην αορτή καθώς και με την ένταση των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια (276). Το augmentation index (AI) ορίζεται ως ο λόγος της επαύξησης της συστολικής πιέσεως από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια προς την διαφορική πίεση της αορτής. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης αυτού του δείκτη με την καρδιακή συχνότητα στην ανάλυση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί ο διορθωμένος ως προς τη συχνότητα στις 75 σφύξεις/λεπτό augmentation index (Aix@75) (277), καθώς και οι τιμές κεντρικής (αορτικής) συστολικής και διαστολικής πίεσης. Η μέση τιμή ± SD για δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του δείκτη Aix ήταν -0.2±4.3.

2.3.5. <u>Μέτρηση της διατασιμότητας (distensibility).</u>

Με τη μέθοδο αυτή προσδιορίζονται μη επεμβατικά και με τη χρήση M-Mode υπερηχογραφίας οι ελαστικές ιδιότητες της κοινής καρωτίδας. Μετράται η εξωτερική διάμετρος (από ορογόνο σε ορογόνο χιτώνα) της αριστερής κοινής καρωτίδας 1cm κάτωθεν του καρωτιδικού διχασμού στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και υπολογίζεται ο δείκτης διατασιμότητας από τη σχετική μεταβολή της διαμέτρου στη φάση της διαστολής και της συστολής, συνεκτιμώντας και τη διαφορική πίεση.

2.3.6. <u>Laser Doppler</u>

Πρόκειται για μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την συνεχή και αναίμακτη εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας. Μια τυπική διάταξη συσκευής Laser Doppler αποτελείται από δύο οπτικές ίνες : μία οπτική ίνα η

οποία φέρνει το laser φως στον ιστό και μια η οποία συλλέγει το ανακλώμενο φως από τον ιστό. Το λαμβανόμενο σήμα στην οθόνη του Laser Doppler αντιπροσωπεύει την αιμάτωση της περιοχής του ιστού που δέχθηκε το laser κύμα. Το Laser λειτουργεί σε μήκος κύματος 780 nm, και η βαθμονόμηση του οργάνου ακολουθεί τις οδηγίες του κατασκευαστή. Αρχικά, το Laser «προθερμαίνεται» για 30 λεπτά. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση σε δωμάτιο με θερμοκρασία 18C. Το άκρο της συσκευής που φέρει την εκπεμπόμενη δέσμη Laser τοποθετείται στην ραχιαία επιφάνεια του μέσου δακτύλου, χωρίς να επιφέρει τοπικό άλγος ή θερμότητα. Ξεκινά η καταγραφή της ροής σε συνθήκες ηρεμίας για 10min για να προσδιορισθούν τα βασικά επίπεδα (baseline) και στη συνέχεια εκτελούμε ίσχαιμη περίδεση κεντρικότερα με τη διαδικασία που αναφέρθηκε για το FMD. Ακολούθως ελευθερώνουμε και καταγράφουμε την αντιδραστική αύξηση της ροής και υπολογίζουμε αυτοματοποιημένα μέσω κατάλληλου λογισμικού ειδικούς δείκτες μικροκυκλοφορίας (χρόνος για επίτευξη μέγιστης ροής Time to Max, χρόνος για αποκατάσταση της ροής στα βασικά επίπεδα Time to Recovery,κτλ).

3. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του προγράμματος SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Το κατάλληλο μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε μέσω μιας αρχικής προσωρινής ανάλυσης. Από το αρχικό μας δείγμα των 26 γυναικών με PCOS και 192 control, το PWV ήταν ο αγγειολογικός δείκτης που έδειξε να διαφοροποιείται σαφώς ανάμεσα στις δύο ομάδες (μέση απόλυτη διαφορά PWV ίση με 1.13m/s). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά υπολογίσαμε ότι τουλάχιστον 42 γυναίκες είναι απαραίτητο να συλλεχθούν σε κάθε ομάδα, ώστε να

εξασφαλιστεί στατιστική ισχύς της τάξης του 85% αναφορικά με την αξιολόγηση της προαναφερθείσας κλινικά σημαντικής διαφοράς στις τιμές του PWV. Η πιθανότητα σφάλματος τύπου I προκαθορίστηκε στο επίπεδο του 0.05 για όλους τους υπολογισμούς στατιστικής ισχύος. Οι υπολογισμοί στατιστικής ισχύος έγιναν με χρήση του προγράμματος GPower (version 3.0.10) (278).

Η μέση τιμή του IMT κάθε αρτηρίας (τόσο δεξιά όσο και αριστερά), το συνδυαστικό IMT, η παρουσία αθηρωματικών πλακών σε οποιοδήποτε από τα σημεία που μελετήθηκαν καθώς και η παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης θεωρήθηκαν ως πρωταρχικά αποτελέσματα, αντιπροσωπευτικά της δομικής υποκλινικής νόσου. Αντίστοιχα, οι τιμές των δεικτών PWV, Aix και FMD θεωρήθηκαν πρωταρχικά αποτελέσματα, αντιπροσωπευτικά λειτουργικής υποκλινικής νόσου. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως ποσοστά (%) ή απόλυτες τιμές (μέση τιμή ±SD). Οι μέσες τιμές των συνεχών μεταβλητών συγκρίθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες μέσω της ανάλυσης διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) και της ανάλυσης συνδιακύμανσης (analysis of covariance, ANCOVA). Έλεγχος για ενδεχόμενη επίδραση συγχυτικών παραγόντων πραγματοποιήθηκε μέσω της ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο ύψος του 0.05.

4. Αποτελέσματα

Η κατανομή των χαρακτηριστικών PCOS στον πληθυσμό της μελέτης ήταν ως εξής: διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ήταν παρούσες στο 6.6% των γυναικών, υπογονιμότητα στο 22.1%, ινσουλινοαντοχή στο 28.4% των γυναικών, κεντρική παχυσαρκία στο 38.9% και κλινική/βιοχημική υπερανδρογοναιμία στο 35.7% των ατόμων. Ύστερα από την εφαρμογή των κριτηρίων του υποθετικού PCOS φαινοτύπου, το 15.0% (43/286) των γυναικών χαρακτηρίστηκαν από την παρουσία

του PCOS.

Στους πίνακες 1 και 2 παρουσιάζεται η περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών καθώς και των δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας, τόσο σε γυναίκες με PCOS όσο και σε γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Αναφορικά με τους δείκτες αγγειακής δομής, το εύρος του ΙΜΤ παρουσίασε μια τάση προς στατιστική σημαντικότητα συγκρίνοντας ασθενείς με PCOS και γυναίκες υγιείς, για τα τμήματα της κοινής καρωτίδας καθώς και το συνδυαστικό ΙΜΤ των καρωτίδων. Οι συσχετίσεις αυτές απομακρύνθηκαν εντελώς από τη στατιστική σημαντικότητα, ύστερα από τον έλεγχο για την ηλικία και τη ΣΑΠ. Η παρουσία του PCOS δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την ανεύρεση αθηρωματικών πλακών σε καμία από τις περιοχές που αξιολογήθηκαν. Παράλληλα, η παρουσία της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα σε γυναίκες με τον υποθετικό φαινότυπο PCOS και γυναίκες control (PCOS έναντι υγιείς, 26.8% και 28.7%, αντίστοιχα, p-value=0.807, ανάλυση X^2).

Αναφορικά με τους δείκτες αγγειακής λειτουργίας, μόνο ο δείκτης PWV συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία PCOS, ακόμα και ύστερα από έλεγχο για την ηλικία, τη ΣΑΠ, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης καθώς και για τη χορήγηση αντιυπερτασικής και αντιοστεοπορωτικής αγωγής (P-value=0.017). Τα αποτελέσματα αυτά δεν προσαρμόστηκαν για τις τιμές της περιφέρειας μέσης, καθώς η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί κριτήριο που συμπεριλαμβάνεται ανάμεσα στα χαρακτηριστικά του υποθετικού PCOS φαινοτύπου.

Παράλληλα, ορίζοντας τη διάμεση τιμή του δείκτη PWV (διάμεσος=9.0m/s) ως όριο αποκοπής, συγκρίναμε τα βιοχημικά-ορμονολογικά καθώς και τις τιμές των παραμέτρων αγγειακής δομής και λειτουργίας ανάμεσα σε άτομα με υψηλό έναντι άτομα με χαμηλά επίπεδα PWV. Οι γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα

υψηλού PWV παρουσίασαν υψηλότερες τιμές κεντρικής αρτηριακής πίεσης (κεντρική ΣΑΠ:131.9±28.4mmHg έναντι 113.8±15.4mmHg, P-value=0.023; κεντρική ΔΑΠ: 83.9±9.9mmHg vs. 75.3±8.2mmHg, P-value=0.009) καθώς και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (122.5±49.9mg/dL έναντι. 91.7±35.9 mg/dl, P-value=0.031), σε σύγκριση με γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα χαμηλού PWV. Επιπρόσθετα, σημαντικά χαμηλότερες τιμές FSH και LH παρατηρήθηκαν στην ομάδα υψηλού PWV (FSH: 48.5±14.1mIU/mL έναντι 64.6±18.9 mIU/ml, P-value=0.004; LH: 26.5±11.6mIU/mL έναντι 35.7±12.3 mIU/ml, P-value=0.023).

Η συσχέτιση ανάμεσα στα ξεχωριστά PCOS χαρακτηριστικά και τους βασικότερους δείκτες αγγειακής δομής και λειτουργίας παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Επιπρόσθετα, αναφορικά με τους δείκτες αγγειακή δομής, το IMT της κοινής καρωτίδας συσχετίστηκε σημαντικά με την κεντρική παχυσαρκία (r=0.133, p-value=0.030) καθώς και με την υπερανδρογοναιμία (r=0.143, p-value=0.020). Ταυτόχρονα, το IMT του καρωτιδικού βολβού συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας (r=0.144, p-value=0.018). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στους δείκτες αγγειακής δομής και τα χαρακτηριστικά γυναικών με PCOS.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η σχέση ανάμεσα στις μέσες τιμές δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας και την παρουσία ενός ή περισσοτέρων ανεξάρτητων χαρακτηριστικών PCOS. Οι μέσες τιμές του πάχους της κοινής καρωτίδας και του συνδυαστικού πάχους του καρωτιδικού τοιχώματος αυξάνεται γραμμικά με την προσθήκη κάθε επιπρόσθετου PCOS χαρακτηριστικού (p-value=0.014 και p-value=0.022, αντίστοιχα). Παράλληλα, οι τιμές των δεικτών FMD και PWV παρουσιάζουν γραμμική μεταβολή με την προσθήκη κάθε επιπρόσθετου χαρακτηριστικού PCOS (p-value=0.029 και p-value<0.001, αντίστοιχα). Ωστόσο,

μόνο η σχέση ανάμεσα στις τιμές του PWV και την παρουσία των χαρακτηριστικών PCOS παρέμεινε στατιστικά σημαντική ύστερα από τον έλεγχο για την ηλικία, το ΔΜΣ, το κάπνισμα καθώς και τα επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης (p-value=0.028, ANCOVA). Τέλος, οι τιμές της κεντρικής αρτηριακής πίεσης σχετίζονται γραμμικά με την προσθήκη κάθε επιπρόσθετου χαρακτηριστικού PCOS (p-value<0.001, και στις δύο περιπτώσεις). Τέλος, η παρουσία δύο χαρακτηριστικών PCOS σχετίστηκε σημαντικά με 4.214 φορές (95% CI: 1.104 έως 16.086) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικών πλακών στις μηριαίες αρτηρίες, καθώς και 3.152 φορές (95% CI: 1.310 έως 7.586) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πλακών σε οποιαδήποτε αρτηρία, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς χαρακτηριστικό PCOS. Οι τιμές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ανάλογα με την παρουσία των σπουδαιότερων PCOS χαρακτηριστικών απεικονίζεται στο Σχήμα 1.

Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα βηματικής (stepwise) γραμμικής παλινδρόμησης για την αναζήτηση των χαρακτηριστικών εκείνων του PCOS που καθορίζουν τα επίπεδα των δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας. Στη βάση αυτή, ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες των τιμών του δείκτη PWV αποτελούν η ινσουλινοαντοχή (b-coefficient = 0.205, P-value=0.001) καθώς και η υπερανδρογοναιμία (b-coefficient = 0.205, P-value=0.004). Η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για τις τιμές του CB-IMT καθώς και του συνδυαστικού IMT (b-coefficient = 0.148 και 0.161, P-value = 0.021 και 0.012, αντίστοιχα). Τέλος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για τις τιμές του Aix ήταν η παρουσία διαταραχών της εμμήνου ρύσεως (b-coefficient= -0.170, P-value=0.010), ενώ το ιστορικό αποβολών ήταν ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για τις τιμές του FMD (b-coefficient= -0.140, P-value=0.045).

Ο πίνακας 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης απλής γραμμικής

παλινδρόμησης, που περιλάμβανε τους δείκτες αγγειακής δομής και λειτουργίας ως εξαρτημένες μεταβλητές και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και την παρουσία του PCOS φαινοτύπου ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής, οι τιμές του PWV προβλέπονται σημαντικά από την παρουσία του PCOS φαινοτύπου, την ηλικία καθώς και τις τιμές ΣΑΠ, με στατιστική ισχύ 99.9% (πιθανότητα σφάλματος τύπου α = 0.05). Εναλλακτικά, στην ίδια ανάλυση προστέθηκαν τιμές κεντρικής αρτηριακής πίεσης, αντικαθιστώντας τις τιμές της περιφερικής αρτηριακής πίεσης, δεν προκάλεσε μεταβολή στην επίδραση του PCOS φαινοτύπου ως προς τις τιμές του δείκτη PWV. Η παρουσία του PCOS φαινοτύπου δεν επηρέασε σημαντικά κανέναν από τους υπόλοιπους δείκτες αγγειακής δομής και λειτουργίας, δηλαδή FMD, Aix ή IMT, εκτιμώντας την επίδραση τόσο της κεντρικής όσο και της περιφερικής αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, η λογιστική παλινδρόμηση δεν κατέδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον φαινότυπο PCOS και την παρουσία αθηρωματικών πλακών. Τέλος, η παρουσία του φαινοτύπου PCOS συσχετίστηκε θετικά με τιμές ΣΑΠ, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, η συνεκτίμηση του ΔΜΣ οδήγησε σε απώλεια της στατιστικής σημαντικότητας. Στο δείγμα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών, ο ΔΜΣ αποτέλεσε το μόνο σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα υπέρτασης (ExpB=4.084, P-value=0.004).

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και επίπεδα των φυλετικών ορμονών

Μεταβλητές *Μέση τιμή±SD ή Συχνότητα (%)*	*PCOS*	*Controls*	*ANOVA or X^2* *P-value*
Βιοχημικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία (έτη)	55.6±7.8	55.3±5.5	0.785
Ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη)	7.26±5.98	6.60±5.61	0.485
Βάρος (kg)	**79.7±11.1**	**65.8±10.6**	**<0.001**
Ύψος (m)	1.59±0.07	1.59±0.06	0.986
ΔΜΣ (kg/m^2)	**31.2±4.2**	**25.7±3.8**	**<0.001**
Περιφέρεια μέσης (cm)	**96.4±9.2**	**83.2±9.8**	**<0.001**
WHR	**0.88±0.06**	**0.83±0.07**	**<0.001**
ΣΑΠ (mmHg)	**127.0±20.5**	**118.3±15.3**	**0.001**
ΔΑΠ (mmHg)	**78.7±11.8**	**74.4±10.2**	**0.014**
Κεντρική ΣΑΠ (mmHg)	**122.1±23.7**	**110.6±16.8**	**0.001**
Κεντρική ΔΑΠ (mmHg)	**79.4±9.9**	**74.4±10.7**	**0.013**
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	**98.7±9.5**	**90.8±8.0**	**<0.001**
HOMA-IR	**2.65±1.08**	**1.36±0.73**	**<0.001**
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	223.5±34.0	227.9±38.0	0.492
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	**105.7±45.0**	**86.2±39.5**	**0.004**
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	**55.2±10.1**	**63.9±15.2**	**<0.001**
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	145.3±30.9	139.9±36.7	0.380
Ινσουλίνη (μU/ml)	**10.9±4.4**	**5.9±2.9**	**<0.001**
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Κάπνισμα	21.4%	29.9%	0.264
Καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ	6.9%	5.0%	0.568
Αντιυπερτασική αγωγή	18.6%	4.1%	<0.001
SERMS	7.0%	6.2%	0.841
Άσκηση ≥ 1 – 4 ώρες / εβδομάδα	59.5%	61.2%	0.841
Επίπεδα ορμονών			
FSH (mIU/ml)	**56.4±18.1**	**78.3±26.3**	**<0.001**
LH (mIU/ml)	**30.9±12.7**	**36.7±15.9**	**0.030**
E2 (pg/ml)	16.9±8.9	15.2±8.9	0.277
Προλακτίνη (mg/ml)	8.51±3.50	8.74±3.59	0.713
Τεστοστερόνη (ng/ml)	**0.54±0.28**	**0.44±0.21**	**0.008**
SHBG (nmol/lt)	**43.9±18.9**	**72.4±25.2**	**<0.001**
Θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (μg/dl)	126.4±74.9	111.5±65.2	0.207
Δ4-Ανδροστενδιόνη (ng/dl)	129.0±91.4	143.5±86.9	0.375
Δείκτης ελεύθερων οιστρογόνων	**0.19±0.19**	**0.09±0.07**	**<0.001**
Δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων	**4.27±2.14**	**2.34±1.49**	**<0.001**

ΔΜΣ = δείκτης μάζας σώματος; WHR = waist-to-hip ratio (λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου); ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση; ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; SERMS = εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptors modulators); FSH = θυλακιοτρόπος ορμόνη; LH = ωχρινοποιητική ορμόνη; E2 = οιστραδιόλη; SHBG = σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες (sex hormone-binding globulin)

Πίνακας 2. Περιγραφικά δεδομένα των δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας

Μέση τιμή±SD ή Συχνότητα (%)	*PCOS*	*Controls*	*ANOVA or X^2 P-value*
Flow mediated dilation (%)	4.59±2.22	5.36±2.88	0.145
Αρτηριακή σκληρία			
Pulse wave velocity (m/s)	**9.46±1.74**	**8.60±1.51**	**0.001**
Augmentation index (%)	29.8±8.5	31.2±8.7	0.353
ΙΜΤ (mm)			
Κοινή καρωτίδα	0.73±0.14	0.69±0.13	0.100
Καρωτιδικός βολβός	0.89±0.19	0.86±0.19	0.312
Έσω καρωτίδα	0.67±0.16	0.66±0.17	0.747
Συνδυαστικό	0.77±0.13	0.74±0.11	0.123
Παρουσία αθηρωματικών πλακών			
Κοινή καρωτίδα	0%	0.4%	0.674
Καρωτιδικός βολβός	14.6%	14.7%	0.997
Έσω καρωτίδα	4.9%	3.9%	0.764
Υποκλινική αθηροσκλήρυνση	19.5%	22.4%	0.679
Συνδυαστικό ΙΜΤ > 0.9mm	19.5%	11.1%	0.027

ΙΜΤ = πάχος έσω μέσου χιτώνα

- Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση ορίστηκε ως η παρουσία ΙΜΤ >0.9mm και/ή αθηρωματικής πλάκας σε οποιαδήποτε από τις περιοχές που εξετάστηκαν.

.**Πίνακας 3.** Συσχέτιση ανάμεσα στα ανεξάρτητα χαρακτηριστικά PCOS και τα επίπεδα των δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας.

PCOS χαρακτηριστικά	**Συνδυαστικό-IMT (mm)**		**FMD (%)**	
	r	***p-value***	***r***	***p-value***
Κεντρική παχυσαρκία	**0.134**	**0.029**	-0.048	0.471
Ινσουλινοαντοχή	0.077	0.221	-0.061	0.369
Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	0.016	0.795	-0.076	0.249
Ιστορικό αποβολών	0.015	0.809	-0.114	0.085
Κλινική/βιοχημική υπερανδρογοναιμία	0.037	0.545	-0.036	0.589
PCOS χαρακτηριστικά	**PWV (m/s)**		**Aix (%)**	
	r	***p-value***	***r***	***p-value***
Κεντρική παχυσαρκία	0.079	0.203	-0.076	0.227
Ινσουλινοαντοχή	**0.233**	**<0.001**	-0.010	0.876
Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	-0.030	0.628	**-0.158**	**0.011**
Ιστορικό αποβολών	0.055	0.375	-0.056	0.375
Κλινική/βιοχημική υπερανδρογοναιμία	**0.222**	**<0.001**	-0.068	0.282

Συνδυαστικό-IMT = συνδυαστικό πάχος έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων; FMD = flow mediated dilation; PWV = pulse wave velocity; AIx. = δείκτης augmentation index εξομοιωμένος για τον καρδιακό ρυθμό

Στατιστική σημαντικότητα: *P-value* < 0.05, συντελεστής συσχέτισης Spearman

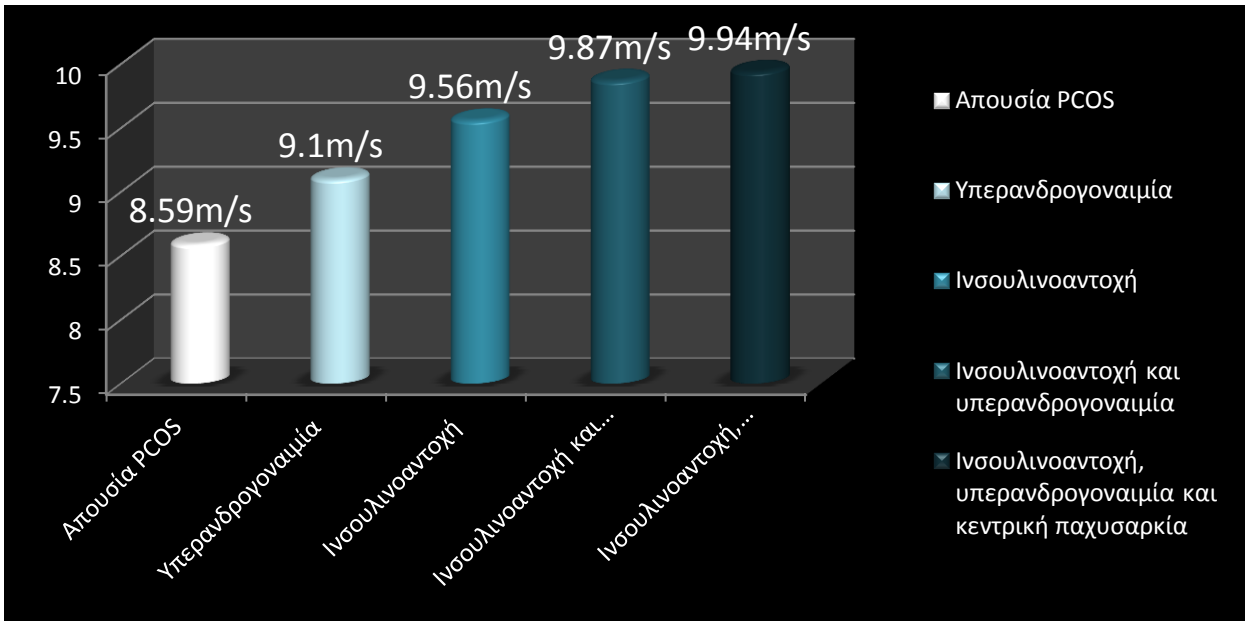
Πίνακας 4. Μέσες τιμές των υποκλινικών δεικτών αγγειακής δομής και λειτουργίας, ανάλογα με την παρουσία χαρακτηριστικών PCOS.

Δείκτες αγγειακής δομής και λειτουργίας	*Χαρακτηριστικά PCOS*				ANOVA p-value (for linear trend)
	Όχι	1 χαρακτηριστικό	2 χαρακτηριστικά	≥3 χαρακτηριστικά	
CCA – IMT (mm)	**0.67±0.12**	**0.68±0.11**	**0.71±0.15**	**0.73±0.14**	**0.014***
CB-IMT (mm)	0.83±0.19	0.86±0.20	0.87±0.19	0.89±0.20	0.083
ICA-IMT (mm)	0.65±0.16	0.67±0.16	0.67±0.19	0.67±0.16	0.602
Combined-IMT (mm)	**0.72±0.11**	**0.74±0.11**	**0.75±0.12**	**0.77±0.13**	**0.022***
FA –IMT (mm)	0.64±0.16	0.64±0.24	0.62±0.23	0.67±0.21	0.754
FMD (%)	**5.80±2.88**	**5.17±2.85**	**5.10±2.62**	**4.48±1.92**	**0.029***
PWV (m/s)	**8.43±1.56**	**8.41±1.41**	**8.80±1.47**	**9.53±1.76**	**<0.001***
Aix (%)	31.7±8.5	30.9±9.1	31.4±8.4	30.5±8.2	0.616
Κεντρική ΣΑΠ (mmHg)	**108.2±16.7**	**105.9±14.7**	**115.2±16.6**	**123.2±23.9**	**<0.001***
Κεντρική ΔΑΠ (mmHg)	**72.4±11.3**	**72.1±9.4**	**77.0±9.2**	**79.9±9.6**	**<0.001***

CCA=κοινή καρωτίδα; CB=καρωτιδικός βολβός; ICA=έσω καρωτίδα; Combined=συνδυαστικό; FA=μηριαία αρτηρία; FMD=flow mediated dilation; PWV=pulse wave velocity; Aix=augmentation index; ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση; ΔΑΠ=διαστολική αρτηριακή πίεση

*Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τοποθετήθηκε στο p-value=0.05.

Σχήμα 1. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος ανάλογα με την παρουσία συγκεκριμένων PCOS χαρακτηριστικών



Πίνακας 5. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που περιλαμβάνει δείκτες αγγειακής λειτουργίας ως εξαρτημένες μεταβλητές και την παρουσία του φαινοτύπου PCOS καθώς και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

	Συντελεστής R^2	b-coefficient	p-value
Εξαρτημένη μεταβλητή: PWV	0.146		
PCOS		**0.164**	**0.008**
Ηλικία (έτη)		**0.229**	**<0.001**
ΣΑΠ (mmHg)		**0.245**	**<0.001**
ΔΜΣ (kg/m^2)		0.082	0.229
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		0.027	0.660
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)		-0.003	0.960
Κάπνισμα		-0.076	0.204
Αντιυπερτασική θεραπεία		-0.015	0.812
SERMS		0.016	0.786
Εξαρτημένη μεταβλητή: Aix	0.051		
PCOS		-0.0284	0.659
Ηλικία (έτη)		**0.137**	**0.033**
ΣΑΠ (mmHg)		0.043	0.500
ΔΜΣ (kg/m^2)		0.027	0.674
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		-0.024	0.705
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)		0.080	0.212
Κάπνισμα		**0.209**	**0.001**
Αντιυπερτασική θεραπεία		0.062	0.329
SERMS		0.032	0.506
Εξαρτημένη μεταβλητή: ΣΑΠ	0.104		
PCOS		0.094	0.169
Ηλικία (έτη)		-0.044	0.475
ΔΜΣ (kg/m^2)		**0.181**	**0.003**
PWV (m/s)		**0.246**	**<0.001**
Αντιυπερτασική θεραπεία		0.110	0.065
SERMS		-0.014	0.812
Κάπνισμα		-0.038	0.532
Εξαρτημένη μεταβλητή: κεντρική ΣΑΠ	0.230		
PCOS		0.052	0.455
Ηλικία (έτη)		-0.008	0.893
ΔΜΣ (kg/m^2)		**0.222**	**<0.001**
PWV (m/s)		**0.354**	**<0.001**
Αντιυπερτασική θεραπεία		**0.159**	**0.009**
SERMS		-0.026	0.617
Κάπνισμα		-0.076	0.209
Εξαρτημένη μεταβλητή : ΔΑΠ	0.068		
PCOS		0.028	0.698
Ηλικία (έτη)		-0.020	0.752
ΔΜΣ (kg/m^2)		**0.147**	**0.018**
PWV (m/s)		**0.153**	**0.014**
Κάπνισμα		-0.060	0.331
Αντιυπερτασική θεραπεία		**0.137**	**0.025**
SERMS		-0.089	0.143
Εξαρτημένη μεταβλητή: κεντρική ΔΑΠ	0.185		
PCOS		0.011	0.873
Ηλικία (έτη)		-0.009	0.893
ΔΜΣ (kg/m^2)		**0.283**	**<0.001**
PWV (m/s)		**0.284**	**<0.001**
Αντιυπερτασική θεραπεία		0.098	0.115
SERMS		-0.020	0.748

ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ=διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV=pulse wave velocity, ΔΜΣ=δείκτης μάζας σώματος; SERMS = εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptors modulators)

5. Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν την παρουσία υψηλής αρτηριακής πίεσης και αυξημένης αρτηριακής σκληρίας σε μη διαβητικές εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με το φαινότυπο PCOS σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς. Η παρουσία του PCOS φαινοτύπου συσχετίστηκε επίσης με ένα δυσμενές καρδιομεταβολικό προφίλ, εύρημα συμβατό με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Αντίθετα η αρτηριακή σκληρία, αλλά όχι οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ανάμεσα στα χαρακτηριστικά του PCOS, η ινσουλινοαντοχή και η υπερανδρογοναιμία ήταν οι πιο σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες της αρτηριακής σκλήρυνσης.

5.1. Αρτηριακή σκληρία και PCOS

Η αρτηριακή σκληρία είναι ένας ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας της έκτασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας (261). Στοιχεία αυξημένης αρτηριακής σκληρίας έχουν περιγραφεί σε μελέτες που αξιολογούν νέες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS. Οι γυναίκες αυτές παρουσίασαν υψηλές τιμές PWV σε σύγκριση με γυναίκες υγιείς, εξομοιωμένες για την ηλικία και το ΔΜΣ, ανεξάρτητα από την παρουσία κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως υπέρταση και παχυσαρκία (86, 88, 89, 265-267). Από την άλλη πλευρά, μια ομάδα παρόμοιων μελετών δεν υποστήριξαν αυτά τα ευρήματα (79, 85, 93). Αυτή η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων, αναφορικά με τις μετρήσεις τόσο κεντρικής όσο και περιφερικής αρτηριακή σκληρίας, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ετερογένεια των διαγνωστικών κριτηρίων που εφαρμόστηκαν (1, 37), το μικρό μέγεθος δείγματος καθώς και το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων (85, 86, 88, 89, 92, 93, 265-268).

Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες που αξιολογούν την αρτηριακή σκληρία, δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση μιας συγκεντρωτικής εκτίμησης μέσω μιας μετα-ανάλυσης, στο σύνολο των μελετών αυτών. Στοχεύοντας στη συστηματική ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, πραγματοποιήθηκε μια εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτηση στη βάση δεδομένων «pubmed», χρησιμοποιώντας τους όρους: «σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών», «αρτηριακή σκληρία», «δείκτης PWV». Τα βασικά κριτήρια επιλογής μελετών ήταν ως εξής: 1) δεδομένα άρθρου που δημοσιεύτηκε ύστερα από κρίση (peer-review), 2) μελέτες ασθενών-μαρτύρων, που περιλαμβάνουν μια ομάδα γυναικών με PCOS τα χαρακτηριστικά της οποίας συγκρίθηκαν με μια ομάδα γυναικών χωρίς PCOS (υγιείς) 3) παραθέτουν δεδομένα ύστερα από εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας, με δείκτη PWV (αποτέλεσμα μονοπαραγοντικής ανάλυσης ή αποτέλεσμα διορθωμένο για συγχυτικούς παράγοντες), 4) δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα.

Από ένα σύνολο 11 μελετών που ανιχνεύθηκαν κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση, 7 μελέτες πληρούν τα κριτήρια που αναφέραμε παραπάνω. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των μελετών αυτών αναλύονται στον Πίνακα 6, από όπου αναδεικνύονται κάποιες ομοιότητες. Όλες οι μελέτες εκτός από την Armeni et al. (279), αξιολόγησαν προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη $2^{η}$ – $3^{η}$ δεκαετία της ζωής τους. Παρατηρείται μεγάλη ποικιλία στη διαγνωστικά κριτήρια του PCOS (NIH, Rotterdam, AE-PCOS, υποθετικός φαινότυπος). Ως δείκτης αρτηριακής σκληρίας χρησιμοποιήθηκε τόσο ο καρωτιδο-μηριαίος (carotid-femoral) δείκτης, ενώ δύο μελέτες (88, 89) αξιολόγησαν τον σφυροβραχιόνιο δείκτη (brachial-ankle). Τέλος, ποικιλία παρατηρείται ως προς το ΔΜΣ, με λίγες μελέτες να αξιολογούν γυναίκες αδύνατες και/ή υπέρβαρες (85, 89, 93) ενώ άλλες μελέτες αξιολόγησαν γυναίκες υπέρβαρες και/ή παχύσαρκες (79, 88, 279, 280).

Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των μελετών που αξιολόγησαν συγκριτικά την αρτηριακή σκληρία σε γυναίκες με PCOS καθώς και γυναίκες υγιείς (control).

Συγγραφέας	Πληθυσμός	n	Έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες	Διάγνωση PCOS	Ηλικία±SD (έτη)	ΔΜΣ±SD (kg/m2)	Πρωτόκολλο αρτηριακής σκληρίας	PWV±SD (m/s)	p-value
Armeni 2013	Πανεπιστημιακή κλινική Εμμηνόπαυσης	43 PCOS	Ηλικία, ΣΑΠ, ΤΓ, HDL-χοληστ., ΑΟ και ΑΥ αγωγή	Υποθετικός φαινότυπος	55.6±7.8	31.2±4.2	cfPWV	9.46±1.74	0.017
		243 control			55.3±5.5	25.7±3.8		8.60±1.51	
Cussons 2009	Ενδοκρινολογικές κλινικές	19 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ	Rotterdam, NIH	30.4±5.54	24.1±2.9	cfPWV	5.81±1.12	NS
		19 control			34.44±7.80	22.9±3.2		6.00±0.98	
Ketel 2010 αδύνατες	Πανεπιστημιακή Ενδοκρινολογική Κλινική	22 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ	Rotterdam	22.0±2.2	28.6±4.5	cfPWV	6.31±1.32	NS
		17 control			22.2±1.7	27.7±5.3		6.27±1.62	
Ketel 2010 παχύσαρκες		18 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ		30.3±4.2	36.2±5.9		6.82±2.96	NS
		13 control			28.6±5.3	40.5±7.0		6.04±1.36	
Kelly 2002	Πανεπιστημιακή Ενδοκρινολογική Κλινική	19 PCOS	ΔΜΣ	Υπερανδρογοναιμία + ωοθηκική δυσλειτουργία	26±5.8	33.2±6.98	baPWV+ cfPWV	ba: 9.1(8.3, 11.2) cf: 8.27 (7.5, 9)	ba: 0.030 cf: NS
		12 control			34±5.4	32.7±7.62	baPWV+ cfPWV	ba: 8.27(7.5, 9) cf: 7.8 (4.9, 10,7)	
Moran 2011	Κοινότητα	54 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ	NIH, Rotterdam	NIH:32.0±1.1 Μη-NIH: 33.4±1.2	NIH: 36.1±1.6 Μη-NIH: 32.5±1.1	cfPWV	NIH: 6.8±0.2 Μη-NIH: 6.6±0.2	NS
		27 control			36.4±1.7	28.7±0.8		6.7±0.2	
Sasaki 2011	Πανεπιστημιακή Κλινική	54 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ	Rotterdam	30.2±3.9	24.3±5.7	baPWV	11.6±13.8	<0.02
		24 control			31.5±4.4	22.2±3.4		10.8±0.9	
Meyer 2005	Κοινότητα	100 PCOS	Ηλικία, ΔΜΣ	Υπερανδρογοναιμία + Ωοθηκική δυσλειτουργία	32.7±1.8	37.3±2.43	cfPWV	7.40±0.1	<0.05
		20 control			33.2±2.3	36.7±1.28		6.63±0.2	

ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση; ΤΓ=τριγλυκερίδια; HDL-χοληστ.=χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας; ΑΟ=αντιοστεοπορωτική αγωγή; ΑΥ=αντιυπερτασική

Στο σημείο αυτό, σκόπιμο κρίνεται να ανασκοπήσουμε τις μελέτες που παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς τη μεθοδολογία εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας, οπότε δεν ήταν δυνατό να γίνει άμεση σύγκριση τους με τις προηγούμενες μελέτες. Δύο από τις μελέτες αξιολόγησαν την αρτηριακή σκληρία, μέσω μετρήσεων του δείκτης σκληρίας β (stiffness index β) (91, 266). Ο Soares et al (91) σύγκρινε την παρουσία δεικτών πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε 40 νέες, μη-παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και 50 υγιείς γυναίκες, εξομοιωμένες για την ηλικία και το ΔΜΣ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης (91), ο δείκτης σκληρίας της καρωτιδικής αρτηρίας β ήταν υψηλότερος σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες control (3.73±0.96 έναντι 3.36±0.96, p-value=0.04). Λίγα χρόνια νωρίτερα, οι Lakhani et al (266) αξιολόγησαν την αρτηριακή σκληρία σε 20 ασυμπτωματικές γυναίκες με PCOS, 20 συμπτωματικές γυναίκες με PCOS και 20 εθελοντές υγιείς, ηλικίας 18-30 ετών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής (266), γυναίκες με PCOS παρουσίασαν υψηλότερο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, τόσο στην κοινή όσο και στην έσω καρωτίδα, σε σύγκριση με τις γυναίκες control. Διαφορετικός δείκτης αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας (Aix) χρησιμοποιήθηκε σε μια πιο πρόσφατη μελέτη (90), που περιλάμβανε συγκριτική αξιολόγηση 14 γυναικών με PCOS και 12 γυναικών control, εξομοιωμένες για την ηλικία και το ΔΜΣ (σε όλες <30kg/m^2). Αναλυτικότερα, τα άτομα με PCOS παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Aix σε σύγκριση με γυναίκες control (18.4±1.9% έναντι 4.9±2.0%), μια διαφορά που παρέμενε σημαντική ακόμα και ύστερα από έλεγχο για την ηλικία, το ΔΜΣ και το κάπνισμα (p-value=0.003) στην πολυπαραγοντική ανάλυση (90). Οι Zueff et al (268), αξιολόγησαν τον δείκτη καρωτιδικής σκληρίας (carotid stiffness index), σε μια μελέτη που περιλάμβανε 90 παχύσαρκες γυναίκες, ηλικίας 18-40 ετών (45 PCOS και 45 control, εξομοιωμένες για την ηλικία). Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η παρουσία του συνδρόμου δεν σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές της αρτηριακής σκληρίας (268).

5.2. Εμμηνοπαυσιακό PCOS - αρτηριακή σκληρία

Ύστερα από μια εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, παρουσιάζουμε για πρώτη φορά την παρουσία αυξημένης αρτηριακής σκληρίας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία και τις τιμές ΣΑΠ, παραδοσιακούς προβλεπτικούς παράγοντες της αρτηριακής σκληρίας στο γενικό πληθυσμό (244). Το εύρημα αυτό συνηγορεί υπέρ μιας άμεσης επίδρασης των ξεχωριστών χαρακτηριστικών του PCOS στο αγγειακό τοίχωμα, προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και ενδεχομένως και αύξηση της ΣΑΠ καθώς και υπέρταση. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης και η υπέρταση δεν συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το PCOS. Η επαγόμενη μέσω των μεταβολών της αρτηριακής σκληρίας μεταβολές της αρτηριακής πίεσης καταδεικνύονται από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, σύμφωνα με τα οποία οι τιμές PWV είναι καθοριστικός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας της ΣΑΠ. Υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης έχει προσδιοριστεί σε νέες ασθενείς με PCOS, στις οποίες η υπερανδρογοναιμία, η παχυσαρκία και η ινσουλινοαντοχή προβλέπουν ανεξάρτητα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης; ωστόσο η επίδραση της αρτηριακής σκληρίας δεν έχει μελετηθεί (281). Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της ανάλυσής μας, η οποία καταδεικνύει ότι η ινσουλινοαντοχή και η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να αποτελούν τα σπουδαιότερα χαρακτηριστικά του PCOS, συσχετιζόμενα άμεσα με την αρτηριακή σκληρία στις γυναίκες αυτές. Καθώς η αρτηριακή πίεση δεν σχετίζεται ανεξάρτητα με την παρουσία του φαινοτύπου PCOS στην παρούσα μελέτη, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η υπέρταση

δεν αποτελεί το μηχανισμό που ρυθμίζει τη συσχέτιση του PCOS με την αρτηριακή σκληρία.

Οι γυναίκες με χαρακτηριστικά PCOS που παρουσίασαν τιμές PWV πάνω από τη διάμεση τιμή αυτής της υποομάδας, είχαν υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων και κεντρικής αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες αυτές παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γοναδοτροφινών (FSH και LH), εύρημα που πιθανόν να αντικατοπτρίζει καταστολή της εκκριτικής λειτουργίας της υπόφυσης ύστερα από την επίδραση των αυξημένων επιπέδων στεροειδών. Οι δείκτες παχυσαρκίας και ινσουλινοαντοχής ήταν επίσης αυξημένοι, χωρίς να αγγίζουν επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, καθώς η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με στατιστική ισχύ επαρκή για ανίχνευση διαφορών στην υποομάδα των γυναικών με PCOS.

5.3. Εμμηνοπαυσιακό PCOS - λοιποί δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι η παρουσία του PCOS δε σχετίζεται με την ενδοθηλιακή λειτουργία ή τα επίπεδα των δεικτών υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Καθώς η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί την αγγειακή δομή και λειτουργία σε ένα αμιγώς εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό μέσω ενός υποθετικού φαινοτύπου PCOS, συγκρίσεις με άλλες μελέτες που αξιολόγησαν κυρίως προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι επισφαλείς. Ωστόσο φαίνεται ότι οι μελέτες αυτές με τη σειρά τους παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, αναφορικά με την ενδοθηλιακή λειτουργία και το ΙΜΤ (27, 81, 84-87, 192, 265, 268, 282-285), ενώ χαρακτηρίζονται από παρόμοιους μεθοδολογικούς περιορισμούς, όπως οι μελέτες ανάλυσης της αγγειακής λειτουργίας που αναφέραμε νωρίτερα. Αναφορικά με την ενδοθηλιακή λειτουργία, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης 7 μελετών, η συνολική μέση τιμή του FMD ήταν 8.4%

(95% CI = 4.3 – 12.2) και 12.5% (95% CI = 8.4 – 16.6), για γυναίκες με PCOS και γυναίκες control, αντίστοιχα, αν και η σύνθεση αυτή χαρακτηρίστηκε από σημαντική ετερογένεια (87). Η μέση διαφορά εκτιμάται ως 4.1% (95% CI = 2.7, 5.5) ανάμεσα σε γυναίκες PCOS διαγνωσμένες με τα κριτήρια Rotterdam σε σύγκριση με γυναίκες control (p-value<0.001) (87). Σε ένα δείγμα γυναικών μέσης ηλικίας 43 ετών, άτομα με PCOS παρουσίασαν στοιχεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με γυναίκες control, που αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη επίπτωση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου στις γυναίκες με PCOS (286). Αντίστοιχα, αναφορικά με τη μέση τιμή του καρωτιδικού ΙΜΤ, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης 19 μελετών (1123 γυναίκες PCOS και 923 γυναίκες control) περιγράφουν μέση διαφορά του καρωτιδικού ΙΜΤ ανάμεσα σε γυναίκες PCOS και γυναίκες control, ως 0.072mm (95% CI = 0.040, 0.105; p-value<0.0001) για μελέτες υψηλής ποιότητας, 0.084mm (95% CI = 0.042, 0.126; p-value = 0.0001) για μελέτες καλής ποιότητας, 0.041mm (95% CI = -0.038, 0.120; p-value = 0.310) για μελέτες ικανής ποιότητας; 0.045mm (95% CI = -0.020, 0.111; p-value = 0.173) για μελέτες χαμηλής ποιότητας (84).

5.4. Εμμηνοπαυσιακό PCOS και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η πάροδος της ηλικίας σε συνδυασμό με την εμμηνόπαυση, ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι πιθανό να αμβλύνει την επίδραση του PCOS στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, ερμηνεύοντας τουλάχιστον μερικώς αυτή την ασυμφωνία ανάμεσα στα αποτελέσματα των μελετών.

Η εμμηνόπαυση αποτελεί μια περίοδο μετάβασης σε συνθήκες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η ανεπαρκής παραγωγή των ωοθηκικών ορμονών μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (287). Παράλληλα, η εμμηνόπαυση σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση

ινσουλινοαντοχής και κεντρικής παχυσαρκίας, σε συνδυασμό την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας, που χαρακτηρίζεται κυρίως από αύξηση της LDL-χοληστερόλης, καθώς και μιας ήπιας χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης (269). Όπως παρουσιάσαμε σε μια προηγούμενη μελέτη, νέες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν την ίδια επίπτωση υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε σύγκριση με τους άντρες, ύστερα από εξομοίωση για την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [31]. Η κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσος παρουσιάζεται στις γυναίκες κατά μέσο όρο 10 χρόνια αργότερα από τους άνδρες, παρατήρηση που οδήγησε στην ανάπτυξη της υπόθεσης αναφορικά με την προστατευτική δράση των οιστρογόνων έναντι των επιπλοκών της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας (287). Παράλληλα, η παραγωγή τεστοστερόνης από τις ωοθήκες ελαττώνεται προοδευτικά με την ηλικία, δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως, ενώ με εξαίρεση το προ-ανδρογόνο DHEAS αυξάνεται ήπια κατά τη διάρκεια της 7^{ης} δεκαετίας της ζωής (288). Κατά συνέπεια, η δομική και λειτουργική επιδείνωση του καρδιαγγειακού συστήματος, επαγόμενη από την μετεμμηνοπαυσιακή απώλεια των οιστρογόνων, περιπλέκει ακόμα περισσότερο την αξιολόγηση της αμιγούς επίδρασης του PCOS μετά την εμμηνόπαυση.

Τα επίπεδα των ανδρογόνων μετά την εμμηνόπαυση σχετίζονται περαιτέρω με την ανάπτυξη διαταραχών στη δομή και λειτουργία των αγγείων (272, 273, 287, 289). Όπως δείξαμε σε μια προηγούμενη μελέτη μας, τα επίπεδα της ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν οι σπουδαιότεροι προβλεπτικοί παράγοντες του ΙΜΤ της κοινής καρωτίδας, καθώς και των τιμών του δείκτη PWV ύστερα από έλεγχο για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (273). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης MESA σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Multi-ethnic study of atherosclerosis), που κατέδειξε ότι αυξημένες τιμές ΙΜΤ της κοινής καρωτίδας σχετίζονται με την παρουσία ενός περισσότερο ανδρογονικού προφίλ, σχέση που φαίνεται να ρυθμίζεται

μερικώς από το λιπιδαιμικό προφίλ (289). Υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση ινσουλινοαντοχής, μεταβολικού συνδρόμου και στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (290). Τελικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης, η πλειοψηφία των κλινικών μελετών υποστηρίζουν την παρουσία μιας επιβαρυντικής δράσης των ανδρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών (272).

Η εμμηνοπαυσιακή απώλεια της ευεργετικής δράσης των οιστρογόνων, καθιστά τον οργανισμό ευάλωτο στις επιδράσεις των ανδρογόνων (287). Από τη σκοπιά του καρδιαγγειακού συστήματος, η υπερανδρογοναιμία αλλά και η παχυσαρκία σχετίζονται με ένα περισσότερο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ (287, 291). Σε υγιείς γυναίκες, τα επίπεδα της ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, καθώς και τα επίπεδα της δευδροεπιανδροστερόνης και ανδροστενδιόνης, ελαττώνονται με την ηλικία (287). Κατά τη διάρκεια της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου, τα επίπεδα των ανδρογόνων παραμένουν σχετικά σταθερά, ωστόσο η ελάττωση των οιστρογόνων οδηγεί σε μείωση του λόγου οιστραδιόλης προς τεστοστερόνης (287). Η σταδιακή αύξηση του ανδρογονικού προφίλ είναι περισσότερο εκσεσημασμένη σε γυναίκες με αυξημένη περιφέρεια μέσης, ενώ μπορεί να ενοχοποιείται και για την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής, καθώς και ενός περισσότερο αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ με επακόλουθη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά την εμμηνόπαυση (287).

Οι τεστοστερόνη έχει συσχετιστεί με άμεση επίδραση στα κύτταρα του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ η προ-αθηρογόνος δράση της τεστοστερόνης υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα πειραματικών και in vitro μελετών (292). Υποδοχείς ανδρογόνων (ARs – androgen receptors) εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα των αγγείων, συμπεριλαμβάνοντας τόσο ενδοθηλιακά κύτταρα, όσο και μονοκύτταρα

και λεία μυϊκά κύτταρα, μυοκαρδιακές ίνες, μακροφάγα και αιμοπετάλια (293, 294). Ένας αυξημένος αριθμός μελετών έχει περιγράψει σημαντικά αυξημένη έκφραση ARs στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, τουλάχιστον αναφορικά με τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα του περιφερικού αίματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και τα λεία μυϊκά κύτταρα (293, 294). Αυτή η φυλετική διαφορά στο βαθμό έκφρασης ARs φαίνεται να αμβλύνεται και τελικά να εξαφανίζεται με την ηλικία, υποδεικνύοντας ότι η εμμηνόπαυση επάγει την έκφραση ARs (293). Επιπρόσθετα, τα ανδρογόνα επάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των μελετών (293). Παράλληλα, η έκθεση στα ανδρογόνα σχετίζεται με αυξημένη προσκόλληση των μονοκυττάρων στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, καθώς και οξείδωση των μορίων LDL-χοληστερόλης μέσω των μονοκύτταρων-μακροφάγων (295, 296). Ακόμα, οι ARs διαμεσολαβούν στην επαγόμενη από τα ανδρογόνα διέγερση των αγγειακών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1) που παρατηρείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα (294). Η τεστοστερόνη αναστέλλει την ενδοθηλιο-εξαρτημένη αγγειοδιαστολή σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια (297). Επιπρόσθετα, η τεστοστερόνη έχει συσχετιστεί με ελάττωση του λόγου ελαστίνης προς κολλαγόνο σε καλλιέργεια αορτικών λείων μυϊκών κυττάρων (298).

Από την άλλη πλευρά, τα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS καθώς και οι επιπλοκές του συνδρόμου μεταβάλλονται με την ηλικία (126). Στη βάση αυτή, τα κύρια χαρακτηριστικά του PCOS σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντοχή και οι μεταβολικές διαταραχές (126). Παρατηρείται προοδευτική μείωση της υπερπαραγωγής ανδρογόνων, παράλληλα με τη γήρανση

των ωοθηκών, ελάττωση στον αριθμό των ωοθυλακίων αλλά και στον όγκο των ωοθηκών (102, 126, 269). Ένας αυξημένος αριθμός μελετών έχει καταδείξει ότι η υπερανδρογοναιμία σε γυναίκες με PCOS είναι τόσο ωοθηκικής όσο και επινεφριδικής προέλευσης, ενώ οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS χαρακτηρίζονται από υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων σε σχέση με γυναίκες χωρίς το σύνδρομο (102). Αντίθετα, αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ινσουλινοαντοχής αλλά και μεταβολικών διαταραχών παρατηρείται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο για την εκδήλωση ΣΔ τύπου 2, και περιπλέκοντας ακόμα περισσότερο το τοπίο (102, 126). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η ινσουλινοαντοχή, η αυξημένη ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων σε συνδυασμό με μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που παρατηρείται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS, εμμένει και μετά τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως (102). Παράλληλα, μεγαλύτερη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας έχει παρατηρηθεί σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS (102). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, σε γυναίκες με PCOS παρατηρείται αύξηση της περιφέρειας μέσης, καθώς και των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, όταν πλησιάζουν στην ηλικία των 40-50 ετών, ενώ μερικές μόνο μελέτες έδειξαν αύξηση στις τιμές του ΔΜΣ (269). Αντίθετα τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας και η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου δεν φαίνεται να μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου σε γυναίκες με PCOS (269). Παράλληλα, οι νέες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν υπερινσουλιναιμία αλλά ηπιότερη ινσουλινοαντοχή ύστερα από δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης, σε σύγκριση με υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (299). Ωστόσο, οι γυναίκες με PCOS εκδηλώνουν ήδη από νεαρή ηλικία περισσότερα του ενός χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, και κατά συνέπεια χαρακτηρίζονται από μια μακροχρόνια έκθεση στη

βλαπτική επίδραση των παραγόντων αυτών, σε σύγκριση με τις υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (269).

5.5. Εμμηνοπαυσιακό PCOS – παθογένεια αρτηριακής σκληρίας

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το PCOS φαίνεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη της αρτηριακής σκληρίας, δεν έχει τεκμηριωθεί σαφώς μέχρι σήμερα. Αναφορικά με τη συμβολή των ανεξάρτητων χαρακτηριστικών του PCOS, η υπερανδρογοναιμία καθώς και η ινσουλινοαντοχή ήταν οι πιο σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες της αρτηριακής σκληρίας.

Η ωοθηκική και επινεφριδική υπερανδρογοναιμία φαίνεται να εμμένει μετά την εμμηνόπαυση σε γυναίκες με PCOS (102, 270, 300). Σχετίζεται στενά με τα επίπεδα ινσουλινοαντοχής, όπως καταδεικνύουν τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες χορήγηση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης αμβλύνει τόσο την υπερανδρογοναιμία, όσο και πολλές από τις μεταβολικές διαταραχές του PCOS (301). Η σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντοχή και το ανδρογονικό προφίλ επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα μετα-ανάλυσης, η οποία αν και χαρακτηρίστηκε από ήπια έως μέτρια ετερογένεια, περιγράφει ότι η χορήγηση μετφορμίνης επάγει μεταβολές στα επίπεδα SHGB (302). Η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας, όπως αυτό αναδεικνύεται από πειραματικά μοντέλα χοίρων, όπου η τεστοστερόνη ευνοεί την αγγειοσύσπαση και παρεμβαίνει στην διαδικασία της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής που ρυθμίζεται από την οιστραδιόλη (303). Όπως δείξαμε σε μια προηγούμενη μελέτη μας, υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων σχετίζονται με αύξηση της αρτηριακής σκληρίας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανεξάρτητα από την ηλικία, το BMI ή την αρτηριακή πίεση [21]. Σε μια πρόσφατη κλινική δοκιμή, ελάττωση στα επίπεδα των ανδρογόνων ύστερα από χορήγηση από του στόματος συνδυασμένων

αντισυλληπτικών δισκίων επέφερε μείωση στην αρτηριακή σκληρία μέσα σε μια χρονική περίοδο 12 μηνών σε γυναίκες με PCOS (304), γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την παρούσα υπόθεση.

Σε μια προσπάθεια να περιγράψουν την επίδραση των ανδρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα των γυναικών, οι Laughlin et al πρότειναν το 2010 μια θεωρία σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης παρουσιάζουν μια συσχέτιση τύπου παραβολής με τα κοίλα προς τα πάνω (τύπου U) με την εκδήλωση στεφανιαίων συμβαμάτων (305). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, ο ηλικιοεξαρτώμενος κίνδυνος που αντιστοιχεί στο χαμηλότερο και υψηλότερο πεμπτημόριο της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης σε σύγκριση με το τρίτο ήταν 1.79 (95% CI, 1.03 – 3.16) και 1.96 (95% CI 1.13-3.41), αντίστοιχα (305). Σύμφωνα με τους Laughlin et al, ένα ιδανικό εύρος τεστοστερόνης απαιτείται για την εξασφάλιση της ομαλής λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος στις υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προσδιορίζοντας ότι αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίων συμβαμάτων σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα ολικής και υψηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης (305).

Η ινσουλινοαντοχή φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με την αρτηριακή σκληρία σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (306, 307). Ειδικά για τις γυναίκες με PCOS, χορήγηση αγωγής έναντι της ινσουλινοαντοχής με ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (πχ. Θειαζολιδινεδιόνες) φαίνεται να βελτιώνει την αγγειακή διατασιμότητα (308). Παράλληλα, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή παρατήρησε σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από μεταβολές στις τιμές του FMD, ύστερα από τη χορήγηση μετφορμίνης ή ροσιγλιταζόνης, σε ένα σύνολο 26 νέων ασθενών με PCOS (309). Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι η έκταση των μεταβολικών αλλαγών σχετίζεται ποσοτικά με την ανάπτυξη αρτηριακής

σκληρίας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών που αξιολόγησαν άτομα χωρίς προβλήματα υγείας (307). Η χρόνια υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία επάγουν τοπικά την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS, rennin-angiotensin-aldosterone system) καθώς και την έκφραση του τύπου I υποδοχέα της αγγειοτασίνης, στους αγγειακούς ιστούς, ευνοώντας έτσι την υπερτροφία του αγγειακού τοιχώματος καθώς και την ίνωση (307). Παράλληλα, η υπερινσουλιναιμία έχει συσχετιστεί με σημαντική μιτογόνο δράση, ενώ οι διαταραχές στην ανοχή της γλυκόζης φαίνεται να επάγουν τη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών (AGEs, advanced glycation end products) οι οποίες αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα με το κολλαγόνο, και κατά συνέπεια μεταβάλουν τις μηχανικές ιδιότητες του ενδιάμεσου ιστού του αγγειακού τοιχώματος (307). Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ανάμεσα στην υπερινσουλιναιμία και τα κυκλοφορούντα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου (NP, natriuretic peptide), το οποίο εκκρίνεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και διαμεσολαβεί στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της ομοιόστασης των σωματικών υγρών, καθώς και σε μεταβολικές λειτουργίες στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η λιπολυτική δραστηριότητα (310). Η υπερινσουλιναιμία ελαττώνει τα επίπεδα του NP, καθώς διεγείρει την έκφραση των υποδοχέων «κάθαρσης» του (τύπου C), και κατά συνέπεια αποτελεί ένα σημαντικό διαμεσολαβητή ανάμεσα στην παχυσαρκία, την ινσουλινοαντοχή και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (310). Ωστόσο περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να επαληθεύσουν την αξία αυτών των ευρημάτων σε ασθενείς με PCOS (310).

Εκτός από την ανεξάρτητη επίδραση τον χαρακτηριστικών μεταβολικών διαταραχών του PCOS, η διέγερση φλεγμονώδους αντίδρασης οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κακής ποιότητας κολλαγόνου καθώς και ελάττωση της φυσιολογικής ελαστίνης, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας (307). Στην

περίπτωση του PCOS, η ινσουλινοαντοχή σε συνδυασμό με την υπερανδρογοναιμία συντηρούν μια ήπια φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία στις γυναίκες με PCOS (248, 311, 312), συνιστώντας ένα μηχανισμό που πιθανόν να ενέχεται στην ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας (248, 307). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευνοούν την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής φαίνεται να διαφέρουν ανάμεσα στο PCOS και καταστάσεις όπως η παχυσαρκία ή ο ΣΔ: ενώ η παχυσαρκία σχετίζεται κυρίως με ηπατική ινσουλινοαντοχή, η δραστικότητα της ινσουλίνης in-vivo είναι σημαντικά μειωμένη στους σκελετικούς μύες γυναικών με PCOS, πιθανότατα ύστερα από διαταραχές στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος (1). Με δεδομένο του διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, η παρουσία παχυσαρκίας σε μια γυναίκα με PCOS οδηγεί σε ένα περισσότερο επικίνδυνο καρδιομεταβολικό προφίλ (1). Συνεκτιμώντας όλα τα δεδομένα, το PCOS φαίνεται να συνίσταται από ένα σύνολο καταστάσεων, οι οποίες επηρεάζουν βαθμιαία την αγγειακή λειτουργία. Πραγματικά, οι τιμές του PWV στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης αυξήθηκαν προοδευτικά με την προσθήκη κάθε επιπρόσθετου PCOS χαρακτηριστικού, γεγονός που ενισχύει επιπρόσθετα την υπόθεση αυτή.

5.6. Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Αν και το μέγεθος της υποομάδας PCOS φαίνεται σχετικά μικρό και είναι πιθανόν να απέτρεψε την ανίχνευση συσχετίσεων με άλλους αγγειακούς δείκτες, ωστόσο παρείχε επαρκή στατιστική σημαντικότητα ώστε να ανιχνεύσει σημαντικές διαφορές αναφορικά με την αρτηριακή σκληρία σε σύγκριση με την υποομάδα control. Από την άλλη πλευρά, προσπαθήσαμε να εφαρμόσουμε πολύ αυστηρά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, ύστερα από αξιολόγηση ενός αρχικού πληθυσμού από 702 γυναίκες, με αποτέλεσμα την εισαγωγή 286 γυναικών στην τελική ανάλυση. Επιπρόσθετα, ο ορισμός του

PCOS φαινοτύπου είναι έμμεσος και υπόκειται σε σφάλμα. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν επιτρέπει την αναζήτηση της αιτιότητας, καθώς πρόκειται για μελέτη διασταύρωσης. Από την άλλη πλευρά, πλεονέκτημα της μελέτης μας είναι το γεγονός ότι αποτελείται από υγιή πληθυσμό, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να αναχθούν και στο γενικό πληθυσμό.

5.7. Συμπεράσματα

Η παρουσία ενός υποθετικού φαινοτύπου PCOS σε ασυμπτωματικές, μη-διαβητικές γυναίκες σχετίζεται με ένα δυσχερές καρδιομεταβολικό προφίλ καθώς και με μια ανεξάρτητη, στατιστικά σημαντική επίδραση στην αρτηριακή σκληρία. Ανάμεσα στα ξεχωριστά χαρακτηριστικά PCOS, η ινσουλινοαντοχή καθώς και η υπερανδρογοναιμία φαίνεται να αποτελούν τους σπουδαιότερους προβλεπτικούς παράγοντες του PWV. Η ενδεχόμενη δυσμενής επίδραση του PCOS ως προς τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου ή υπέρτασης, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, πρέπει να αναλυθεί εκτενέστερα από περεταίρω μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and sterility. 2012;97(1):28-38 e25.
2. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2006;20(2):193-205.
3. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. Endocrine Reviews. 2012;33(6):981-1030.
4. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(11):4006-11.
5. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(7):2434-8.
6. Lindholm A, Andersson L, Eliasson M, Bixo M, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of symptoms associated with polycystic ovary syndrome. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2008;102(1):39-43.
7. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(9):3078-82. Epub 1998/09/24.
8. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clinical endocrinology. 1999;51(6):779-86.
9. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2008;139(1):59-64. Epub 2008/04/02.
10. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9(6):505-14.
11. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(3):781-5.
12. Stein IF, Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American journal of obstetrics and gynecology. 1935;29:181-91.
13. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1962;22:325-38.
14. Lunde O, Djøseland O, Grøttum P. Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15–25 years after ovarian wedge resection. Human reproduction. 2001;16(7):1479-85.
15. Abu Hashim H, Al-Inany H, De Vos M, Tournaye H. Three decades after Gjonnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? An evidence-based approach. Archives of gynecology and obstetrics. 2013. Epub 2013/04/02.

16. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;6:CD001122. Epub 2012/06/15.
17. Nahuis MJ, Kose N, Bayram N, van Dessel HJHM, Braat DDM, Hamilton CJCM, et al. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. Human reproduction. 2011;26(7):1899-904.
18. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet. 1985;2(8469-70):1375-9.
19. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? Human reproduction. 2003;18(3):598-603.
20. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Fertility and sterility. 2005;83(5):1343-6.
21. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. 392 s. p.
22. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human reproduction. 2004;19(1):41-7.
23. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome?: A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. Human reproduction. 2002;17(10):2495-9.
24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(11):4237-45.
25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009;91(2):456-88.
26. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. Fertility and sterility. 2010;94(3):826-32. Epub 2009/06/09.
27. Sathyapalan T, Atkin SL. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2012;166(4):575-83.
28. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertility and sterility. 2010;94(6):2197-201.
29. Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic ovary syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. Hormones. 2005;4(3):133-47.
30. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC medicine. 2010;8:41. Epub 2010/07/02.
31. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(10):1148-59. Epub 2006/07/11.
32. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. Seminars in reproductive medicine. 2012;30(6):496-506.
33. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. POSITION STATEMENT: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome—A Position Statement of the Androgen Excess Society. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(12):4546-56.

34. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1980;50(1):113-6. Epub 1980/01/01.
35. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. Obstetrics and gynecology. 1985;66(4):545-52. Epub 1985/10/01.
36. 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;34(2):101-7. Epub 1985/02/01.
37. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(5):2038-49.
38. Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. World J Diabetes. 2011;2(3):33-40.
39. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? Fertility and sterility. 2012;97(1):18-22. Epub 2011/12/24.
40. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2007;66(4):513-7. Epub 2007/03/21.
41. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical investigation. 1995;96(2):801-10.
42. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992;75(2):577-83.
43. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. Maturitas. 2011;68(1):13-6. Epub 2010/10/15.
44. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. International journal of endocrinology. 2012;2012:317241. Epub 2012/07/26.
45. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2013;14(2):95-109. Epub 2012/11/02.
46. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(2):470-6.
47. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. Steroids. 2012;77(4):295-9.
48. Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(6):512-9.
49. Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(2):227-37.
50. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421. Epub 2002/12/18.

51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52. Epub 2005/09/15.
52. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059-62. Epub 2005/09/27.
53. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5. Epub 2009/10/07.
54. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors. Human reproduction. 2013;28(8):2245-52.
55. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2013;78(4):586-92. Epub 2012/08/15.
56. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(10):1210-7.
57. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995;92(23):10619-23.
58. Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Human reproduction. 2000;15(1):24-8.
59. Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, Valkenburg O, de Jong FH, Fauser BCJM, et al. Oligoovulatory and Anovulatory Cycles in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): What's the Difference? Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(12):E485-E9.
60. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2008;23(3):462-77.
61. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2003;9(5):429-49.
62. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 2002;13(2):184-90. Epub 2002/03/07.
63. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11(1):56.
64. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. BMJ. 2011;343:d6309. Epub 2011/10/15.
65. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update. 2006;12(6):673-83.

66. Fanta M. Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013;29(2):145-7.
67. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2005;20(4):200-8.
68. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2012;27(5):1327-31.
69. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. Obstetrics and gynecology. 2002;100(2):288-96. Epub 2002/08/02.
70. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obstetrics and gynecology. 1996;88(4 Pt 1):554-9.
71. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. ISRN Oncol. 2013;30(697521).
72. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2009;19(3):398-405.
73. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. Journal of clinical epidemiology. 1998;51(7):581-6. Epub 1998/07/23.
74. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. Steroids. 2013.
75. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertility and sterility. 2010;94(6):2493-6.
76. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52. Epub 2004/09/15.
77. Yildir IC, Kutluturk F, Tasliyurt T, Yelken BM, Acu B, Beyhan M, et al. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PCOS who have normal glucose tolerance test. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013;29(2):148-51.
78. Giguere Y, Charland M, Theriault S, Bujold E, Laroche M, Rousseau F, et al. Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life. Clin Chem Lab Med. 2012;50(6):985-93.
79. Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2011;26(8):2192-9. Epub 2011/05/28.
80. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. American journal of obstetrics and gynecology. 1996;174(4):1224-9; discussion 9-32. Epub 1996/04/01.
81. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(11):2414-21. Epub 2000/11/14.
82. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. The American journal of medicine. 2006;119(4):356 e1-6. Epub 2006/03/28.
83. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2007;22(12):3197-203.

84. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012;18(2):112-26. Epub 2011/11/24.
85. Cussons AJ, Watts GF, Stuckey BG. Dissociation of endothelial function and arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Clinical endocrinology. 2009;71(6):808-14. Epub 2009/06/11.
86. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(10):5711-6. Epub 2005/07/28.
87. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. Clinical endocrinology. 2013;78(3):438-46. Epub 2012/07/11.
88. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(2):742-6.
89. Sasaki A, Emi Y, Matsuda M, Sharula, Kamada Y, Chekir C, et al. Increased arterial stiffness in mildly-hypertensive women with polycystic ovary syndrome. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2011;37(5):402-11. Epub 2011/02/15.
90. Dessapt-Baradez C, Reza M, Sivakumar G, Hernandez-Fuentes M, Markakis K, Gnudi L, et al. Circulating vascular progenitor cells and central arterial stiffness in polycystic ovary syndrome. PloS one. 2011;6(5):31.
91. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, Silva de Sa MF, et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? Clin Endocrinol. 2009;71(3):406-11.
92. Kaya MG, Gunebakmaz O, Zencir C, Yilmazsoy A, Karadag M, Topsakal R, et al. An assessment of the elastic properties of the aorta in nonobese women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2010;94(6):2402-5.
93. Ketel IJ, Stehouwer CD, Henry RM, Serne EH, Hompes P, Homburg R, et al. Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity--but not a PCOS-associated phenomenon. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(10):4566-75. Epub 2010/07/28.
94. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. Fertility and sterility. 1990;54(2):255-9. Epub 1990/08/01.
95. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. Annals of internal medicine. 1997;126(1):32-5. Epub 1997/01/01.
96. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(11):5454-61. Epub 2004/11/09.
97. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(6):2562-8. Epub 2003/06/06.
98. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(12):4609-14. Epub 2007/09/13.

99. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):453-62. Epub 2008/06/20.
100. Cakir E, Dogan M, Topaloglu O, Ozbek M, Cakal E, Vural MG, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. Atherosclerosis. 2013;226(1):291-5.
101. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA, et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. Clin Endocrinol. 2011;74(1):89-96.
102. Shah D, Bansal S. Polycystic ovaries - beyond menopause. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2013;29:29.
103. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2001;28(1):111-33, vii. Epub 2001/04/11.
104. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1992;71(8):599-604. Epub 1992/12/01.
105. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. Clin Endocrinol. 2013;78(6):926-34.
106. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2011;17(4):495-500.
107. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2000;15(4):785-9. Epub 2000/03/31.
108. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. Menopause. 2007;14(2):284-92. Epub 2007/01/25.
109. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(4):1276-84. Epub 2008/01/10.
110. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual Cycle Irregularity and Risk for Future Cardiovascular Disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(5):2013-7.
111. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clinical endocrinology. 2000;52(5):595-600. Epub 2000/05/03.
112. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. Human reproduction. 2001;16(3):556-60. Epub 2001/03/03.
113. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brannstrom M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(12):3794-803.

114. Eggers S, Kirchengast S. The polycystic ovary syndrome--a medical condition but also an important psychosocial problem. Collegium antropologicum. 2001;25(2):673-85. Epub 2002/01/29.
115. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. Fertility and sterility. 2010;94(5):1565-74. Epub 2010/05/18.
116. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction. 2011;26(9):2442-51.
117. Cinar N, Kizilarslanoglu MC, Harmanci A, Aksoy DY, Bozdag G, Demir B, et al. Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2011;26(12):3339-45.
118. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(6):1976-87. Epub 1998/06/17.
119. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2008;14(1):15-25. Epub 2007/10/02.
120. Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, Han F, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. Fertility and sterility. 2011;96(2):452-8.
121. Drosdzol A, Skrzypulec V, Mazur B, Pawlinska-Chmara R. Quality of life and marital sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. Folia histochemica et cytobiologica / Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society. 2007;45 Suppl 1:S93-7. Epub 2008/04/15.
122. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. Brain, behavior, and immunity. 2008;22(2):177-84. Epub 2007/08/25.
123. Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 2008;23(9):2064-71. Epub 2008/06/28.
124. Malik-Aslam A, Reaney MD, Speight J. The Suitability of Polycystic Ovary Syndrome-Specific Questionnaires for Measuring the Impact of PCOS on Quality of Life in Clinical Trials. Value in Health. 2010;13(4):440-6.
125. Panidis D, Tziomalos K, Macut D, Delkos D, Betsas G, Misichronis G, et al. Cross-sectional analysis of the effects of age on the hormonal, metabolic, and ultrasonographic features and the prevalence of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2012;97(2):494-500.
126. Hsu MI. Changes in the PCOS phenotype with age. Steroids. 2013. Epub 2013/04/30.
127. Mellembakken JR, Berga SL, Kilen M, Tanbo TG, Abyholm T, Fedorcsak P. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome. Human reproduction. 2011;26(9):2499-504.
128. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, Hsu MI. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40. Human reproduction. 2011;26(12):3443-9.
129. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. Maturitas. 2011;68(1):94-7.

130. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. European heart journal. 2007;28(16):2028-40.
131. Evangelista O, McLaughlin MA. Review of cardiovascular risk factors in women. Gender medicine. 2009;6 Suppl 1:17-36.
132. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Adipocytokine profiles in a putative novel postmenopausal polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotype parallel those in premenopausal PCOS: the Rancho Bernardo Study. Metabolism: clinical and experimental. 2012;61(9):1238-41. Epub 2012/05/09.
133. Krentz AJ, Barrett-Connor E. Reduced serum ghrelin in a putative postmenopausal polycystic ovary syndrome phenotype. Fertility and sterility. 2009;92(5):1753-4. Epub 2009/06/23.
134. Hill K. The demography of menopause. Maturitas. 1996;23(2):113-27. Epub 1996/03/01.
135. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. Maturitas. 2009;63(2):135-7. Epub 2009/04/18.
136. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95.
137. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2010;13(5):419-28. Epub 2010/08/10.
138. Dratva J, Gomez Real F, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. Menopause. 2009;16(2):385-94. Epub 2008/11/27.
139. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. Menopause. 2008;15(4 Pt 1):603-12. Epub 2008/06/25.
140. Barrett-Connor E. Epidemiology and the menopause: a global overview. Int J Fertil Menopausal Stud. 1993;1:6-14.
141. Fondazione Giovanni L, National Institutes of Health . Office of Research on Women's H, National Heart L, Blood I. International position paper on women's health and menopause a comprehensive approach. [Bethesda, Md.]: National Institutes of Health.
142. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2012;15(2):105-14. Epub 2012/02/18.
143. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95. Epub 2012/02/22.
144. Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. Clin Obstet Gynecol. 1998;41(4):921-7. Epub 1999/01/26.
145. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. Steroids. 2011;76(7):627-35.
146. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2007;10(2):88-96. Epub 2007/04/25.
147. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. Gynecological endocrinology : the official journal

of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2009;25(5):303-14. Epub 2009/11/12.
148. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. Obstetrics and gynecology. 2011;117(5):1095-104.
149. Schindler AE. Climacteric symptoms and hormones. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2006;22(3):151-4. Epub 2006/07/13.
150. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 1998;29(1):25-31. Epub 1998/06/27.
151. Grigoriou V, Augoulea A, Armeni E, Rizos D, Alexandrou A, Dendrinos S, et al. Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013;29(2):125-8.
152. Im EO. Ethnic differences in symptoms experienced during the menopausal transition. Health care for women international. 2009;30(4):339-55. Epub 2009/03/04.
153. Im EO, Seung Hee L, Chee W. Subethnic differences in the menopausal symptom experience of Asian American midlife women. Journal of transcultural nursing : official journal of the Transcultural Nursing Society / Transcultural Nursing Society. 2010;21(2):123-33. Epub 2010/03/12.
154. Ayranci U, Orsal O, Arslan G, Emeksiz DF. Menopause status and attitudes in a Turkish midlife female population: an epidemiological study. BMC women's health. 2010;10:1. Epub 2010/01/13.
155. Ho SC, Gaen Chan S, Bing Yip Y, Yee Chan S, Sham A. Factors associated with menopausal symptom reporting in Chinese midlife women. Maturitas. 2003;44(2):149-56. Epub 2003/02/19.
156. Sievert LL, Morrison L, Brown DE, Reza AM. Vasomotor symptoms among Japanese-American and European-American women living in Hilo, Hawaii. Menopause. 2007;14(2):261-9. Epub 2006/12/08.
157. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. Am J Epidemiol. 2000;152(5):463-73. Epub 2000/09/12.
158. Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12(1).
159. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2007;10(6):448-65. Epub 2007/12/01.
160. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2011;38(3):609-25. Epub 2011/10/04.
161. Studd J, Nappi RE. Reproductive depression. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012;1:42-5.
162. Llaneza P, Garcia-Portilla MP, Llaneza-Suarez D, Armott B, Perez-Lopez FR. Depressive disorders and the menopause transition. Maturitas. 2012;71(2):120-30. Epub 2011/12/27.
163. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. Menopause. 2010;17(4):823-7.
164. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive

symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. Menopause. 2010;17(4):815-22. Epub 2010/07/10.
165. Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. Arch Womens Ment Health. 2011;14(5):375-82.
166. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. Annals of epidemiology. 1994;4(3):214-20. Epub 1994/05/01.
167. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2001;4(3):243-9. Epub 2001/10/09.
168. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. Soc Sci Med. 2002;55(11):1975-88. Epub 2002/10/31.
169. Fiocchetti M, Ascenzi P, Marino M. Neuroprotective effects of 17beta-estradiol rely on estrogen receptor membrane initiated signals. Front Physiol. 2012;3(73):5.
170. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. Hum Reprod Update. 2007;13(2):175-87. Epub 2006/12/01.
171. Hojo Y, Higo S, Kawato S, Hatanaka Y, Ooishi Y, Murakami G, et al. Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: essential for modulation of synaptic plasticity. Front Endocrinol. 2011;2(43):10.
172. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2010;13(6):509-22. Epub 2010/10/05.
173. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas. 2012;73(2):171-4. Epub 2012/07/24.
174. Nappi RE, Mattsson LA, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: Impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. Maturitas. 2013;75(4):373-9. Epub 2013/06/05.
175. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2006;18(4).
176. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. Maturitas. 2004;49(4):292-303. Epub 2004/11/09.
177. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2009;12(4):279-85.
178. Pickar JH. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas. 2013;75(1):3-6. Epub 2013/02/26.
179. Hillard T. The postmenopausal bladder. Menopause Int. 2010;16(2):74-80.
180. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing. 2010;39(4):412-23. Epub 2010/04/16.
181. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. Maturitas. 2011;68(4):331-6. Epub 2011/03/01.
182. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(7):1839-48. Epub 2012/02/01.

183. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010;21(4):543-59. Epub 2009/09/26.
184. Archer DF. Postmenopausal skin and estrogen. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012;28 Suppl 2:2-6. Epub 2012/08/02.
185. Verdier-Sevrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2007;10(4):289-97. Epub 2007/07/27.
186. Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012;28(4):273-7. Epub 2011/10/06.
187. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2005;8(2):110-23. Epub 2005/08/13.
188. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2007;10(6):508-26. Epub 2007/12/01.
189. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2007;10 Suppl 1:19-24. Epub 2007/03/17.
190. Schenck-Gustafsson K, Rees M. Cardiology for gynecologists-A minireview. Maturitas. 2013;75(4):386-91. Epub 2013/06/04.
191. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Annals of internal medicine. 1976;85(4):447-52.
192. Stamatelopoulos KS, Armeni E, Georgiopoulos G, Kazani M, Kyrkou K, Stellos K, et al. Recently postmenopausal women have the same prevalence of subclinical carotid atherosclerosis as age and traditional risk factor matched men. Atherosclerosis. 2012;221(2):508-13.
193. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhauser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2011;14(3):302-20. Epub 2011/05/14.
194. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(6):949-54. Epub 2011/12/24.
195. Lenfant F, Tremollieres F, Gourdy P, Arnal JF. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: why protective early, and not when delayed? Maturitas. 2011;68(2):165-73. Epub 2010/12/21.
196. Cignarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. Trends in pharmacological sciences. 2010;31(4):183-9.
197. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE, American Association of Clinical E. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(6):949-54.

198. Rosano G, Vitale C, Spoletini I, Fini M. Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2012;15(4):299-305.
199. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(5):1771-80.
200. Kalanuria AA, Nyquist P, Ling G. The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:549-61.
201. Lambrinoudaki I, Perez-Lopez FR. Hormone therapy and the prevention of cardiovascular disease and cognitive decline: where do we stand? Maturitas. 2013;74(2):107-8. Epub 2012/12/26.
202. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause. 2012;19(3):257-71. Epub 2012/03/01.
203. Palacios S, Christiansen C, Sanchez Borrego R, Gambacciani M, Hadji P, Karsdal M, et al. Recommendations on the management of fragility fracture risk in women younger than 70 years. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012;28(10):770-86. Epub 2012/05/09.
204. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013;24(1):23-57.
205. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas. 2013;75(4):392-6. Epub 2013/07/03.
206. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Archives of osteoporosis. 2011;6(1-2):59-155. Epub 2012/08/14.
207. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(12):1726-33. Epub 2006/09/20.
208. Palacios S, Neyro JL, de Cabo SF, Chaves J, Rejas J. Impact of osteoporosis and bone fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2013. Epub 2013/05/29.
209. Borgstrom F, Lekander I, Ivergard M, Strom O, Svedbom A, Alekna V, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)--quality of life during the first 4 months after fracture. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013;24(3):811-23. Epub 2013/01/12.
210. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2004;15(2):108-12. Epub 2003/11/05.
211. Brincat M, Calleja-Agius J, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis. Maturitas. 2011;68(1):98-101. Epub 2010/11/26.
212. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporosis

international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(9):2239-56. Epub 2012/03/16.
213. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, Makras P. Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013;24(5):1579-85. Epub 2012/10/16.
214. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 2012;12(1):38-42. Epub 2012/03/01.
215. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011;22(9):2395-411.
216. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice. Journal of women's health. 2011;20(4):525-31.
217. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis JA. Fracture risk assessment. Clinical biochemistry. 2012;45(12):887-93.
218. van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Current osteoporosis reports. 2010;8(3):131-7.
219. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. Current opinion in rheumatology. 2012;24(5):554-60.
220. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. Maturitas. 2010;66(4):344-9. Epub 2010/04/23.
221. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. Maturitas. 2012;72(2):157-9. Epub 2012/04/21.
222. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. The American journal of medicine. 2009;122(10):939-46.
223. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. Curr Clin Pharmacol. 2013;8(2):135-55.
224. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2010;26(11):804-14. Epub 2010/07/01.
225. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;2:CD008536. Epub 2012/02/18.
226. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization., World Heart Federation., World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011. vi, 155 p. p.
227. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren W, et al. 'European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)'The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).[Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701, doi: 10.1093/eurheartj/ehs092]. European heart journal. 2012;33(17):2126-.

228. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. Clinical interventions in aging. 2013;8:573-80. Epub 2013/06/14.
229. Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. Mediators Inflamm. 2012;2012:693083. Epub 2012/05/12.
230. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2013;34(28):2159-219. Epub 2013/06/19.
231. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. 2012:P104.
232. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44.
233. Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(8):1309-16.
234. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):937-54. Epub 2005/09/20.
235. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. The American journal of medicine. 2009;122(1 Suppl):S3-S14. Epub 2009/01/06.
236. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract. 2008;62(8):1246-54. Epub 2008/06/20.
237. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8 Suppl):C13-8.
238. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. The New England journal of medicine. 1997;336(18):1276-82.
239. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. Current opinion in cardiology. 2001;16(5):285-92. Epub 2001/10/05.
240. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. Circ J. 2010;74(1):24-33. Epub 2009/11/19.
241. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):257-65. Epub 2002/01/15.
242. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part II: Approaches by Noninvasive Computed Tomographic/Magnetic Resonance Imaging. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(7):1209-18.
243. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(6):937-54.
244. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European heart journal. 2006;27(21):2588-605. Epub 2006/09/27.

245. Καρασαββίδου Δ, Σπανός Γ, Καλαϊτζίδης ΡΓ. Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση. Ελληνική Νεφρολογία-Hellenic Nephrology. 2012;24(1).
246. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. Acta Pharmacol Sin. 2010;31(10):1267-76.
247. Sell DR, Monnier VM. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation - a mini-review. Gerontology. 2012;58(3):227-37.
248. Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB. Inflammation and large arteries: Potential mechanisms for inflammation-induced arterial stiffness. Artery Research. 2012;6(2):59-64.
249. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss medical weekly. 2012;142:w13705. Epub 2012/11/09.
250. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. European heart journal. 2010;31(14):1682-9. Epub 2010/06/15.
251. Robertson CM, Gerry F, Fowkes R, Price JF. Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events. Vasc Med. 2012;17(4):239-48.
252. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):001.
253. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2008;21(2):93-111.
254. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010;30(2):182-5.
255. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. Preventive cardiology. 2010;13(4):186-97. Epub 2010/09/24.
256. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300(1):15.
257. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300(1):H2-12. Epub 2010/10/19.
258. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):997-1002. Epub 2008/03/08.
259. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. Am J Hypertens. 2011;24(1):5-17. Epub 2010/10/14.
260. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. European heart journal. 2010;31(19):2338-50. Epub 2010/06/10.
261. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318-27. Epub 2010/03/27.
262. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension: Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):783-95.

263. Atkin S. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2013. Epub 2013/02/01.
264. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(1):19-25. Epub 2004/01/09.
265. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, Silva de Sa MF, et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? Clinical endocrinology. 2009;71(3):406-11. Epub 2008/12/20.
266. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. Circulation. 2002;106(1):81-5. Epub 2002/07/03.
267. Dessapt-Baradez C, Reza M, Sivakumar G, Hernandez-Fuentes M, Markakis K, Gnudi L, et al. Circulating vascular progenitor cells and central arterial stiffness in polycystic ovary syndrome. PloS one. 2011;6(5):e20317. Epub 2011/06/10.
268. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(3):341-7.
269. Welt CK, Carmina E. Lifecycle of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): From In Utero to Menopause. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;24:24.
270. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeoroglou E, Grigoriou O, Chrousos GP, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(3):623-31.
271. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. J Endocrinol. 2013;217(3):12-0582.
272. Pappa T, Alevizaki M. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. European Journal of Endocrinology. 2012;167(2):145-56.
273. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. Metabolism. 2012;61(2):193-201. Epub 2011/08/09.
274. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. Journal of hypertension. 2008;26(3):523-8. Epub 2008/02/28.
275. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75-80. Epub 2006/11/17.
276. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. Br J Clin Pharmacol. 2001;51(6):507-22. Epub 2001/06/26.
277. O'Rourke MF. Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man. Cardiovascular research. 1970;4(3):291-300. Epub 1970/07/01.
278. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior research methods. 2007;39(2):175-91. Epub 2007/08/19.
279. Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, Kazani A, et al. Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype. Journal of hypertension. 2013;31(10):1998-2004.

280. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(8):4630-5.
281. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2011;40(2):433-49, ix-x. Epub 2011/05/14.
282. Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, Hayashida SA, Baracat EC, Romano A, et al. Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013;29(4):370-4. Epub 2013/01/19.
283. Guleria AK, Syal SK, Kapoor A, Kumar S, Tiwari P, Dabadghao P. Cardiovascular disease risk in young Indian women with polycystic ovary syndrome. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2013;10:10.
284. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Vatsal P, Sultania AR, Maini S. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(6):1004-8.
285. Kahal H, Aburima A, Ungvari T, Rigby AS, Dawson AJ, Coady AM, et al. Polycystic ovary syndrome has no independent effect on vascular, inflammatory or thrombotic markers when matched for obesity. Clin Endocrinol. 2013;79(2):252-8.
286. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Lind L, Poromaa IS. Endothelial function in patients with polycystic ovary syndrome: a long-term follow-up study. Fertility and sterility. 2010;94(7):2654-8.
287. Perez-Lopez FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. Reprod Sci. 2010;17(6):511-31.
288. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(7):3847-53.
289. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, Golden SH, Szklo M, Heckbert SR, et al. Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009;204(1):255-61. Epub 2008/10/14.
290. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, Weinstein R, Bhasin S, Blackman MR, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(12):4776-84. Epub 2009/10/23.
291. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. Metabolism: clinical and experimental. 2008;57(7):961-5. Epub 2008/06/17.
292. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. Fundamental & clinical pharmacology. 2010;24(6):675-85.
293. Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. Clin Sci. 2010;119(12):493-513.
294. Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. Maturitas. 2009;63(2):142-8.
295. McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. Circulation. 1999;99(17):2317-22. Epub 1999/05/05.

296. Zhu XD, Bonet B, Knopp RH. 17beta-Estradiol, progesterone, and testosterone inversely modulate low-density lipoprotein oxidation and cytotoxicity in cultured placental trophoblast and macrophages. American journal of obstetrics and gynecology. 1997;177(1):196-209. Epub 1997/07/01.
297. Hutchison SJ, Sudhir K, Chou TM, Sievers RE, Zhu BQ, Sun YP, et al. Testosterone worsens endothelial dysfunction associated with hypercholesterolemia and environmental tobacco smoke exposure in male rabbit aorta. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):800-7. Epub 1997/03/15.
298. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. Hypertension. 2005;46(5):1129-34. Epub 2005/10/19.
299. Markopoulos MC, Valsamakis G, Kouskouni E, Boutsiadis A, Papassotiriou I, Creatsas G, et al. Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause. Eur J Endocrinol. 2013;168(1):83-90. Epub 2012/10/19.
300. Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, Ruokonen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(6):1973-8. Epub 2009/03/26.
301. Tarkun I, Cetinarslan B, Turemen E, Sahin T, Canturk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2005;153(1):115-21. Epub 2005/07/05.
302. Barba M, Schunemann HJ, Sperati F, Akl EA, Musicco F, Guyatt G, et al. The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis. Clinical endocrinology. 2009;70(5):661-70. Epub 2009/01/31.
303. Hillebrand U, Hausberg M, Lang D, Stock C, Riethmuller C, Callies C, et al. How steroid hormones act on the endothelium--insights by atomic force microscopy. Pflugers Archiv : European journal of physiology. 2008;456(1):51-60. Epub 2008/01/04.
304. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, Dos Reis RM, de Sa MF, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Contraception. 2012. Epub 2012/04/03.
305. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(2):740-7. Epub 2009/11/26.
306. Park JS, Nam JS, Cho MH, Yoo JS, Ahn CW, Jee SH, et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. Menopause. 2010;17(4):779-84. Epub 2010/03/11.
307. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25(5):932-43.
308. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(2):722-30. Epub 2009/12/10.
309. Jensterle M, Sebestjen M, Janez A, Prezelj J, Kocjan T, Keber I, et al. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2008;159(4):399-406. Epub 2008/07/26.
310. Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. Endocrine Reviews. 2012;33(5):812-41.

311. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. Molecular and cellular endocrinology. 2011;335(1):30-41. Epub 2010/08/17.
312. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Fertil Steril. 2011;95(3):1048-58 e1-2. Epub 2010/12/21.

Original Article

Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype

Eleni Armeni[a], Kimon Stamatelopoulos[b], Demetrios Rizos[c], George Georgiopoulos[b], Maria Kazani[b], Aikaterini Kazani[a], Athanasios Kolyviras[b], Konstantinos Stellos[b], Konstantinos Panoulis[a], Andreas Alexandrou[a], Maria Creatsa[a], Christos Papamichael[b], and Irene Lambrinoudaki[a]

Objective: The metabolic dysfunction accompanying the polycystic ovary syndrome (PCOS) may increase the risk of hypertension and cardiovascular disease (CVD). Although menopause per se may be an additional risk factor of CVD, the association between PCOS in postmenopausal women and cardiovascular risk has not been adequately investigated. We aimed to evaluate the effect of PCOS on markers of subclinical atherosclerosis in nondiabetic postmenopausal women.

Methods: This cross-sectional study included 286 postmenopausal women with intact ovaries. PCOS phenotype was defined if three of the following were present: insulin resistance, current hyperandrogenism or history of clinical androgen excess, history of infertility, central obesity and history of irregular menses. Traditional CVD risk factors, as well as indices of arterial structure (intima–media thickness, atheromatous plaques presence) and function [flow-mediated dilation, pulse wave velocity (PWV), augmentation index] were compared between women with a PCOS phenotype and the rest of the sample, who served as controls.

Results: Women with the PCOS phenotype ($N=43$) had higher SBP and triglycerides and lower high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol than controls. Mean values of PWV differed significantly between PCOS cases and controls (9.46 ± 1.74 vs. 8.60 ± 1.51 m/s, $P=0.001$, univariate). Multivariate regression analysis showed that the PCOS phenotype, age and SBP were the only independent predictors of PWV.

Conclusion: Arterial stiffness is increased in asymptomatic, nondiabetic women with a putative PCOS phenotype, independently of age, BMI or blood pressure. This might present one mechanism through which PCOS increases the risk of CVD and hypertension later in life.

Keywords: arterial stiffness, BMI, polycystic ovary syndrome, postmenopausal women, SBP

Abbreviations: CCA, common carotid artery; CVD, cardiovascular disease; E_2, estradiol; FAI, free androgen index; FEI, free oestrogen index; FMD, flow-mediated dilation; FSH, follicle-stimulating hormone; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; ICA, internal carotid artery; IMT, intima–media thickness; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; PCOS, polycystic ovary syndrome; PWV, pulse wave velocity; SHBG, sex hormone binding globulin; WHR, waist-to-hip ratio

INTRODUCTION

The risk of cardiovascular disease (CVD), using assumptions based on risk factors clustering in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), is estimated as high as five to seven times that of the general female population [1–3]. PCOS is one of the most common endocrine disorders, affecting 6–10% of women according to the U.S. National Institutes of Health (NIH) criteria and up to 20% based on the Rotterdam criteria [2–4]. The clinical manifestations of the syndrome are heterogenous; the principal pathophysiologic disorder, however, appears to be androgen excess, which is clinically expressed as hirsutism, acne, irregular menses or subfertility [2,4–6]. The presence of polycystic ovaries on ultrasound without evidence of hyperandrogenism or irregular menses is not indicative of PCOS, due to the high rate of asymptomatic polycystic ovaries in the general population [2,4,6]. Metabolic dysfunction is life-long and multifactorial in this syndrome, consisting of abdominal obesity, altered glucose homeostasis, metabolic syndrome and a pro-atherogenic lipid profile, as reported in studies including women of reproductive age [1,2,4].

Journal of Hypertension 2013, 31:1998–2004

[a]2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, [b]Department of Therapeutics, University of Athens, Alexandra Hospital and [c]Hormonal Laboratory, University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece

Correspondence to Irene Lambrinoudaki, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, 27, Themistokleous Street, Dionysos, GR-14578 Athens, Greece. Tel: +30 210 6410944; fax: +30 210 6410825; e-mail: ilambrinoudaki@aretaieio.uoa.gr

Received 27 September 2012 **Revised** 22 April 2013 **Accepted** 6 May 2013

J Hypertens 31:1998–2004 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0b013e3283630362

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Data on CVD events in women with PCOS after the menopause remain controversial (for a review see [1]), mainly due to the difficulties in establishing the diagnosis of PCOS in postmenopausal women [4]. Considered a disorder of the reproductive age, the existence of PCOS tends to be neglected after the menopausal transition [1]. However, the adverse metabolic profile and hyperandrogenism seem to persist even after menopause, possibly conferring an increased CVD risk to women with a history of PCOS in their reproductive years [4,7]. In this aspect, a putative phenotype has been suggested, in order to describe postmenopausal PCOS using clinical and biochemical criteria [8,9], which results in a similar metabolic profile compared with the classic premenopausal PCOS [9]. This phenotype does not include the polycystic ovary criterion, likely not useful after the menopause, as age may induce the normalization of ovarian size and morphology [4]. In a previous study, we have shown that soon after menopause, women with higher circulating androgens have evidence of increased subclinical atherosclerosis and arterial stiffness, compared with women with lower androgen levels [10]. The aim of the present study was to address the question whether asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a putative PCOS phenotype have evidence of increased subclinical vascular disease.

MATERIALS AND METHODS

Participants

This cross-sectional study initially evaluated 702 informed consenting healthy postmenopausal women with intact ovaries, as documented by transvaginal ultrasound, visiting the Menopause Clinic of the Aretaieio Hospital, University of Athens. The menopausal status was defined as follicle-stimulating hormone (FSH) more than 25 mIU/ml and estradiol (E2) less than 50 pg/ml, after 12 consecutive months without menses. Exclusion criteria were gynaecological malignancy, clinically overt CVD, premature ovarian failure, thromboembolism, diabetes mellitus, untreated thyroid dysfunction, treatment with lipid-lowering medication or hormone therapy, a sonographically assessed endometrial thickness of more than 5 mm, history of congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome or androgen-secreting tumours, and adherence and retention concerns (e.g. alcoholism). After applying the exclusion criteria, 286 women remained for further evaluation.

Women with at least three of the following features were characterized as having a PCOS phenotype [8]: menstrual irregularity during the reproductive years; infertility, defined as the inability to conceive or to carry the pregnancy to term for reasons not attributed to the partner; insulin resistance, defined as HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) or fasting plasma glucose values in the highest quintile; central obesity, defined as waist circumference of more than 88 cm; and clinical or biochemical hyperandrogenism, defined as excessive facial hair or androgenic pattern hair loss during the reproductive years or current evidence of relative hyperandrogenism [values of total or bioavailable testosterone in the highest quintile or values of sex hormone binding globulin (SHBG) in the lowest quintile]. Of the 286 women analysed in this study, 43 women fulfilled the above-mentioned criteria and were classified as having the putative PCOS phenotype. The sample size for this study was determined on the basis of an interim analysis as described in the statistics section.

Protocol study procedures

A detailed medical history was recorded for every individual. Blood pressure (SBP and DBP: systolic and diastolic), waist and hip circumference, weight and height were assessed in the morning and in light clothing. Waist-to-hip ratio (WHR) and BMI were subsequently calculated. Fasting venous blood samples were drawn for hormonal and biochemical assessment. Ultrasound evaluations were performed immediately thereafter in one session. The presence of subclinical atherosclerosis was defined as the presence of intima-media thickness (IMT) of more than 0.9 mm and/or atherosclerotic plaque in any of the examined sites. Institutional Review Board approval was obtained by the Ethics Committee of Aretaieion Hospital.

Biochemical and hormone assays

Serum glucose, total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were assessed enzymatically by an autoanalyzer (ARCHITECT-ci8200; Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA; Abbott 65205, Wiesbaden, Germany). The low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was estimated using the Friedewald equation (LDL cholesterol = total cholesterol − triglycertriglycerides/5 − HDL cholesterol).

FSH, luteinizing hormone (LH) and E2 were measured on an Architect i1000 analyser (Abbott Ireland, Diagnostics Division, Lisnamuck, Longford, Ireland), with an analytical sensitivity of 0.05, 0.07 mIU/ml and 10 pg/ml, respectively. The total coefficient of variation (CV%) ranged from 3.2 to 4.6% for FSH, from 2.9 to 4.1% for LH, and from 1.9 to 7.1%, for E2. Δ4-androstenedione was measured with the ELISA kit (IBL 'Androstendione ELISA'; IBL, Hamburg, Germany). The total CV% ranged from 4.7 to 9.7%, and the analytical sensitivity of the assay was 2.0 ng/dl. Total testosterone was measured with the Abbott Architect i1000 analyser. The total CV% ranged from 3.1 to 8.0%, and analytical sensitivity was 0.08 ng/ml. Dehydroepiandrosterone sulfate was measured by an immunoenzymatic assay (Elecsys 2010 Systems; Roche Diagnostics, Monza, Italy). Within-assay CV% was 6%. SHBG concentrations were measured with electrochemiluminescence immunoassay on a Cobas e-411 analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The total CV% ranged from 2.6 to 5.6%, and the analytical sensitivity of the assay was 0.35 nmol/l. Insulin was measured on an Abbott Architect i1000 analyser. The total CV% ranged from 1.9 to 5.2%, and the analytical sensitivity was 1 μU/ml. Free estrogen index (FEI) and free androgen index (FAI) were calculated using total E2 and total testosterone, respectively, as well as SHBG values by the following equations: FEI = E2(pg/ml) × 0.367/SHBG (nmol/l); FAI = testosterone (ng/ml) × 347/SHBG (nmol/l). HOMA-IR was calculated as follows: fasting insulin (μIU/ml) × fasting glucose (mmol/l)/22.5.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Ultrasound measurements

Intima–media thickness

IMT was measured in three paired segments, of both right and left common carotid artery (CCA), carotid bulb and internal carotid artery (ICA), from a fixed lateral transducer angle using B-mode ultrasound imaging (14.0-MHz multifrequency linear array probe, Vivid 7 Pro; General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) as previously described [11]. The average value of right and left carotid IMT was defined as combined IMT. A single operator blinded to the cardiovascular risk profiles of the participants performed all scans and offline analyses (CV% for mean carotid IMT, 10.6%). Atherosclerotic plaque was defined as a clearly identified area of focally increased IMT of more than 1.5 mm [12].

Flow-mediated dilation

FMD was assessed using the same equipment with which we measured IMT (Vivid 7 Pro; General Electric Healthcare). FMD was measured in the right brachial artery of each woman as previously described [10]. The interobserver and intraobserver variability for brachial artery diameter measurements in our laboratory was 0.1 ± 0.12 and 0.08 ± 0.19 mm, respectively.

Pulse wave velocity

PWV was calculated from measurements of pulse transit time and the distance travelled between the common carotid and femoral artery with a validated noninvasive device (Complior; Artech Medical, Pantin, France) as previously described [10]. The coefficient of variation for two repeated measurements was 2.4%.

Pulse wave analysis

Radial artery tonometry was used to acquire and analyse the pulse waveform of the aorta (SphygmoCor System; Atcor Medical, Sydney, Australia). Peripheral pressure waveforms were recorded at the radial artery using a hand-held high-fidelity tonometer (Millar Instruments, Houston, Texas, USA); calibrated and aortic pressure waveforms were then calculated by applying generalized transfer functions, as previously described [13]. The parameters measured from the central aortic waveform and used in our analysis were the augmentation index normalized for the heart rate of 75 bpm [14], and the central (aortic) systolic and diastolic pressures. Mean difference ± SD for two repeated measurements for augmentation index was -0.2 ± 4.3.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). An interim analysis was performed for the purpose of sample size calculations. From our initial sample of 26 PCOS and 192 controls, PWV was denoted as the main discriminant vascular index between groups (mean absolute difference equal to 1.13 m/s). Accordingly, we calculated that at least 42 women per group would provide 85% power to detect the above-mentioned clinically relevant difference in PWV. Type I error was predefined at 0.05 for all power calculations. GPower (version 3.0.10) was used for power estimation [15].

The mean IMT of each artery (both left and right side), the combined-IMT, the presence of atherosclerotic plaque at any of the examined sites as well as the presence of subclinical atherosclerosis were set as major representative outcomes for structural subclinical disease. PWV, augmentation index and FMD were the main outcomes for functional subclinical disease. Data are expressed as percentage values or absolute numbers (mean ± SD). Means of continuous variables were compared between groups by analysis of variance (ANOVA) and analysis of covariance (ANCOVA). Adjustments for possible confounding factors were performed by multiple regression analysis. Statistical significance was set at the 0.05 level.

RESULTS

The distribution of PCOS features in the study population was as follows: Irregular menses were present in 6.6% of women, infertility in 22.1%, insulin resistance in 28.4%, central obesity in 38.9% and clinical/biochemical hyperandrogenism in 35.7% of individuals. Application of the putative PCOS phenotype criteria characterized 15.0% (43/286) of women as having PCOS.

Demographic, anthropometrical and biochemical characteristics as well as indices of vascular function and structure in PCOS and control women are presented in Tables 1 and 2. With respect to markers of vascular function and structure, only PWV associated significantly with the presence of PCOS, even after adjusting for age, SBP, triglycerides and HDL-cholesterol as well as administration of antihypertensive or antiosteoporotic drugs ($P = 0.017$). The results were not adjusted for waist circumference, as central obesity was included among the features of the putative PCOS phenotype. Moreover, a significant graded increase in PWV was observed with the addition of each PCOS-related criterion, as assessed by ANOVA linear trends analysis (0: 8.42 ± 1.55 m/s, 1: 8.41 ± 1.40 m/s, 2: 8.8 ± 1.47 m/s, 3: 9.30 ± 1.75 m/s, ≥ 4: 10.08 ± 1.71 m/s, $F = 16.04$, $P < 0.001$). Defining the median PWV (median = 9.0 m/s) as cut-off, we compared individuals with high vs. low PWV levels. Individuals in the high PWV group had higher central blood pressure (cSBP: 131.9 ± 28.4 vs. 113.8 ± 15.4 mmHg, $P = 0.023$; cDBP: 83.9 ± 9.9 vs. 75.3 ± 8.2 mmHg, $P = 0.009$) and triglyceride levels (122.5 ± 49.9 vs. 91.7 ± 35.9 mg/dl, $P = 0.031$), than women in the low PWV group. In addition, levels of FSH and LH were significantly lower in the high PWV subgroup (FSH: 48.5 ± 14.1 vs. 64.6 ± 18.9 mIU/ml, $P = 0.004$; LH: 26.5 ± 11.6 vs. 35.7 ± 12.3 mIU/ml, $P = 0.023$).

The correlation between individual PCOS features and markers of vascular function and structure is presented in Table 3. Further multivariate analysis showed that PWV was independently predicted by insulin resistance (b-coefficient = 0.230, $P = 0.001$) and total hyperandrogenism (b-coefficient = 0.205, $P = 0.004$). CB-IMT and combined-IMT were predicted by central adiposity (b-coefficient = 0.148 and 0.161, $P = 0.021$ and 0.012,

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Demographic characteristics and sex hormones

Variables [mean ± SD or frequency (%)]	PCOS	Controls	ANOVA or χ^2 P
Biochemical and anthropometric characteristics			
Age (years)	55.6 ± 7.8	55.3 ± 5.5	0.785
YSM (years)	7.26 ± 5.98	6.60 ± 5.61	0.485
Weight (kg)	79.7 ± 11.1	65.8 ± 10.6	<0.001
Height (m)	1.59 ± 0.07	1.59 ± 0.06	0.986
BMI (kg/m²)	31.2 ± 4.2	25.7 ± 3.8	<0.001
Waist (cm)	96.4 ± 9.2	83.2 ± 9.8	<0.001
WHR	0.88 ± 0.06	0.83 ± 0.07	<0.001
SBP (mmHg)	127.0 ± 20.5	118.3 ± 15.3	0.001
DBP (mmHg)	78.7 ± 11.8	74.4 ± 10.2	0.014
Central SBP (mmHg)	122.1 ± 23.7	110.6 ± 16.8	0.001
Central DBP (mmHg)	79.4 ± 9.9	74.4 ± 10.7	0.013
FBG (mg/dl)	98.7 ± 9.5	90.8 ± 8.0	<0.001
HOMA-IR	2.65 ± 1.08	1.36 ± 0.73	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	223.5 ± 34.0	227.9 ± 38.0	0.492
Triglycerides (mg/dl)	105.7 ± 45.0	86.2 ± 39.5	0.004
HDL-cholesterol (mg/dl)	55.2 ± 10.1	63.9 ± 15.2	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dl)	145.3 ± 30.9	139.9 ± 36.7	0.380
Insulin (μU/ml)	10.9 ± 4.4	5.9 ± 2.9	<0.001
Demographic characteristics			
Current smoking	21.4%	29.9%	0.264
Daily alcohol consumption	6.9%	5.0%	0.568
Antihypertensive drugs	18.6%	4.1%	<0.001
SERMS	7.0%	6.2%	0.841
Exercise			
Moderate to intensive	59.5%	61.2%	0.841
Hormone levels			
FSH (mIU/ml)	56.4 ± 18.1	78.3 ± 26.3	<0.001
LH (mIU/ml)	30.9 ± 12.7	36.7 ± 15.9	0.030
E2 (pg/ml)	16.9 ± 8.9	15.2 ± 8.9	0.277
PRL (mg/ml)	8.51 ± 3.50	8.74 ± 3.59	0.713
Testosterone (ng/ml)	0.54 ± 0.28	0.44 ± 0.21	0.008
SHBG (nmol/l)	43.9 ± 18.9	72.4 ± 25.2	<0.001
DHEAS (μg/dl)	126.4 ± 74.9	111.5 ± 65.2	0.207
Δ4A (ng/dl)	129.0 ± 91.4	148.5 ± 86.9	0.375
FEI	0.19 ± 0.19	0.09 ± 0.07	<0.001
FAI	4.27 ± 2.14	2.34 ± 1.49	<0.001

Moderate to intensive exercise was defined as daily exercise ≥1–4 h per week. Δ4-A, androstendione; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; E2, estradiol; FAI, free androgen index; FBG, fasting blood glucose; FEI, free oestrogen index; FSH, follicle-stimulating hormone; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactine; SHBG, sex hormone binding globulin; WHR, waist-to-hip ratio; YSM, years since menopause.

respectively). Augmentation index was predicted by menstrual irregularity (b-coefficient = −0.170, $P = 0.010$), whereas FMD was predicted by abortion (b-coefficient = −0.140, $P = 0.045$).

Table 4 presents the results of the linear regression analysis with markers of vascular function and structure as dependent variables and CVD risk factors, as well as the presence of PCOS phenotype as independent variables.

TABLE 2. Descriptive statistics of arterial structure and function indices

Segments [mean ± SD or frequency (%)]	PCOS	Controls	ANOVA or χ^2 P
Flow-mediated dilation (%)	4.59 ± 2.22	5.36 ± 2.88	0.145
Arterial stiffness			
Pulse wave velocity (m/s)	9.46 ± 1.74	8.60 ± 1.51	0.001
Augmentation index (%)	29.8 ± 8.5	31.2 ± 8.7	0.353
Intima–media thickness (mm)			
Common carotid artery	0.73 ± 0.14	0.69 ± 0.13	0.100
Carotid bulb	0.89 ± 0.19	0.86 ± 0.19	0.312
Internal carotid artery	0.67 ± 0.16	0.66 ± 0.17	0.747
Combined	0.77 ± 0.13	0.74 ± 0.11	0.123
Presence of plaques			
Common carotid artery	0%	0.4%	0.674
Carotid bulb	14.6%	14.7%	0.997
Internal carotid artery	4.9%	3.9%	0.764
Subclinical atherosclerosis[a]	19.5%	22.4%	0.679

[a]Subclinical atherosclerosis was defined as the presence of intima-media thickness >0.9 mm and/or atherosclerotic plaque in any of the examined site.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 3. Correlation between individual polycystic ovary syndrome features and indices of vascular function and structure

	Combined IMT		FMD		PWV		AI	
	r	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*
Central adiposity	0.134	0.029	−0.048	0.471	0.079	0.208	−0.076	0.227
Insulin resistance	0.077	0.221	−0.061	0.369	0.233	<0.001	−0.010	0.876
Menstrual irregularity	0.016	0.795	−0.076	0.249	−0.030	0.628	−0.158	0.011
Abortion	0.015	0.809	−0.114	0.085	0.055	0.375	−0.056	0.375
Clinical/biochemical hyperandrogenism	0.037	0.545	−0.036	0.589	0.222	<0.001	−0.068	0.282

Statistical significance: $P < 0.05$, Spearman's correlation coefficients. AI, heart-rate adjusted augmentation index; combined IMT, combined intima–media thickness of carotid arteries; FMD, flow-mediated dilation; PWV, pulse wave velocity.

PWV was significantly predicted by the presence of PCOS phenotype, age and SBP, with a statistical power of 99.9% and a probability of type α error of 0.05. Including measures of central instead of peripheral BP did not alter the effect of the PCOS phenotype on PWV measures. The presence of PCOS did not affect significantly any of the remaining markers of vascular structure and function, namely FMD, augmentation index or IMT, whether we included measures of central or peripheral BP. Furthermore, logistic regression analysis found no significant association between the PCOS phenotype and the presence of atheromatous plaques. Finally, the presence of the PCOS phenotype was positively associated with SBP, independently of other CVD risk factors. The inclusion, however, of BMI made the association nonsignificant. In this sample of postmenopausal women, BMI was identified as the only significant predictor of hypertension (ExpB = 4.084, $P = 0.004$, data not shown).

DISCUSSION

The findings of the present study indicate that nondiabetic postmenopausal women with a PCOS phenotype have higher blood pressure and increased arterial stiffness than controls. Although, as expected, the presence of the PCOS phenotype was also associated with an unfavorable cardiometabolic profile, arterial stiffness but not blood pressure differences were independent of these risk factors. Among the PCOS features, insulin resistance and hyperandrogenism were the most significant determinants of arterial stiffness.

To the best of our knowledge, we report for the first time increased arterial stiffness in postmenopausal women with PCOS. Interestingly, this correlation was independent of age and SBP, established predictors of arterial stiffness in the general population [16], which imply a possible direct effect of PCOS components on the vascular wall and possibly stiffness-mediated increase in SBP and hypertension, which were not independently associated with PCOS. This is also supported in our population by further multivariate analysis showing a major independent association of SBP with PWV. Along this line, higher prevalence of hypertension has been also identified in younger women with PCOS, with hyperandrogenism, obesity and insulin resistance predicting independently blood pressure elevation; the effect of arterial stiffening, however, has not been investigated [17]. These facts are in agreement with our analysis, which indicates that insulin resistance and hyperandrogenism may be the most significant components of PCOS directly associated with arterial stiffness in these women. As arterial blood pressure does not correlate independently with the presence of the PCOS phenotype in the present study, we could assume that hypertension is not a mechanism mediating the association

TABLE 4. Multivariate regression analysis including markers of vascular function as dependent variables and the polycystic ovary syndrome phenotype as well as cardiovascular disease risk factors as independent variables[a]

	Model R^2	b-coefficient	*P*
Dependent variable PWV	0.146		
PCOS		0.164	0.008
Age (years)		0.229	<0.001
SBP (mmHg)		0.245	<0.001
Dependent variable AI	0.051		
Age (years)		0.137	0.033
Smoking		0.209	0.001
Dependent variable Central SBP	0.230		
BMI (kg/m^2)		0.222	<0.001
PWV (m/s)		0.354	<0.001
Antihypertensive treatment		0.159	0.009
Dependent variable Central DBP	0.185		
BMI (kg/m^2)		0.288	<0.001
PWV (m/s)		0.284	<0.001

PCOS, polycystic ovary syndrome; PWV, pulse wave velocity.
[a]Independent variables: presence of PCOS phenotype, age, SBP, BMI, cholesterol, HDL-cholesterol, smoking, antihypertensive treatment, treatment with SERMS (selective oestrogen receptor modulators).

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

of PCOS with arterial stiffness. Furthermore, PCOS women with PWV above the median tended to have a worse metabolic profile with higher FAI and significantly lower gonadotrophin levels (FSH and LH), probably reflecting a suppressing effect of increased steroids on pituitary secretion.

The results of the present study demonstrate that PCOS is not associated with endothelial function or markers of subclinical atherosclerosis. As this is the first study to assess vascular function and structure in a pure postmenopausal population with a putative PCOS phenotype, comparisons with other studies assessing mainly premenopausal women cannot be made safely. However, it seems that these studies as well show conflicting results in regard to endothelial function and IMT [18–25], being characterized by similar methodological limitations such as the studies of vascular function, as mentioned earlier. In addition, the postmenopausal status, as a strong CVD risk factor, may attenuate the impact of PCOS on the process of atherosclerosis, accounting in part for the discrepancy. As we have demonstrated in a previous study, women soon after menopause have the same prevalence of subclinical atherosclerosis compared with men matched for CVD risk factors [25]. The structural and functional deterioration of the cardiovascular system, therefore, incurred by postmenopausal oestrogen loss may impose difficulties in assessing the net effect of PCOS after the menopause.

The mechanism by which PCOS may contribute to the development of arterial stiffness remains under investigation. Regarding the contribution of individual PCOS features, hyperandrogenism and insulin resistance were the most significant predictors of arterial stiffness. Hyperandrogenism persists after menopause in women with PCOS [7]. A direct effect of the hyperandrogenic state on arterial stiffness is supported by evidence from rat models, wherein testosterone favours vascular contraction and interferes with estradiol-mediated endothelium-dependent vasodilation [26]. As we have shown in a previous study, higher androgen levels are associated with increased arterial stiffness in postmenopausal women independently of age, BMI or blood pressure [10]. In a recent clinical trial, lowering androgen levels with a combined oral contraceptive resulted in lower arterial stiffness over a period of 12 months in women with PCOS [27], further supporting this hypothesis.

Insulin resistance is independently correlated to arterial stiffness in postmenopausal women [28]. Concerning women with PCOS, medical treatment of insulin resistance with insulin sensitizers improves arterial compliance [29]. Moreover, insulin resistance and hyperandrogenism stimulate low-grade inflammation independently of obesity in women with PCOS [30–32], a mechanism possibly implicated in the development of arterial stiffness [31]. The pathophysiology of insulin resistance appears to differ between PCOS and states such as obesity or diabetes: whereas obesity is associated mainly with hepatic insulin resistance, in-vivo insulin action is profoundly decreased in skeletal muscle of women with PCOS, possibly following signalling defects [4]. Given the different pathophysiologic mechanism, the coexistence of obesity in a woman with PCOS incrementally results in a more severe cardiometabolic profile [4]. Taken together, PCOS appears to consist of a constellation of conditions that incrementally affect vascular function. Indeed, PWV in our population progressively increased with the addition of each PCOS-related symptom, further supporting this hypothesis.

This study has certain limitations. Although the size of the PCOS group appears relatively small and may have prohibited the detection of associations with other vascular markers, it provided adequate power to detect significant differences in arterial stiffness as compared with controls according to our sample size calculations. We have tried, however, to employ very strict selection criteria, screening an initial population of 702 women to result finally in 286 women entering the analysis. Furthermore, the definition of the PCOS phenotype is indirect and subject to recall bias. Finally, the cross-sectional design does not permit the detection of causality. On the contrary, strength of our study is the fact that it is based on a healthy population and the results are, therefore, applicable to the community.

In conclusion, the presence of a putative PCOS phenotype in asymptomatic nondiabetic women is associated with an adverse cardiometabolic profile and an independent significant effect on arterial stiffness. Among the individual PCOS features, insulin resistance and hyperandrogenism display the most significant associations with PWV. Whether PCOS confers an increased risk of CVD or new onset hypertension independently of coexisting traditional risk factors remains to be elucidated in future studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the staff of the Menopause Clinic, Aretaieio Hospital (2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Athens, Greece) for their fruitful cooperation.

Sources of any support: This research did not receive any specific support in the form of equipment, drugs or any combination of these.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare. This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

REFERENCES

1. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas* 2011; 68:13–16.
2. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2038–2049.
3. Atkin S. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:823–824.
4. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97:28–38.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237–4245.
7. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeoroglou E, Grigoriou O, Chrousos GP, *et al.* Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:623–631.
8. Kaertz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* 2007; 14:284–292.
9. Kaertz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Adipocytokine profiles in a putative novel postmenopausal polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotype parallel those in premenopausal PCOS: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2012; 61:1238–1241.
10. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, *et al.* Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism* 2012; 61:193–201.
11. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium. 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75–80.
12. Stein JH, Korcarz CE, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement. *Prev Cardiol* 2009; 12:34–38.
13. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:507–522.
14. O'Rourke MF. Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man. *Cardiovasc Res* 1970; 4:291–300.
15. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39:175–191.
16. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
17. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40:433–449; ix–x.
18. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2414–2421.
19. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:406–411.
20. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5711–5716.
21. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18:112–126.
22. Cussons AJ, Watts GF, Stuckey BG. Dissociation of endothelial function and arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:808–814.
23. Zueff LF, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:341–347.
24. Sathyapalan T, Atkin SL. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:575–583.
25. Stamatelopoulos KS, Armeni E, Georgiopoulos G, Kazani M, Kyrkou K, Stellos K, *et al.* Recently postmenopausal women have the same prevalence of subclinical carotid atherosclerosis as age and traditional risk factor matched men. *Atherosclerosis* 2012; 221:508–513.
26. Hillebrand U, Hausberg M, Lang D, Stock C, Riethmuller C, Callies C, Bussemaker E. How steroid hormones act on the endothelium – insights by atomic force microscopy. *Pflugers Arch* 2008; 456:51–60.
27. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, Dos Reis RM, de Sa MF, Ferriani RA. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2012; 86:268–275.
28. Park JS, Nam JS, Cho MH, Yoo JS, Ahn CW, Jee SH, *et al.* Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17:779–784.
29. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Iuzio SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:722–730.
30. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335:30–41.
31. Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB. Inflammation and large arteries: potential mechanisms for inflammation-induced arterial stiffness. *Artery Res* 2012; 6:59–64.
32. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95:1048–1058; e1–e2.

Reviewer's Summary Evaluation

Reviewer 1

This paper presents data of incremental effects of polycystic ovary syndrome (PCOS) components in older women on arterial stiffness measured as pulse wave velocity, independent of blood pressure and age. Although cross-sectional, the PCOS criteria were detailed and suggest androgenic influences may affect the vessel wall directly. Longitudinal data will be helpful.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.