



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση προγράμματος: Καθηγήτρια Καλανταρίδου Σοφία

«Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Υπογονιμότητα»

Μεταπτυχιακή Εργασία

Φωτεινή Σαλιακέλλη

Επιβλέποντες:

Νικόλαος Παπαντωνίου, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Δημήτριος Κασσάνος, Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Χαράλαμπος Συριστατίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2019

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....σελ.4

1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

1.1. Παθογενετικός μηχανισμός.....σελ. 5-6

1.2. Γενετικοί Παράγοντες.....σελ. 7

1.3. Κλινικές εκδηλώσεις.....σελ. 7-8

1.4. Διαγνωστικά κριτήρια για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ. 8-10

2. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Πώς επηρεάζει τη ζωή της γυναίκας.

2.1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Παχυσαρκία.....σελ. 10-12

2.2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ. 12-14

2.3. Σεξουαλική δυσλειτουργία και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ.15-16

2.4. Υπερτρίχωση/ Αλωπεκία.....σελ. 15-17

2.5. Ακμή.....σελ.18

2.6. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και καρδιαγγειακές νόσοι.....σελ.19-20

2.7. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και καρκίνος.....σελ.20-21

3. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και γονιμότητα

3.1. Ο φυσιολογικός μηχανισμός ωορρηξίας.....σελ. 22-25

3.2. Ο μηχανισμός ενδοκρινούς ανατροφοδότησης κατά το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ. 25-26

3.3. Διερεύνηση για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ. 26-28

| | |
|---|--|
| 3.4. Υπερηχογραφικός Έλεγχος.....σελ. 28-30 | |
| 3.5. Πώς επηρεάζει το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών τη γονιμότητα της γυναίκας.....σελ. 30 | |
| 4. Μέθοδοι αντιμετώπισης γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα γονιμότητας | |
| 4.1. Αλλαγές στο τρόπο ζωής. Άσκηση, απώλεια βάρους.....σελ. 31-34 | |
| 4.2. Βαριατρική επέμβαση.....σελ. 34-36 | |
| 4.3 Κιτρική κλομφαίνη.....σελ. 36-38 | |
| 4.4. Αναστολείς αρωματάσης.....σελ. 39-40 | |
| 4.5. Μετορμίνη.....σελ. 40-42 | |
| 4.6. Θεραπεία με γοναδοτροπίνη.....σελ. 42-43 | |
| 4.7. Λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών.....σελ. 43-45 | |
| 4.8. Συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείεςσελ. 45-46 | |
| 4.9. Εξωσωματική γονιμοποίηση.....σελ. 46-48 | |
| 4.10. Κίνδυνοι για την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....σελ. 48 | |
| 4.11. Ο ρόλος της μαιάς στη συμβουλευτική γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα γονιμότητας.....σελ. 49-50 | |
| 5. Περιορισμοί της έρευνας και μελλοντικές κατευθύνσεις.....σελ.50 | |

ABSTRACT

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πρόλογος

Η παρούσα εργασία επιχειρεί να παρουσιάσει τα συχνότερα ευρήματα που εμφανίζονται σε γυναίκες που πάσχουν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, ενώ ιδιαίτερο βάρος θα δοθεί στο ζήτημα της υπογονιμότητας, ένα συχνό εύρημα στις συγκεκριμένες ασθενείς. Θα παρουσιαστεί ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζεται η γυναικεία γονιμότητα όταν πάσχει από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, καθώς επίσης και οι υφιστάμενες μέθοδοι αντιμετώπισης που προτείνονται στη διεθνή βιβλιογραφία για την αντιμετώπιση του προβλήματος της υπογονιμότητας.

Η εργασία αποτελείται από δυο μέρη. Στο πρώτο μέρος παρουσιάζονται αδρομερώς, η ιστορία του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, τον παθογενετικό μηχανισμό, το γενετικό υπόβαθρο, τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν προτεθεί σχετικά, καθώς και τα βασικά ευρήματα που δυσχεραίνουν την καθημερινότητα και την υγεία των πάσχουσων γυναικών. Στο δεύτερο μέρος αναλύεται ο τρόπος που επηρεάζει το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών τη φυσιολογική ενδοκρινή λειτουργία και άρα τη γονιμότητα των γυναικών, ενώ θα παρουσιαστούν οι φαρμακευτικές, οι χειρουργικές, οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης, καθώς και η μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε πάσχουσες γυναίκες. Για την εμβάθυνση στα συγκεκριμένα ζητήματα, ανασύρθηκαν σχετικά άρθρα από τις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane με λέξεις/φράσεις κλειδιά: PCOS, fertilityandPCOS, PCOSeffectineverydaylife.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι να αποτελέσει ένα εργαλείο εμπλουτισμού της γνώσης των επαγγελματιών υγείας που ασχολούνται με το ζήτημα της υπογονιμότητας σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Γνωστό και με την ονομασία Σύνδρομο Stein-Leventhal, οφειλόμενη στους πρώτους που παρατήρησαν και περιέγραψαν, εν έτι 1935, τα κλινικά χαρακτηριστικά 7 γυναικών που περιελάμβαναν αμηνόρροια, υπερτρίχωση, διογκωμένες ωοθήκες με πολλαπλές κύστες (1). Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια από τις συχνότερα εμφανιζόμενες γυναικολογικές διαταραχές και ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που επιλέγονται, μπορεί να επηρεάζει μέχρι και το 15-20% του συνολικού γυναικείου πληθυσμού. Στις μέρες μας, αναγνωρίζεται από την ιατρική κοινότητα ως μια κοινή, ετερογενής και κληρονομήσιμη διαταραχή, η οποία φαίνεται να είναι παρούσα καθόλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Οι κύριες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερανδρογοναιμία, ωοθηκική δυσλειτουργία και πολυκυστικές ωοθήκες, αν και οι εκδηλώσεις αυτές ποικίλουν αρκετά από άτομο σε άτομο. Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι μια διαταραχή που επηρεάζει το ενδοκρινικό, το μεταβολικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι στη πλειοψηφία των πάσχουσων, συνυπάρχει ως εύρημα η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναμία, καθιστώντας τις σε υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό για εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου (2).

1.1. Παθογενετικός Μηχανισμός

Σε γενικές γραμμές, το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της υπερέκκρισης ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Πιο συγκεκριμένα, τα 2/3 των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν φυσιολογική λειτουργία ανδρογονικής έκκρισης, που όμως χαρακτηρίζεται από

υπεραπόκριση της 17-υδροξυπρογεστερόνης στο ερέθισμα της γοναδοτροπίνης. Το άλλο 1/3 εμφανίζει ταυτόχρονα υπερρέκριση τεστοστερόνης, όταν καταστέλλεται η παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες με τη δοκιμασία καταστολής ανδρογόνων με δεξαμεθαζόνη, ενώ ένα 3% των πάσχουσων εμφανίζει αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ανεξάρτητα από οποιαδήποτε άλλη συνθήκη. Ταυτόχρονα, οι μισές γυναίκες που εμφανίζουν εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών υπερηχογραφικά, έχουν ταυτόχρονα κάποια δυσλειτουργία στην ανδρογονική στεροειδογένεση. Τα κύτταρα θήκης των ασθενών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν μια εγγενή στεροειδογενετική δυσλειτουργία, σχετιζόμενη με τη δυσλειτουργία των κυττάρων *granulosa*, καθώς υπερεκκρίνουν το στεροειδογενετικό ένζυμο κυτόχρωμα P450c17, γεγονός που προσδιορίζει και το φαινότυπο του Συνδρόμου. Παράλληλα, οι ωοθήκες των ασθενών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν πολυάριθμα κυστίδια με παρουσία υπερπλασίας κυττάρων θήκης και λέπτυνση του φλοιού, τα οποία δημιουργούνται από την αδυναμία ανάπτυξης από το στάδιο των πρωτογενών ωοθυλακίων και της συνεπακόλουθης υποστροφής τους σε μικρά ανενεργά ωοθυλάκια. Η υπερανδρογοναιμία και η υπερινσουλιναιμία είναι υπεύθυνες για αυτές τις μορφολογικές αλλαγές, στις περισσότερες περιπτώσεις.

Παράλληλα, οι μισές ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν εικόνα μεταβολικού συνδρόμου με παχυσαρκία ή/και αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία επιδεινώνει την υπερανδρογοναιμία. Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να προκύπτει ως μια πάθηση με πολυπαραγοντική αιτιολογία που οφείλεται σε συνδυασμό κληρονομικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων. Οι κληρονομικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, την υπερανδρογοναιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες δυσλειτουργίες στην έκκριση της ινσουλίνης. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την έκθεση των θήλων εμβρύων σε ανδρογόνα προγεννητικά, ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου λόγω ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών, αλλά και την επίκτητη παχυσαρκία.

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια διάγνωση που προκύπτει εξ αποκλεισμού παραγόντων. Συνοπτικά, η υπερανδρογοναιμία διαγιγνώσκεται διαφορετικά ως φυσιολογική ανωοθυλακιορρηξία της εφηβείας, συγγενή υπερπλασία των αδένων, ανωμαλίες στην έκκριση στεροειδών ορμονών, σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, ακρομεγαλία, επιληψία (με ή χωρίς τη λήψη βαλπροϊκού οξέος, ανωμαλίες στην ανάπτυξη των γεννητικών

οργάνων, σχετιζόμενη με την κύηση υπερανδρογοναιμία, υπερπρολακτιναιμία, ανεπάρκεια κορτιζόνης, σύνδρομο Cushing, αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή, ιδιοπαθή υπερανδρογοναιμία και όγκους με χαρακτηριστικά αρρενοποίησης (2).

1.2. Γενετικοί παράγοντες

Η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην ανίχνευση συγκεκριμένων γονιδίων που αποτελούν την εγγενή αιτία του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί διάφοροι πολυμορφισμοί και γονιδιακές συνδέσεις και εκφράσεις γονιδίων που σχετίζονται με την κωδικοποίηση στεροειδογόνων ενζύμων, υποδοχέων ανδρογόνων και υποδοχέων γοναδοτροπίνης. Επίσης, έχουν μελετηθεί γονίδια που σχετίζονται με ανωμαλίες στην ινσουλίνη, στην παχυσαρκία και στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων. Η δυσλειτουργία των γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική ανάπτυξη υποδηλώνεται από τις αναφορές αύξησης των πρωτογενών γονιδίων στο ενδομήτριο και τη μείωση των τελομερών στα λευκοκύτταρα.

Σύμφωνα με μελέτη γενωμικής σύνδεσης (GenomeWideAssociationStudy – GWAS) των Shietal. (2011) (3), για τον εντοπισμό των συνδεδεμένων γονιδίων ανέδειξαν ως κύρια ευρήματα στον πληθυσμό που μελετήθηκε ότι υπήρχαν πολυμορφισμοί στην ινιδιλίνη 3 και την προοπιομελανοκορτίνη. Ενώ, πρόσφατα βρέθηκε ότι η θέση σύνδεσης του DENND1A (MIM * 613633) είναι ένα κοινό σημείο σε πολλές ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (4).

1.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Όπως προαναφέρεται, οι κλινικές εκδηλώσεις του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών ποικίλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο. Η πιο συνήθης αιτία που κάνει τις γυναίκες να αναζητούν τη βοήθεια του επαγγελματία υγείας είναι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσης, αλλά και οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας και η υπογονιμότητα.

Στις διαταραχές της εμμήνου ρύσης περιλαμβάνονται η αραιομηνόρροια, η αμηνόρροια και οι παρατεταμένης διάρκειας εμμηνόρροιες με ακανόνιστο κύκλο. Σε ένα 30% των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, ωστόσο, δεν παρατηρείται καμία αλλαγή στον έμμηνο

κύκλο. Γυναίκες που προσέρχονται με αραιομηνόρροια, 9 στις 10 φορές θα διαγνωσθούν εντέλει με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, ενώ αυτές που προσέρχονται με αμηνόρροια, το αντίστοιχο ποσοστό 3-4 στις 10 (5). 3 στις 4 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν στην ασυνήθιστη τριχοφυία, ή υπερτρίχωση, ως αποτέλεσμα της υπερανδρογοναιμίας (6).

1.3.1 Εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας

Υπερτρίχωση

Υπερτρίχωση εμφανίζει το 70% των γυναικών, καθιστώντας τη μια από τις πιο συνηθισμένες εκδηλώσεις του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (7). Για την αξιολόγησή της έχει δημιουργηθεί η κλίμακα Ferriman-Gallwey (8). Σύμφωνα με την κλίμακα αυτή μετρείται το ποσοστό τριχοφυίας σε επτά διαφορετικά μέρη του σώματος: άνω χείλος, πηγούνι/πρόσωπο, στέρνο, πλάτη, κοιλιά, χέρια και μηροί. Η αξιολόγηση γίνεται με βαθμολόγηση από 0-4, με το 0 να υποδεικνύει την απουσία τριχοφυίας και το 4 αντίστοιχα να υποδεικνύει έντονη τριχοφυία. Συνολικό σκορ άνω του 8 είναι ένδειξη υπερτρίχωσης. Οι 9 στις 10 γυναίκες με υπερτρίχωση εμφανίζουν εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, ακόμη και αν έχουν φυσιολογικό εμμηνορυσιακό κύκλο (9).

Ακμή

Σε ποσοστό 15-30% ενήλικων γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, προσέρχονται με έντονη ακμή, η οποία αποδίδεται στην έκφραση της 5-ρεντουκτάσης στους σμηγματογόνους αδένες (10).

Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα επηρεάζει 4 στις 10 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και στη συντριπτική πλειοψηφία τους, οι γυναίκες με ανωοθηλακιορρηξία διαγιγνώσκονται με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Τα ωοθυλάκια φτάνουν σε διάμετρο τα 4-8 χιλ., αλλά καθώς το κυρίαρχο ωοθηλάκιο δεν αναπτύσσεται, δεν υπάρχει και ωορρηξία. Ταυτόχρονα, μεγάλη συχνότητα υπάρχει σε αυτόματες εκτρώσεις, οι οποίες δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες (11).

1.4. Διαγνωστικά κριτήρια για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Τρεις διαφορετικοί διεθνείς οργανισμοί υγείας, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας/ Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινων Νοσημάτων (NIC/NICHHD), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας/ Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ESHRE/ASRM), καθώς και η Εταιρεία Υπερέκκρισης Ανδρογόνων και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν περιγράψει με χρονολογική σειρά τα διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με τα οποία γίνεται η διάγνωση του συνδρόμου.

Η πρώτη ταξινόμηση των κριτηρίων διάγνωσης έγινε το 1992 (12) από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας/ Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινων Νοσημάτων (NIC/NICHHD). η βιβλιογραφία στο τέλος Σύμφωνα με τον συγκεκριμένο οργανισμό, η διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών γίνεται αφενός με την κλινική ή/και βιοχημική επιβεβαίωση υπερανδρογοναιμίας και αφετέρου με τη δυσλειτουργία του εμμηνορυσιακού κύκλου.

Το 2004 (13) η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας/ Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ESHRE/ASRM), αναθεώρησε τα υφιστάμενα διαγνωστικά κριτήρια και διατύπωσε εκ νέου, θεωρώντας ότι για τη διάγνωση των πολυκυστικών ωοθηκών χρειάζεται η ταυτόχρονη παρουσία τριών παραγόντων: κλινική ή/και βιοχημική επιβεβαίωση υπερανδρογοναιμίας, αραιοωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία και υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών.

Οι νεότερη ταξινόμηση είναι εκείνη της Εταιρείας Υπερέκκρισης Ανδρογόνων και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, το 2006 (14), η οποία αναφέρει ότι η διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών γίνεται σε περίπτωση που εξακριβωθεί κλινική ή/και βιοχημική επιβεβαίωση υπερανδρογοναιμίας και ωοθηκική δυσλειτουργία ή/και υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών.

Ανάμεσα στις τρεις προαναφερόμενες ταξινομήσεις εντοπίζονται συγκεκριμένες διαφορές (15). Το κοινό σημείο είναι οι εξ' αποκλεισμού διαφορικές διαγνώσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων, μη τυπική υπερπλασία επινεφριδίων, σύνδρομο Cushing, ιδιοπαθή υπερανδρογοναιμία, ιδιοπαθή υπερτρίχωση, υπερπρολακτιναιμία, εκκρητικός ιστός ανδρογόνων και διαταραχές του θυρεοειδούς. Και οι τρεις ταξινομήσεις

θεωρούν ότι η υπερηχογραφική απεικόνιση των πολυκυστικών ωοθηκών είναι ανεπαρκές κριτήριο, μιας και η εικόνα αυτή εμφανίζεται σε ένα 20-30% των υγείων γυναικών.

Οι δυο οργανισμοί, ο NIH/NICHD και η Εταιρεία Υπερέκκρισης Ανδρογόνων θεωρούν ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας, όπως αυξημένη ελεύθερη τεστοστερόνη, μειωμένη αιμοσφαιρίνη δεσμευμένη σε ορμόνες φύλου ή αυξημένη θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη. Στον αντίποδα, όμως, η ESHRE/ASRM θεωρεί εφικτή τη διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, ακόμα και επί απουσίας της υπερανδρογοναιμίας, καθώς είναι αρκετή η υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών και η ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία. Παράλληλα, η ESHRE/ASRM έχει διατυπώσει με μεγάλη ακρίβεια την εικόνα της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών, η οποία περιλαμβάνει 12 ή περισσότερα ωοθυλάκια από 2 ως 9 χιλ ή ο συνολικός όγκος της ωοθήκης να είναι μεγαλύτερος από 10 κ.εκ.

| Κριτήρια | NIH 1990 | Rotterdam 2003 | Androgen Excess Society 2006 |
|----------------------|--|--|--|
| Διαγνωστικά Κριτήρια | <p>Περιλαμβάνονται απαραίτητα</p> <p>Χρόνια ανωοθυλακιορρηξία</p> <p>Κλινικά και/ή βιοχημικά σημεία υπερανδρογοναιμίας</p> | <p>Δυο από τα επόμενα τρία κριτήρια</p> <p>1. Ολιγο/ανωοθυλακιορρηξία</p> <p>2. Κλινικά και/ή βιοχημικά σημεία υπερανδρογοναιμίας</p> <p>3. Πολυκυστικές ωοθήκες στο Υ/Γ</p> | <p>Περιλαμβάνονται απαραίτητα</p> <p>Ωοθηκική δυσλειτουργία, ολιγο/ανωοθυλακιορρηξία, εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών στο Υ/Γ.</p> <p>Υπερέκκριση ανδρογόνων, υπερτρίχωση, υπερανδρογοναιμία</p> |

1 Διαγνωστικά Κριτήρια για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

2. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Πώς επηρεάζει τη ζωή της γυναίκας;

2.1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Παχυσαρκία

Γενετικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Σύμφωνα με έρευνα των KahsarMilleretal. (2000) (16), οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το 24% των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είχε μητέρα με αντίστοιχη συμπτωματολογία, ενώ το 32% των γυναικών είχε μια αδελφή με τη συγκεκριμένη νόσο. Παράλληλα, αν σε μια οικογένεια υπάρχει γυναίκα διαγνωσμένη με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, τότε και οι υπόλοιπες γυναίκες στην οικογένεια διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν τις ίδιες μεταβολικές ανωμαλίες. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχει συσχετισθεί συγκεκριμένο γονίδιο, αλλά ποικίλες ακολουθίες γονιδίων φαίνεται να εμπλέκονται στην εκδήλωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, γεγονός που ενδεχομένως μπορεί να εξηγήσει το μεγάλο εύρος των συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε γυναίκες διαφορετικών ηλικιακών ομάδων.

Η καθημερινότητα των γυναικών που πάσχουν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών επηρεάζεται σε αρκετά επίπεδα και για το λόγο αυτό, η συμβουλευτική που λαμβάνουν θα πρέπει να έχει στοχευμένη κατεύθυνση. Βασική επίπτωση αποτελεί η αύξηση του σωματικού βάρους. Από την αρχική περιγραφή των Stein και Leventhal, η παχυσαρκία έχει αναγνωρισθεί ως κοινό χαρακτηριστικό του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών ανέρχεται ως το 80%. Είναι σαφές ότι το ποσοστό αυτό επηρεάζεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και η άθληση, ωστόσο η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι αιτιακή. Παράλληλα, η εμφάνιση της παχυσαρκίας φαίνεται να επιδεινώνει τόσο την κλινική εικόνα της ίδιας της ασθενούς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, όσο και πολλές από τις αναπαραγωγικές και μεταβολικές συνέπειες που σχετίζονται με αυτό.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα σύνηθες εύρημα σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, το οποίο είναι ανεξάρτητο από την παχυσαρκία. Η μεσολαβούμενη από ινσουλίνη διάθεση γλυκόζης, η οποία αντικατοπτρίζει κυρίως την δράση ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες, μειώνεται κατά 35-40% στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σε σύγκριση με τις τιμές των φυσιολογικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η κατάσταση αυτή είναι μεν ανεξάρτητη επιδεινώνεται δε από την παχυσαρκία. Αντίθετα, η αντοχή στην ηπατική ινσουλίνη, η οποία χαρακτηρίζεται τόσο από την αυξημένη παραγωγή μεταβολικής γλυκόζης όσο και από την μειωμένη ευαισθησία στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης με

μεσολάβηση της ινσουλίνης, υπάρχει μόνο σε παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, δεδομένο που συμβάλλει στη δυσλειτουργία της γλυκόζης στις συγκεκριμένες γυναίκες. Συνοπτικά, το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σχετίζεται με ελαττώματα στην ευαισθησία και την έκκριση ινσουλίνης, τα οποία επιδεινώνονται περαιτέρω από την παχυσαρκία (17).

Η σχέση παχυσαρκίας και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι αμφίπλευρη, όπως φαίνεται από όλο και περισσότερες έρευνες. Οι αναπαραγωγικές διαταραχές είναι πιο συχνές σε παχύσαρκες γυναίκες ανεξάρτητα από το αν έχουν διαγνωστεί με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών ή όχι. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να έχουν ανωμαλίες στην έμμηνου ρύση και υπογονιμότητα, σε σχέση με τις γυναίκες με κανονικό βάρος. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ο κίνδυνος της υπογονιμότητας αυξάνεται όταν υπάρχει ΔΜΣ 24 kg / m^2 και συνεχίζει να αυξάνεται με την αύξηση του ΔΜΣ. Στις περιπτώσεις αυτές, η μείωση του βάρους, μπορεί να αποκαταστήσει και τη γονιμότητα.

Η εμφάνιση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών μεταξύ παχύσαρκων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνισή του σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες προεμμηνόπαυσιακής ηλικίας, γεγονός που δείχνει μεγάλη αύξηση του επιπολασμού στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Για το λόγο αυτό, προτείνεται εκτός από λεπτομερές γυναικολογικό ιστορικό να διερευνάται και η περίπτωση υπερανδρογοναιμίας (19).

2. 2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή προορμόνη, την οποία το σώμα μας χρησιμοποιεί για να παράξει ορμόνες. Δύο σημαντικές μορφές βιταμίνης D που είναι σημαντικές για τον άνθρωπο είναι η βιταμίνη D₂ ή η εργοκαλσιφερόλη και η βιταμίνη D₃ ή η χολοκαλσιφερόλη. Η βιταμίνη D₃ παράγεται από τον οργανισμό μας όταν το δέρμα εκτίθεται στην υπεριώδη ακτινοβολία στο ηλιακό φως. Και οι δύο μορφές μετατρέπονται σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25 OHD₃) στο ήπαρ. Στη συνέχεια, στα νεφρά μετατρέπεται σε καλσιτριόλη, την ενεργό μορφή βιταμίνης D στο σώμα.

Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική διαδικασία, καθώς είναι συμμετέχει στη ωοθυλακική ανάπτυξη και ωρίμανση, μέσω της μετατροπής της αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH) και της παραγωγής προγεστερόνης, καθώς επίσης, επιδρά στη

σύσταση της γλυκόζης, μέσω ενός ειδικού υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) στα παγκρεατικά β-κύτταρα και τους σκελετικούς μύες, ο οποίος αφορά στην έκφραση του ενζύμου της 1-α-υδροξυλάσης που μετατρέπει την 25-υδροξυ βιταμίνη D [25 (OH)] σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, ενώ συνεπικουρεί την έκκριση ινσουλίνης.(19)

Ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης D σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι περίπου 67-85%, με συγκεντρώσεις στον ορό 25 (OH) D < 20 ng / ml³. Παρόλο που δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στα επίπεδα των 25 (OH) D μεταξύ των πάσχουσων γυναικών και των μη πάσχουσων, ο υψηλός βαθμός ανεπάρκειας της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο που μπορεί να έχει μεγάλες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Ταυτόχρονα, τα χαμηλά επίπεδα 25 (OH) D μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, των ωοθηκικών κύστεων, των ανωμαλιών της εμμήνου ρύσης, της υπογονιμότητας, του υπερανδρογονισμού, της παχυσαρκίας και της αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων.

Η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τα ασυνήθιστα αυξημένα επίπεδα αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH) στον ορό και να αυξήσει τους υποδοχείς των τελικών προϊόντων της γλυκόλυσης, ιδιαίτερα σε γυναίκες που έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Την ίδια στιγμή, η ταυτόχρονη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D και συμπληρώματος ασβεστίου, παράλληλα με τη θεραπεία με μετφορμίνη (βλ. επόμενο κεφάλαιο) σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ομαλοποίηση της εμμήνου ρύσης και του ωοθυλακιορρηκτικού κύκλου (19).

2.3. Η επιρροή του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών στο ψυχοσυναισθηματικό κόσμο της γυναίκας.

Σύμφωνα με την υφιστάμενη διεθνή βιβλιογραφία, τόσο οι συνέπειες στη σωματική όσο και στη ψυχική υγεία των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, παρόλο που πρόκειται για νόσο με μεγάλο επιπολασμό στον παγκόσμιο πληθυσμό. Η μέτρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών είναι δύσκολο να γίνει με ακρίβεια, καθώς η έκφραση της ικανοποίησης ή της δυσαρέσκειας είναι ποικίλλουν από άτομο σε άτομο. Για μια γυναίκα μπορεί να αποτελεί στοχοθεσία ζωής η τεκνοποίηση, ενώ για μια άλλη η επαγγελματική

καταξίωση και ου το καθεξής. Το σημαντικό είναι η ολιστική θεώρηση και διερεύνηση της επιροής του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών σε διάφορες εκφάνσεις της ζωής της εκάστοτε γυναίκας, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τόσο το μυαλό, το σώμα, όσο και την ταυτότητά της (19).

Οι Brady, Mousa & Mousa (2009), διερεύνησαν τα σωματικά και συναισθηματικά συμπτώματα που σχετίζονται με το τραύμα, τις συναισθηματικές επιπτώσεις της υπογονιμότητας, αλλά και τα σωματικά συμπτώματα που συνδέονται με την έμμηνου ρύση, τα οποία μπορούν να αλλοιώσουν τη συνολική ποιότητα ζωής των γυναικών (20). Οι εν λόγω ερευνητές, υιοθετούν την άποψη ότι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι στην πραγματικότητα κάτι περισσότερο από μια ενδοκρινική διαταραχή και ότι οι επιπτώσεις της νόσου μπορούν να επιφέρουν συναισθηματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικής δυσφορίας, εφόσον τα συμπτώματα της νόσου όπως η παχυσαρκία, η υπερτρίχωση και η υπογονιμότητα έχουν ισχυρή επίδραση στην ψυχοκοινωνική εμπειρία των γυναικών. Επιπλέον, αναφέρουν ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχει δειχθεί να έχουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης και γενικότερα ψυχολογικής νοσηρότητας. Ένα ποσοστό 15,4% αναφέρεται να έχει μετρήσεις που υποδηλώνουν ψυχική διαταραχή, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η σχέση μεταξύ ψυχικής νόσου και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι σχέση αιτίου αιτιατού, αλλά περισσότερο σχετίζεται με την ανάγκη για εξατομίκευση της θεραπείας ώστε να ταιριάζει καλύτερα στις επιμέρους διαφορές των προφίλων των ασθενών.

2.3. Σεξουαλική δυσλειτουργία και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Καθώς το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών επιφέρει διάφορες αλλαγές στην καθημερινότητα της γυναίκας, είναι εύλογο ότι οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν πολλούς τομείς. Ένας από τους τομείς που είναι πιθανό να λάβει αποτύπωμα από τη νόσο είναι εκείνος της σεξουαλικής ζωής της γυναίκας. Οι αλλαγές στο σώμα, αλλά και στην αντίληψη της προσωπικής αισθητικής (λόγω υπερτρίχωσης, παχυσαρκίας, ακμής ή αλωπεκίας), αλλά και η ανισορροπία που εμφανίζεται στις σεξουαλικές ορμόνες κατά συνέπεια, ενδέχεται να οδηγήσει σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και της σεξουαλικής υγείας των γυναικών, ενώ μπορεί επίσης να εσυνδεθεί με ψυχολογικές διαταραχές, σοβαρή κατάθλιψη και διπολική διαταραχή. Οι εν λόγω διαταραχές, αλλά και η λήψη θεραπευτικών σκευασμάτων γι' αυτές μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη

σεξουαλική υγεία της γυναίκας. Στη διεθνή βιβλιογραφία, οι υφιστάμενες έρευνες έχουν μελετήσει κυρίως την ποιότητα της σεξουαλικής λειτουργίας ή το σεξουαλικό προσανατολισμό (20).

Η μελέτη των σεξουαλικών προβλημάτων ή των σεξουαλικών δυσλειτουργιών αφορά σε ζητήματα που εμφανίζονται σε κάθε έκφανση της σεξουαλικότητας, τα οποία μπορεί να εμποδίζουν ένα άτομο ή ένα ζευγάρι να βιώσει την προσδοκώμενη ικανοποίηση μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται είναι δομημένα να αξιολογούν συγκεκριμένους τομείς της σεξουαλικής υγείας, όπως η σεξουαλική επιθυμία, η διέγερση, η λίπναση, ο οργασμός, η ικανοποίηση και ο πόνος. Ωστόσο, καθώς ο τομέας της σεξουαλικής υγείας είναι εξαρτημένος από ποικίλους παράγοντες, δεν είναι δόκιμο να συσχετισθεί πλήρως η επιρροή στη σεξουαλική υγεία με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αν και οι αλλαγές στην εικόνα του ατόμου ή στην ψυχολογία του, είναι αρκετά πιθανό να επηρεάζουν κατά περιπτώσεις και τη σεξουαλική του υγεία.

2.4.Υπερτρίχωση/ Αλωπεκία

Μια ακόμη έκφανση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών που επηρεάζει την εικόνα και την καθημερινότητα της πάσχουσας γυναίκας είναι αφενός η υπερτρίχωση σε περιοχές όπως το πρόσωπο, η κοιλιά και τα άκρα και αφετέρου η εμφάνιση αλωπεκίας στο τριχωτό της κεφαλής.

Ο κύκλος ωορρηξίας εμφανίζει ορμονικές ανωμαλίες. Η υπερπαραγωγή ή η μειωμένη παραγωγή ορισμένων ορμονών μπορεί να επηρεάσει πολλά διαφορετικά συστήματα του σώματος. Η υπρέκκριση της LH ή της ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει υπερβολική παραγωγή των ανδρογόνων στις ωοθήκες. Παράλληλα, η ανεπαρκής έκκριση της FSH μπορεί να βλάψει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και να αποτρέψει την ωορρηξία, με αποτέλεσμα την υπογονιμότητα. Η έλλειψη ωορρηξίας στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχει ως αποτέλεσμα τα συνεχή υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, αλλά και ανεπαρκή προγεστερόνη. Χωρίς προγεστερόνη, η συνεχιζόμενη έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσει υπερπλασία του ενδομητρίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βαριά και / ή ακανόνιστη αιμορραγία, ενώ για τους ίδιους λόγους, παρατηρείται να εμφανίζεται και η υπερτρίχωση στις συγκεκριμένες ασθενείς.

Η υπερτρίχωση είναι μια από τις βασικές εκδηλώσεις του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, η υφιστάμενη έρευνα έχει επικεντρωθεί στην αντιμετώπισή της. Ως θεραπευτική προσέγγιση δεν προτείνεται η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων για την αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης (αν και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της αραιομηνόρροιας και της αμηνόρροιας (26). Συχνά προτείνεται η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων με τη δραστική ουσία της σπιρονολακτόνης, μιας ουσίας με διουρητική δράση, η οποία ανταγωνίζεται την αλδοστερόνη και δεσμεύεται στους υποδοχείς ανδρογόνων. Ταυτόχρονα, ο μηχανισμός δράσης της σπιρονολακτόνης περιλαμβάνει την αναστολή της στεροειδογένεσης στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της αναγωγής στους υποδοχείς ανδρογόνων στα θυλάκια των τριχών. Η προτεινόμενη χρονική διάρκεια της θεραπείας είναι από 6 μήνες και πάνω, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία ή νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης οι γυναίκες θα πρέπει πριν τη λήψη της σπιρονολακτόνης να ενημερώνονται ότι σε ένα πολύ μικρό ποσοστό, η λήψη σπιρονολακτόνης συσχετίζεται με τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων σε αρσενικά έμβρυα. Τέλος η λήψη σπιρονολακτόνης μπορεί να προκαλέσει ζαλάδες, λήθαργο, ερύθημα, κεφαλαλγία και σύνδρομο Stevens-Johnson. Η οξική κυπροτερόνη, αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή ως θεραπευτικό σχήμα. Πρόκειται για ένα προγεσταγόνο με αντιανδρογονικές ιδιότητες, το οποίο συχνά συνδυάζεται με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων. Η φιναστερίδη είναι ένας ανταγωνιστής των ανδρογονικών υποδοχέων, αν και η λήψη της έχει σχετιστεί με ξηρότητα του δέρματος, σοβαρή ηπατοτοξικότητα, αλλά και με τερατογενέσεις. Επίσης, η φλουταμίδα έχει συσχετιστεί με παρενέργειες, όπως, μειωμένη λίμπιντο, διάρροια, ναυτία, έμμετους, αλλαγές στη διάθεση, αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας, ηπατοτοξικότητα. Γενικώς, πριν από τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης, θα πρέπει να αποσαφηνίζεται η διάθεση της γυναίκας για τεκνοποίηση και να αντιμετωπίζεται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με τη διάθεση αυτή.



2Χαρακτηριστική εικόνα υπερτρίχωσης στην περιοχή του προσώπου

Αναφορικά με την αλωπεκία, η οποία στην περίπτωση αυτή ονομάζεται ανδρογονική αλωπεκία, λόγω της εξάρτησής της από την υπερέκκριση ανδρογόνων στον οργανισμό της γυναίκας, δεν έχει δείχθει ως τώρα αν κάθε φορά που εμφανίζεται ως σύμπτωμα, σχετίζεται με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αλλά αντίθετα, όσες πάσχουν από αυτό, συχνά εμφανίζουν και ανδρογονική αλωπεκία. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 89 γυναίκες με ανδρογονική αλωπεκία και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και μετά από μετρήσεις που ελήφθησαν από υπερηχογράφημα πύελου και συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης, διυδροτεστοστερόνης και ορμόνης δεσμεύσεως σφαιρίνης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με αλωπεκία είχαν υψηλότερο επιπολασμό στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και στην υπερτρίχωση, σε σχέση με το πληθυσμό ελέγχου. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ ανδρογονικής αλωπεκίας και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, αλλά και τη γενικότερη σχέση με την υπερανδρογοναιμία (21).



3Ασθενής με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και αλωπεκία

2.5.Ακμή

Σε έρευνα των Pesericoetal. (1989) (23), φάνηκε ότι ο επιπολασμός του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι αυξημένος σε γυναίκες με ακμή, χωρίς αυτό να προϋποθέτει ότι εμφανίζονται ταυτόχρονα και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, παχυσαρκία ή υπερτρίχωση. Η φαρμακευτική θεραπεία της ακμής κατά το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι η λήψη ανασυνδυασμένου αντισυλληπτικού δισκίου, η οποία μειώνει τα ποσοστά της ανδρογοναιμίας. Ορισμένες φορές, χρησιμοποιούνται αντιανδρογονικά φάρμακα όπως οξική κιπροτερόνη, σπιρονολακτόνη και φιναστερίδη. Συστήνεται επίσης, η απώλεια βάρους και άσκηση.



4Εμφάνιση ακμής και λιπαρότητας στο πρόσωπο

2.6. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Καρδιαγγειακές νόσοι

Μια από τις πιο σοβαρές καταστάσεις για την υγεία της γυναίκας, είναι εκείνη που αφορά στην εμφάνιση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών και τη μετεμμηνοπαυσιακή εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (25) που πραγματοποιήθηκε, μελετήθηκαν προοπτικά γυναίκες σε διάστημα δυο δεκαετιών. Οι

συγκεκριμένες γυναίκες είχαν συμμετάσχει σε παλιότερη (1987) έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Τα κύρια ευρήματα ήταν ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών δεν φάνηκε να έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν εγκεφαλικά επεισόδια ή καρδιαγγειακές νόσους σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, βασικό εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι οι γυναίκες που έπασχαν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εξακολουθούσαν να εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστά υπέρτασης και υπερτριγλυκεριδαιμίας κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι στη συγκεκριμένη μελέτη, παρόλο που οι γυναίκες που συμμετείχαν είχαν χρονική απόσταση 20 ετών από τις προηγούμενες μετρήσεις τους, κατά την έρευνα του Π.Ο.Υ., ωστόσο οι ανεξάρτητες μεταβλητές δεν είχαν αλλάξει με την πάροδο των ετών, συνεπώς δεν υπήρχε ανάγκη προσαρμογής των κριτηρίων με βάση την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το βάρος, την περίμετρο της μέσης, το κάπνισμα ή τη σωματική δραστηριότητα. Πιο αναλυτικά, στα ευρήματα της έρευνας παρατίθεται ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φάνηκε να έχουν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι καπνίστριες από την ομάδα των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα ημερησίως σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα προαναφερόμενα αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές νόσους. Ταυτόχρονα, τα επίπεδα του σωματικού βάρους, του στρες και της σωματικής δραστηριότητας καταγράφηκαν να είναι παρόμοια και για τις δυο ομάδες. Η αυξημένη ολική χοληστερόλη, η LDL και η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η HDL δρα προστατευτικά. Στα ευρήματα της έρευνας καταγράφηκε αυξημένη εμφάνιση υπερτριγλυκεριδαιμίας, ενώ ταυτόχρονα υπήρχαν αυξημένες τιμές για την HDL στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί δεν παρατηρείται αύξηση των περιστατικών καρδιαγγειακών νόσων στις γυναίκες του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια είναι συνήθη ευρήματα μεταξύ των γυναικών που πάσχουν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Η μελέτη αυτή (25) έδειξε παρόμοια επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και επιπολασμού του Σακχαρώδη Διαβήτη σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και στην ομάδα ελέγχου. Παράλληλα, η υπέρταση είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και

καρδιαγγειακές νόσους. Αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης έχουν καταγραφεί μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Στη συγκεκριμένη έρευνα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στο συγκεκριμένο πληθυσμό δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων, ενώ οι πάσχουσες από υπέρταση και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, είχαν θέσει υπό έλεγχο την αρτηριακή τους πίεση και λάμβαναν θεραπεία.

Η εξήγηση για τα παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των δυο ομάδων, παρά τις διαφορές που παρατηρήθηκαν στις μετρήσεις οφείλεται, σύμφωνα με τους ερευνητές αφενός στην εμφάνιση αυξημένων επιπέδων HDL και αφετέρου στην υπερανδρογοναιμία και στα μειωμένα επίπεδα FSH.

2.7. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Καρκίνος

Καρκίνος του Ενδομητρίου

Η παρατεταμένη ανωοθυλακιορρηξία που χαρακτηρίζει το σύνδρομο θεωρείται ο κύριος μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη συνεχή έκκριση οιστρογόνων και συνεπώς για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινικών αλλοιώσεων στο ενδομήτριο (24). Οι γνωστοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι η παχυσαρκία, η μακροχρόνια χρήση οιστρογονικών σκευασμάτων χωρίς χρονικά διαλείμματα, η υπογονιμότητα, η ατεκνία, η υπέρταση και ο διαβήτης. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι γνωστό, ότι επίσης σχετίζονται με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Η υπερπλασία του ενδομητρίου φαίνεται να είναι ο προθάλαμος για την εμφάνιση αδενοκαρκινώματος. Σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και χρονικά διαστήματα μεταξύ των έμμηνων ρύσεων άνω των τριών μηνών, φαίνεται να υπάρχει υπερπλασία του ενδομητρίου, η οποία ενδεχομένως να οδηγήσει σε καρκίνωμα. Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1270 γυναίκες με χρονίζουσα ανωοθυλακιορρηξία, ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου εμφανίστηκε αυξημένος κατά 3,1 (95% CI, 1,1-7,3) (23). Ωστόσο ο πραγματικός κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών δεν έχει ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια.

Καρκίνος των Ωοθηκών

Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι αυξημένος σε άτεκνες γυναίκες, με πρόωμη εμμηναρχή και

όψιμη εμμηνόπαυση. Είναι πιθανό, αν και οι ερευνητές αναφέρουν (24) ότι τα στοιχεία δεν επαρκούν για το συγκεκριμένο συμπέρασμα, ότι η χρόνια φαρμακευτική πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Παράλληλα, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι από μόνος του ο παράγοντας της υπογονιμότητας, που παρατηρείται αυξημένος μεταξύ των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών. Το κύριο σκεύασμα που ενοχοποιείται για την αύξηση του συγκεκριμένου κινδύνου είναι η λήψη της κιτρικής κλομιφαίνης, που λαμβάνεται για την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας, το οποίο φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών κατά 4,1%.

Καρκίνος του μαστού

Η παχυσαρκία, ο υπερανδρογοναιμία και η ατεκνία είναι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, δεν έχει φανεί σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Από την άλλη όμως, φαίνεται ότι υπάρχει μια θετική σχέση μεταξύ της εμφάνισης Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών και της παρουσίας οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του μαστού (24).

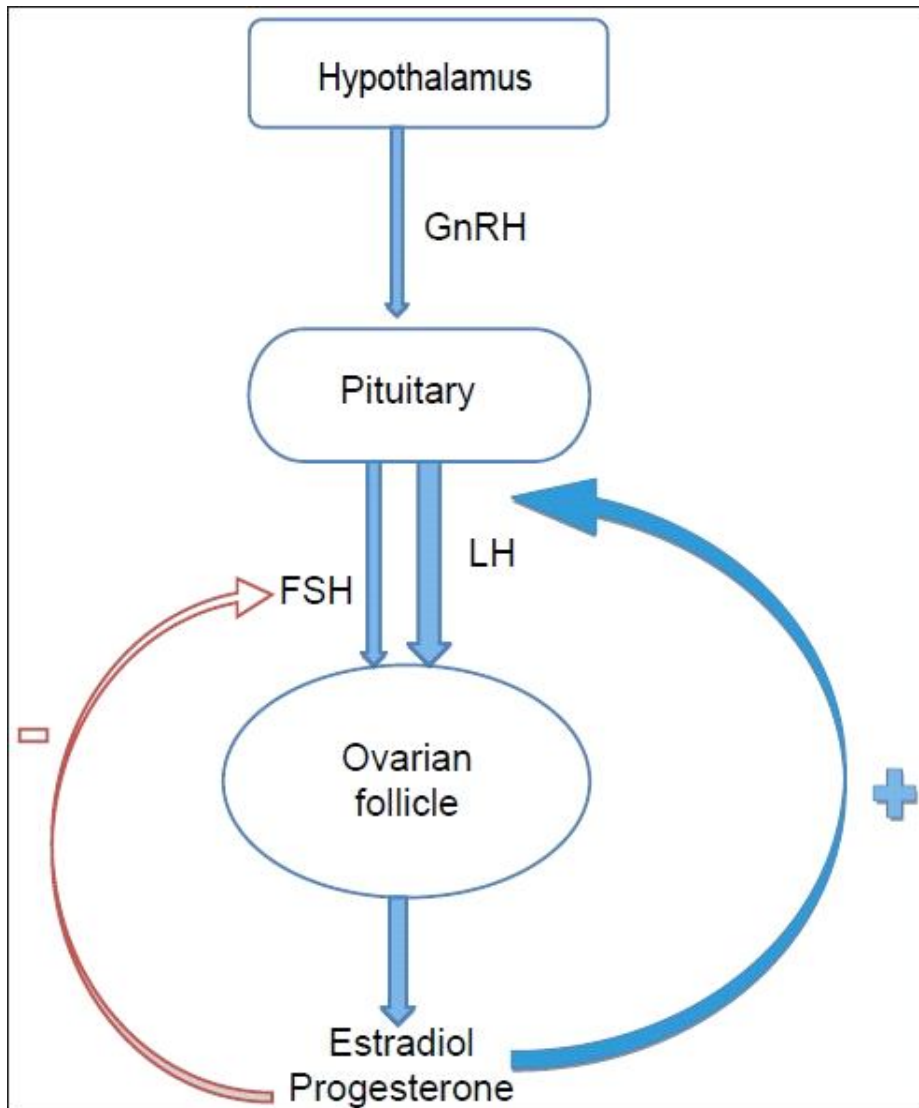
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

3. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και γονιμότητα

3.1. Φυσιολογικός μηχανισμός ωορρηξίας

Για την καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που φαίνεται να προκαλούν το Σύνδρομο

Πολυκυστικών Ωοθηκών, είναι απαραίτητο να αναλυθεί τι είναι "φυσιολογική ωορρηξία" (26). Ένας κανονικός κύκλος ωορρηξίας επισυμβαίνει λόγω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης ορμονών που εκκρίνονται από την υπόφυση, τον υποθάλαμο, τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες. Η ισορροπία επιτυγχάνεται με την παράλληλη μείωση και αύξηση συγκεκριμένων ορμονών. Ο υποθάλαμος εκκρίνει γοναδοτροπίνη (GnRH) με σταθερό τρόπο και σε ώσεις. Αυτό επηρεάζει τα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης για να εκκρίνει δύο σημαντικές ορμόνες, την ωοθυλακιότροπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), οι οποίες στοχεύουν στα ωοθυλάκια στον εξωτερικό φλοιό των ωοθηκών που βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης. Η έκκριση της FSH ρυθμίζεται από αρνητική ανατροφοδότηση από την οιστραδιόλη, την αναλίνη και την προγεστερόνη. Η εσωτερική σύσταση των ωοθυλακίων αποτελείται από κοκκώδη κύτταρα και κύτταρα θήκης. Οι υποδοχείς για τη FSH υπάρχουν αποκλειστικά στα κοκκώδη κύτταρα. Υπό την επίδραση της FSH, τα ωοθυλάκια προσλαμβάνονται, αλλά μόνο ένα αναπτυσσόμενο θυλάκιο υφίσταται ωρίμανση για να γίνει το κυρίαρχο θυλάκιο. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αρχικά στάδια ανάπτυξης θυλακίων από 2 έως 5 mm φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από την ανάγκη για FSH. Η FSH είναι επίσης απαραίτητη για τη ρύθμιση της δραστηριότητας της αρωματάσης εντός των κοκκοδών κυττάρων. Οι υποδοχείς LH βρίσκονται στα κύτταρα θήκης όλων των. Στο μέσο του κύκλου, διεγείρονται οι υποδοχείς από την αύξηση της LH, η οποία είναι υπεύθυνη για την ωορρηξία. Επίσης, η LH διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα θήκης. Στην παρακάτω εικόνα (εικ. 1) φαίνεται ο μηχανισμός ενδοκρινικής ανατροφοδότησης κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου.

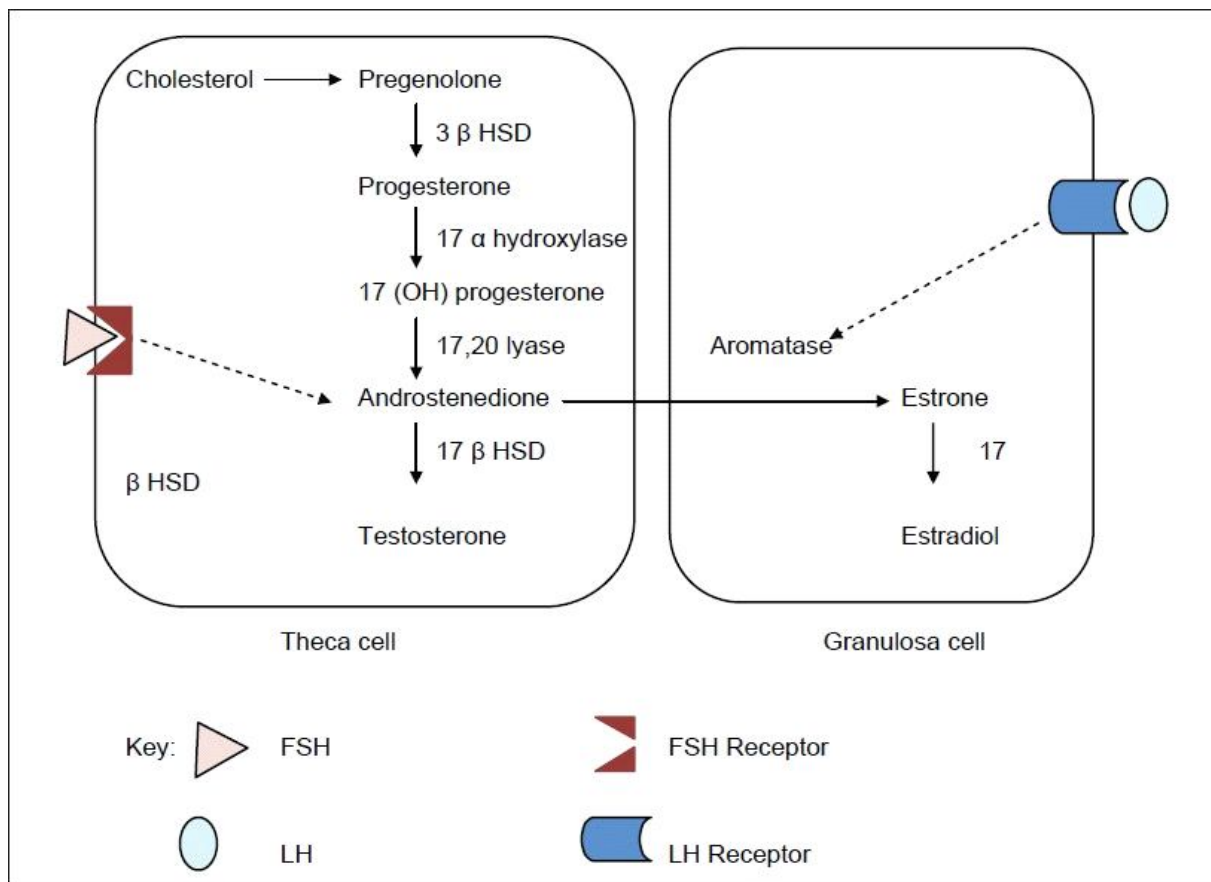


5.Μηχανισμός ανατροφοδότησης

Η χοληστερόλη (εικ. 2), η βασική ορμόνη για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών στις ωοθήκες, υφίσταται μια σειρά μετατροπών για να σχηματίσουν την ανδροστενδιόνη . Η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται σε τεστοστερόνη και σε οιστρόνη (με αρωματάση) στα κοκκώδη κύτταρα. Οι ωοθήκες παράγουν 25% της τεστοστερόνης, η οποία εξαρτάται από την LH που εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση. Οι ωοθήκες εκκρίνουν επίσης 50% της ανδροστενδιόνης και 20% της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA). Η τεστοστερόνη χρησιμοποιείται ως δείκτης της έκκρισης των ανδρογόνων των ωοθηκών. Παράλληλα, τα επινεφρίδια συνθέτουν τα

ανδρογόνα από την χοληστερόλη, υπό την επίδραση της αδρενο-κορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) (που εκκρίνεται επίσης από την πρόσθια υπόφυση), μέσω πολλαπλών σταδίων. Τα επινεφριδιακά ανδρογόνα αποτελούνται από τη θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) και το 80% από την DHEA. Τα επινεφρίδια εκκρίνουν, επίσης 50% ανδροστενδιόνη και 25% τεστοστερόνη. Η DHEAS και η 11-ανδροστενδιόνη δεν εκκρίνονται από τις ωοθήκες και επομένως χρησιμοποιούνται ως δείκτες έκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Τόσο η προλακτίνη όσο και τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή επινεφριδικών ανδρογόνων. Οι περιφερειακοί ιστοί όπως το δέρμα, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός συμμετέχουν επίσης στη σύνθεση των ανδρογόνων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ανδρογόνων λαμβάνει χώρα μόνο με την επίδραση της τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνη (DHT). Μόνο το 1% των παραγόμενων ανδρογόνων κυκλοφορεί ελεύθερα. Από το υπόλοιπο 99%, το 80% συνδέεται με τη σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες (SHBG) και το 18% με την αλβουμίνη. Εάν μειωθούν τα επίπεδα SHBG, η ποσότητα ελεύθερης τεστοστερόνης αυξάνεται. Η DHEAS, η DHEA και η ανδροστενδιόνη δεσμεύονται στην αλβουμίνη και διατίθενται ελεύθερα στους ιστούς. Δεν υπάρχει ρυθμιστικός μηχανισμός ανάδρασης τόσο στα επινεφρίδια όσο και στις ωοθήκες ως απάντηση στην παραγωγή ανδρογόνων.

Η ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κανονικό κύκλο των ωοθηκών με τους ακόλουθους τρόπους: αυξάνει την παραγωγή κατά ώσεις της LH από την υπόφυση, ρυθμίζει την παραγωγή της ανδροστενδιόνης με την εναπόθεση LH σε κύτταρα θήκης και την μεσολαβούμενη από FSH παραγωγή οιστραδιόλης σε κοκκώδη κύτταρα. Στο ήπαρ, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης αναστέλλουν την παραγωγή σφαιρίνης δεσμεύουσας τις φυλετικές (SHBG). Έτσι, αναστέλλεται η ηπατική παραγωγή του IGFBP-1, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα IGF-1 (αυξητικός παράγοντας τύπου 1 ινσουλίνης) που συνδέεται με τους υποδοχείς IGF-1 στις ωοθήκες και διεγείρει άμεσα την παραγωγή ανδρογόνων.



6. Ωοθηκική στεροειδογένεση

3.2. Ενδογενής έκκριση των γοναδοτροπινών στο Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών

Σύμφωνα με τα προαναφερόμενα σχετικά με το φυσιολογικό μηχανισμό ενδοκρινούς ανατροφοδότησης, στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών παρατηρείται διαφοροποίηση, η οποία αποτυπώνεται σε τρεις φάσεις, στη δυσλειτουργία της υπόφυσης, στην ενισχυμένη παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Πιο αναλυτικά, υπάρχει μια αύξηση στη συχνότητα και στις εκκριτικές ώσεις της GnRH που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα LH. Ωστόσο, το ερώτημα αν αυτή η μεταβολή στην έκκριση της LH οφείλεται σε εγγενές ελάττωμα του υποθαλάμου ή συμβαίνει εξαιτίας εξωτερικών παραγόντων όπως η απώλεια μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης από τις ωοθήκες ή η αύξηση

των επιπέδων ινσουλίνης, καθώς και το αν πρόκειται για συνδυασμό παραγόντων, παραμένει αναπάντητο. Η υπερβολική έκκριση της LH θεωρείται χαρακτηριστικό γνώρισμα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, ενώ ο λόγος LH / FSH άνω των 2, ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες, αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα διάγνωσης με το σύνδρομο. Η μη φυσιολογική επίδραση της LH στα κύτταρα των ωοθηκών προκαλεί υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Ωστόσο, δεν φαίνεται να έχουν αυξημένα επίπεδα LH όλες οι ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, έχουν όμως αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων.

Ταυτόχρονα, οι ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζουν ένα βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, υποδηλώνοντας έτσι ότι αυτή η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι εγγενής στο συγκεκριμένο σύνδρομο. Αυτό έχει αποδοθεί σε ένα ελάττωμα φωσφορυλίωσης κινάσης-τυροσίνης στον υποδοχέα ινσουλίνης. Κανονικά, η αυτοφωσφορυλίωση τυροσίνης αυξάνει τις μεταβολικές μεταβολές που προκαλούνται από ινσουλίνη μέσα στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα. Η φωσφορυλίωση της σερίνης αναστέλλει αυτή τη δράση. Επίσης, η φωσφορυλίωση της σερίνης έχει διεγερτική επίδραση στη δραστικότητα ενζύμου 17,20-λυσίας στις ωοθήκες, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της ανδροστενδιόνης. Έχειδειχτεί ότι ένα ποσοστό 50% των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν ένα γενετικό ελάττωμα που κωδικοποιεί τη φωσφορυλίωση σερίνης των υποδοχέων της ινσουλίνης. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης αυξάνουν την παραγωγή ανδρογόνων, ενώ αντίστροφα η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στον ορό θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων (26).

3.3. Διερεύνηση για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας αναφέρθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν προταθεί, σύμφωνα με τα οποία μπορεί να γίνει η διάγνωση για το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Όπως αναφέρθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας/ Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ESHRE/ASRM), για τη διάγνωση του Συνδρόμου πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες υπερέκκρισης ανδρογόνων πριν από τη διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, όπως η εκδήλωση συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, υπερπρολακτιναιμίας, όγκων της υπόφυσης, όγκων των ωοθηκών κλπ. Η διερεύνηση της ενδοκρινούς λειτουργίας θα πρέπει να

γίνεται στην προ-ωορρηκτική φάση και δεδομένου ότι τα επίπεδα των διαφόρων ορμονών εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου, είναι καλύτερο οι εξετάσεις να διεξάγονται σε καθορισμένο χρόνο εντός του κύκλου. Η δέκατη τέταρτη ημέρα του εμμηνορυσιακού κύκλου φαίνεται να είναι ιδανική, ωστόσο επειδή οι περισσότερες ασθενείς έχουν ακανόνιστους κύκλους, το μόνο σταθερό παράθυρο για τη διεξαγωγή των διαγνωστικών εξετάσεων προτείνεται να είναι αμέσως μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, δηλαδή μεταξύ της δεύτερης και της τέταρτης ημέρας του κύκλου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε αυτή τη φάση, τα επίπεδα FSH είναι 3 έως 4 φορές υψηλότερα από την LH, αλλά σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αυτό αντιστρέφεται και αντίστοιχα εμφανίζεται ένας λόγος LH / FSH μεγαλύτερος από 2, ο οποίος είναι ενδεικτικός της δυσλειτουργίας της υπόφυσης.

Παράλληλα, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό του αίματος (περισσότερο από 3 φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού). Εάν, ταυτόχρονα προκύπτει από τις διαγνωστικές εξετάσεις και αυξημένο επίπεδο της ανδροστενδιόνης, τότε είναι σχεδόν σίγουρο ότι υπάρχει ωοθηκική ή επινεφριδιακή δυσλειτουργία, με την πρώτη να εμφανίζεται πολύ συχνότερη από τη δεύτερη. Επί της παρουσίας τέτοιων επιπέδων των υπό διερεύνηση ορμονών, όλες οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας, προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη όγκου στις ωοθήκες. Αναφορικά με τις νεοπλασίες των επινεφριδίων, πρέπει να γίνεται διερεύνηση των επιπέδων της DHEAS, της οποίας τα επίπεδα αν είναι $> 8 \text{ mmol / ml}$, τότε υπάρχει θετική συσχέτιση με τις συγκεκριμένες νεοπλασίες, ενώ παράλληλα αν διαπιστωθεί τέτοιο εύρημα, τότε πρέπει να προτείνεται αξονική τομογραφία.

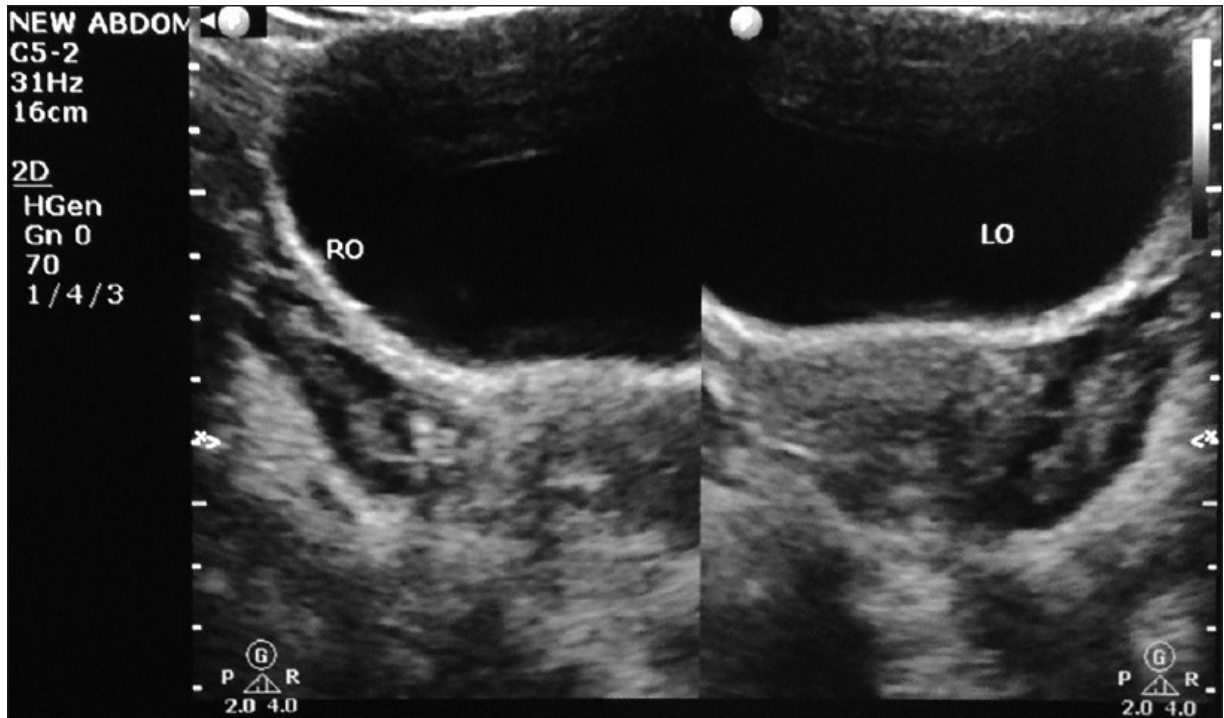
Σε περίπτωση που διαπιστωθεί υπερέκκριση ανδρογόνων, τότε πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαφοροδιάγνωση και η παρουσία προλακτινώματος. Για τη διερεύνηση του προλακτινώματος θα πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα της προλακτίνης στο πλάσμα, ενώ θα πρέπει παράλληλα να αποκλειστούν και άλλοι παράγοντες υπερπρολακτιναιμίας όπως ο υποθυρεοειδισμός, η νόσος του Cushing, ή η λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Ένας ακόμη τομέας προς διερεύνηση σε γυναίκες με υποψία παρουσίας Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι τα επίπεδα ινσουλίνης. Η διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας στο αίμα. Αναλογία μικρότερη από 7 είναι ιδιαίτερα ενδεικτική της υπερινσουλιναϊμίας.

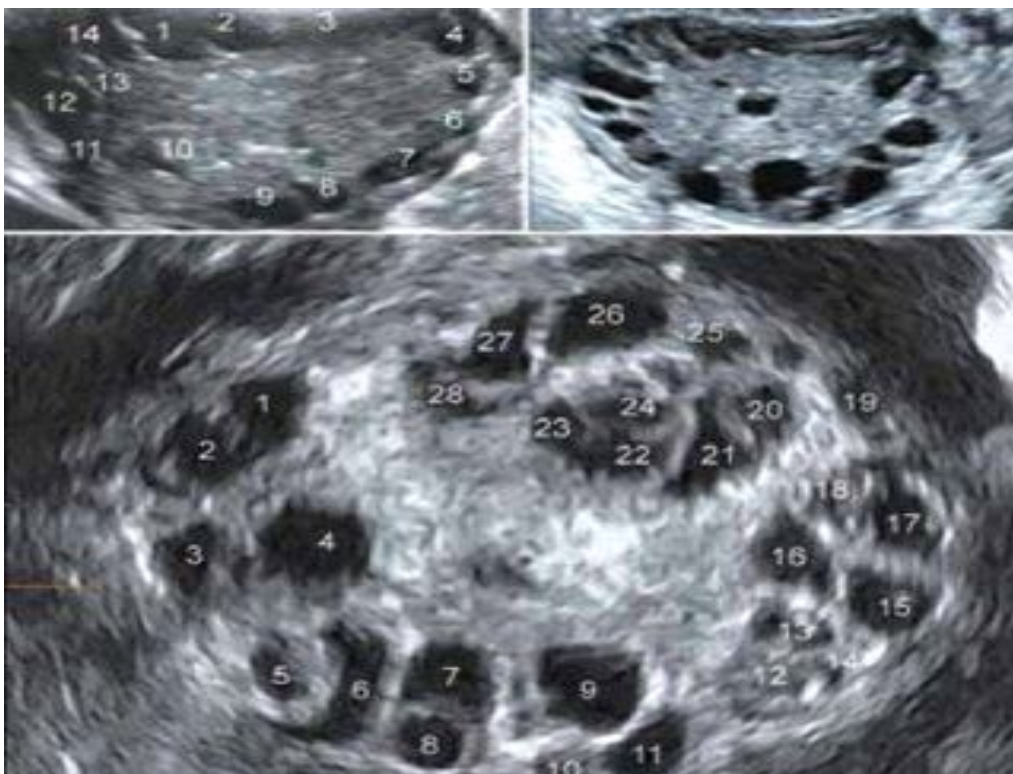
3.4. Υπερηχογραφικός έλεγχος

Ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι η υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών. Η εν λόγω εξέταση δίνει πιο ακριβή αποτελέσματα όταν γίνεται διακολπικά, ωστόσο σε γυναίκες που δεν έχουν ξεκινήσει τις κολπικές σεξουαλικές επαφές, προτείνεται να γίνεται διακοιλιακά. Σε αντίθεση με τις ορμονικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου, με ιδανική την χρονική περίοδο αμέσως μετά την έμμηνο ρύση, προκειμένου να αποφευχθεί η σύγχυση ενός ώριμου ωοθυλακίου με κύστη. Κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση, οι ωοθήκες εμφανίζουν πολλαπλές κύστεις >12, 2-9 mm, ενώ ταυτόχρονα η διάμετρος των ωοθηκών είναι μεγαλύτερη από 10 εκατοστά. Η εικόνα από τη μια ωοθήκη στην άλλη μπορεί να διαφέρει σημαντικά, ωστόσο αρκεί να υπάρχουν αυτά τα ευρήματα σε μια από τις δυο ωοθήκες, ώστε να γίνει η διάγνωση με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

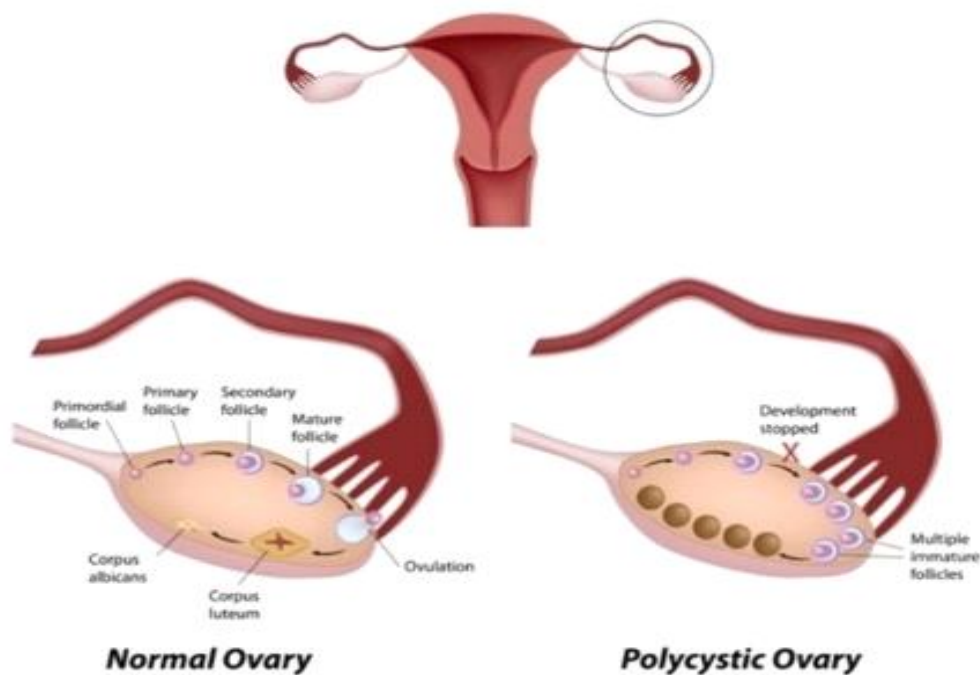
Συμπληρωματικά, προτείνεται η αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), καθώς και η κλινική αξιολόγηση της συσσώρευσης λίπους γύρω από την περιοχή της κοιλιάς, επειδή οι συγκεκριμένες γυναίκες έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο φαίνεται να σχετίζεται και με την παρουσία Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών.



7Υπερηχογραφική απεικόνιση ωσθηκών άμφω με την παρουσία πολλαπλών μικρών κύστεων



8Πολυκυστική Ωσθήκη σε διακολπικό υπερηχογράφημα



9Σύγκριση φυσιολογικής και πολυκυστικής ωοθήκης με χαρακτηριστική της εικόνα "ακολουθίας μαργαριταριών" στην περιοχή που εντοπίζονται οι κύστες

3.5 Πώς επηρεάζει το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών τη γονιμότητα της γυναίκας

Ήδη από τα προηγούμενα κεφάλαια έχει αναφερθεί ότι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών επηρεάζει σημαντικά τη γυναικεία γονιμότητα και αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες υπογονιμότητας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ένα ποσοστό 30% των γυναικών που πάσχουν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν υπογονιμότητα. Οι λόγοι για τους οποίους παρατηρείται αυτή η επιρροή σχετίζονται με την ανωοθυλακιορρηξία ή με την ακανόνιστη ωοθυλακιορρηξία, καθώς επίσης και με την εμφάνιση παχυσαρκίας ή με τη ψυχολογική επίδραση που έχει το σύνδρομο στη γυναικεία ψυχική υγεία. Παράλληλα, αν οι ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών λαμβάνουν θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει αντισυλληπτικά δισκία ή σκευάσματα για την αντιμετώπιση της υπετρίχωσης, τότε η τεκνοποίηση καθίσταται από αδύνατη ως επικίνδυνη, αντίστοιχα. Στις παρακάτω ενότητες θα αναλυθεί η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν.

4. Μέθοδοι αντιμετώπισης γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα υπογονιμότητας

4.1. Αλλαγές στον τρόπο ζωής. Άσκηση, απώλεια βάρους

Ένας από τους πιο βασικούς παράγοντες στους οποίους οφείλει να ενσκήψει ο επαγγελματίας υγείας κατά τη συμβουλευτική του σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα υπογονιμότητας έχει να κάνει με τις παρεμβάσεις στην καθημερινότητα και στον τρόπο ζωής.

Η παχυσαρκία και γενικώς η απότομη αύξηση του σωματικού βάρους είναι μια συνήθης κλινική εκδήλωση του Συνδρόμου, η οποία έχει αρνητικό αντίκτυπο στη φυσική σύλληψη, στις αυτόματες εκτρώσεις, στην εγκυμοσύνη, στον τοκετό και στη μακροπρόθεσμη υγεία τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού, εξαιτίας τόσο του αυξημένου ποσοστού εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών όσο και μεταβολικού συνδρόμου στη μετέπειτα ζωή. Οι γυναίκες που πάσχουν από παχυσαρκία δεν ανταποκρίνονται το ίδιο καλά με τις μη παχύσαρκες γυναίκες στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση των ωοθηκών κατά τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η υφιστάμενη βιβλιογραφία αναφέρει ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν πιο αυξημένο σωματικό βάρος σε σχέση με τις μη πάσχουσες, ενώ γενικά φαίνεται να κερδίζουν βάρος πιο εύκολα. Όπως αναλύθηκε στο πρώτο μέρος, η σχέση μεταξύ πλεονάζοντος σωματικού βάρους και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι αμφίδρομη. Ως ανεξάρτητος παράγοντας το αυξημένο σωματικό βάρος, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τις κλινικές εκδηλώσεις του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, καθώς επίσης να προκαλέσει ή να επιδεινώσει και άλλα προβλήματα σχετικά με την αναπαραγωγική διαδικασία ή με τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά της γυναίκας, καθώς επηρεάζονται τα επίπεδα ανδρογόνων και ινσουλίνης.

Οι επαγγελματίες υγείας προτείνεται ως αφετηρία να ξεκινούν τη θεραπευτική παρέμβαση με συστάσεις για την αλλαγή στον καθημερινό τρόπο ζωής της ασθενούς, όπως

επίσης και για την απώλεια βάρους. Απώλεια βάρους 5-10% σε υπέρβαρες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχει φανεί να έχει ιδιαίτερα οφέλη στη βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Ωστόσο, σύμφωνα με έρευνα των Moranetal. (2011) (28) παρόλο τα επίπεδα γονιμότητας βελτιώνονται στις παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, όταν γίνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής τους, παρόλα αυτά τα στοιχεία δεν επαρκούν για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Τα ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει τη θεραπεία με φαρμακευτικά μέσα, αλλά η σύγκριση των αποτελεσμάτων με μη φαρμακευτικά μέσα, δηλαδή με αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν επαρκούν. Όσον αφορά στη θεραπεία με ωοθηκική διέγερση, η παχυσαρκία είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχή έκβασή της. Μια μετανάλυση 13 ερευνών (29) έδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού παχυσαρκίας και της απαιτούμενης δόσης γοναδοτροπίνης. Η παχυσαρκία φάνηκε επίσης, να οδήγησε σε μειωμένο ρυθμό ωορρηξίας, ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ παχυσαρκίας και επίτευξης εγκυμοσύνης.

Σε γενικές γραμμές, διάφορες ανεξάρτητες έρευνες αποδεικνύουν ότι η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται μέσω παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να μειώνει το κοιλιακό λίπος, να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, την ωοθυλακιωρρηξία, τον εμμηνορυσιακό κύκλο και τη γονιμότητα (26).Ανεξάρτητα από τα προαναφερόμενα οφέλη, η απώλεια βάρους έχει πολλαπλά οφέλη για την υγεία και ως εκ τούτου, αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για όλες τις υπέρβαρες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, θα πρέπει να προτείνεται απώλεια βάρους σε όλες τις γυναίκες με BMI > 25 kg / m² και ειδικά σε όσες έχουν >30 kg/ m², ενώ αντίστοιχα θα πρέπει να προτείνεται διατήρηση ή ελαφρά αύξηση του σωματικού βάρους σε γυναίκες με BMI <25 kg / m², ενίοτε δε και εφόσον κρίνει σωστό ο επαγγελματίας υγείας που παρακολουθεί το περιστατικό, θα πρέπει να παραπέμπεται η ασθενής σε διατροφολόγο.

Αναφορικά με τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, εκτός από την απώλεια σωματικού βάρους, στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών μεγάλο ρόλο διαδραματίζει η σωματική άσκηση. Η άσκηση βελτιώνει το μεταβολικό ρυθμό που πιθανώς να έχει επηρεαστεί από τις ιδιόζουσες καταστάσεις του συνδρόμου, αλλά βελτιώνει επίσης τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης στο αίμα, ακόμα και αν δεν υπάρχει παράλληλη απώλεια βάρους. Ωστόσο, είναι δύσκολο να αναλυθεί επακριβώς η αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων

στον τρόπο ζωής σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, επειδή οι διαθέσιμες πληροφορίες βασίζονται σε μικρές μη τυχαιοποιημένες δοκιμές που παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα σε υποομάδες γυναικών(26). Η μέτρια αερόβια άσκηση είναι αυτή που προτείνεται κυρίως, ενώ μια συστηματική περίοδος μέτριας αερόβιας άσκησης αυξάνει τη διάθεση γλυκόζης και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η συστηματική αερόβια άσκηση, τουλάχιστον τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα, μειώνει σταθερά τον κίνδυνο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, καθώς και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό, αλλά και στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως η ομάδες με ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Παρόλα αυτά, παραμένει προς διερεύνηση η σχέση μεταξύ άσκησης και βελτίωσης των συμπτωμάτων του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών σε σχέση με τα επίπεδα του Δείκτη Μάζας Σώματος.

Οι ανεπάρκειες βιταμινών, όπως το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη D, μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική έκβαση και ενδεχομένως η διερεύνηση μέσω διαγνωστικών εξετάσεων σε γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες να είναι απαραίτητη. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί έλλειψη ή ανεπάρκεια στις συγκεκριμένες βιταμίνες, ο επαγγελματίας υγείας θα προτείνει ανάλογα με το ποσοστό της έλλειψης ή της ανεπάρκειας τη λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων ή την τροποποίηση του διαιτολογίου, την έκθεση στον ήλιο κλπ.

Η εφαρμογή ειδικών διαιτολογίων που περιλαμβάνουν την τροποποίηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών ή των λιπών, φαίνεται να έχει ευνοϊκές ορμονικές ή μεταβολικές επιδράσεις. Ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή των συγκεκριμένων διαιτολογίων σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι γενικά ελλιπή. Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση των υπάρχουσών μελετών, συμπεριλαμβανομένων και μελετών για δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, δεν δείχνει σαφές όφελος από οποιαδήποτε συγκεκριμένη σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών, ενώ γενικά εξακολουθεί να προτείνεται υγιεινή διατροφή χαμηλή σε θερμίδες (30).

Με βάση τα προαναφερόμενα, οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και προβλήματα γονιμότητας θα πρέπει να λαμβάνουν ως θεραπεία πρώτης γραμμής τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και ιδίως στην υιοθέτηση υγιεινής διατροφής, άσκησης και απώλεια βάρους, για τουλάχιστον 3-6 μήνες και με στόχο τη μείωση του βάρους

τους κατά 5-7%, ούτως ώστε να διαφανεί αν βελτιώνεται η ωοθυλακιορρηξία. Παράλληλα, είναι σημαντικό ο επαγγελματίας υγείας να συζητήσει με την ασθενή τους ενδεχόμενους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες εξατομικευμένα, καθώς αυτοί μπορεί να επηρεάσουν το ποσοστό συμμόρφωσής της στη θεραπεία. Η ωοθηκική διέγερση για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με BMI>40, τουλάχιστον μέχρι να σημειωθεί απώλεια βάρους, είτε με δίαιτα και άσκηση, είτε με βαριατρικό χειρουργείο. Σε γενικές γραμμές τα ερευνητικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι η παχυσαρκία μειώνει την πιθανότητα της ωορρηξίας και της εγκυμοσύνης και αυξάνει τους κινδύνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί. Οι Balenet al. σημειώνουν ότι στις μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις σχετικά με την αντιμετώπιση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών εμπίπτουν η έκταση των οφελών της διαχείρισης του τρόπου ζωής σε σύγκριση με μη ή ελάχιστη θεραπεία και η σημασία τους για τα κλινικά αποτελέσματα, η αποτελεσματικότητα των τύπων των αλλαγών του τρόπου ζωής: διατροφή, άσκηση, τροποποίηση συμπεριφοράς ή συνδυασμοί, καθώς επίσης και η επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής για τις υπέρβαρες και μη υπέρβαρες γυναίκες και ειδικά αναπαραγωγικά αποτελέσματα, όπως η σταθεροποίηση της εμμηνου ρύσεως, η ωορρηξία, η γονιμότητα, οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης και τα περιγεννητικά αποτελέσματα.

4.2. Βαριατρική επέμβαση

Έχει προταθεί ότι γυναίκες με BMI> 35 kg / m² μετά από αποτυχημένες προσπάθειες απώλειας βάρους για περισσότερο από 1 χρόνο ενδεχομένως να είναι κατάλληλες υποψήφιες για μια βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Παρόλο που η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ότι είναι ευεργετική για ασθενείς που έχουν Δείκτη Μάζας Σώματος άνω των 30 kg / m² (31), ωστόσο οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν ότι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς με ΔΜΣ άνω των 40 kg / m² ή ΔΜΣ πάνω από 35 kg / m² εφόσον υπάρχει συνοσηρότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία, και που οι κλινικές εκδηλώσεις της άλλης νόσου αναμένεται να βελτιωθούν με την απώλεια βάρους και εφόσον οι παρεμβάσεις σε αλλαγές του τρόπου ζωής έχουν αποτύχει. Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια τέτοιου είδους κατάσταση

συνοσηρότητας όταν υπάρχει ΔΜΣ >35 kg /m², συνεπώς το βαριατρικό χειρουργείο μπορεί να συζητηθεί ως θεραπεία εκλογής.

Μια μετανάλυση βαριατρικής χειρουργικής στο γενικό πληθυσμό αναφέρει απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 38,5 kg ή 56% (32). Παρόλο που πολύ λίγοι ασθενείς επιτυγχάνουν και διατηρούν φυσιολογικό βάρος μετά από χειρουργική επέμβαση, αρκετές προοπτικές και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι επιτυγχάνεται βραχυπρόθεσμος έλεγχος του Σκαχαρώδη Διαβήτη για ένα 40% των ασθενών, ενώ γενικά παρόλο που αρκετοί ασθενείς θα υποτροπιάσουν, ωστόσο, εξακολουθούν να διατηρούν μακροπρόθεσμα καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.

Παρόλα αυτά, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να έχει σημαντικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των δυσαπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, των ψυχολογικών προβλημάτων και της διαταραχής στην πρόσληψη τροφής. Οι διατροφικές διαταραχές φαίνεται να είναι συχνές μεταξύ των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Παράλληλα, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί αν η χρήση των διατροφικών συμπληρωμάτων που χορηγούνται μετά από μια βαριατρική επέμβαση είναι ασφαλή για την περίοδο της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικών Ενδοκρινολόγων και της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταβολικής και Βαριατρικής Χειρουργικής σημείωσαν την έλλειψη ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τις ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αν και υποστήριξαν ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση φαίνεται να έχουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με τη γονιμότητα. Άλλωστε, έχειδειχθεί ότι η βαριατρική χειρουργική βελτιώνει τα συμπτώματα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών που επηρεάζουν τη γονιμότητα, την υπερτρίχωση, τις ορμονικές μεταβολές, τη σεξουαλική δραστηριότητα και τη λίμπιντο (33). Οι Balenetal., ωστόσο σημειώνουν ότι παραμένει υπό συζήτηση το αν αυτή η βελτίωση επηρεάζει θετικά τα περιγεννητικά αποτελέσματα, μιας και μια βαριατρική επέμβαση ενέχει το κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών για το έμβρυο όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και ο πρόωρος τοκετός. Επίσης, αναφέρουν ότι οι έρευνες σχετικά με τα αποτελέσματα της βαριατρικής επέμβασης δεν έχουν επαρκή και ισχυρά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ως εκ τούτου, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα γονιμότητας σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, οι

οποίες είναι υπογόνιμες και, έχουν $BMI \geq 35 \text{ kg / m}^2$, ενώ παραμένουν υπογόνιμες μετά από επισταμένη προσπάθεια για αλλαγές στον τρόπο ζωής μέσω της απώλειας βάρους, της υγιεινής διατροφής και της σωματικής άσκησης, για τουλάχιστον 6 μήνες. Ένας ακόμα ανασταλτικός παράγοντας στην εφαρμογή της βαριατρικής επέμβασης σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα γονιμότητας είναι ο οικονομικός παράγοντας, καθώς το κόστος ενός τέτοιου χειρουργείου είναι υψηλό τόσο για τις ασθενείς όσο και το σύστημα υγείας, αν και το κόστος αυτό μπορεί να αντισταθμιστεί από εκείνο της χρήσης υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και από την εμφάνιση λιγότερων επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη και μεταγεννητικά σε σχέση με τις παχύσαρκες γυναίκες.

Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών που μένουν έγκυες μετά από βαριατρική χειρουργική πρέπει να θεωρείται ότι βρίσκονται σε κύηση υψηλού κινδύνου και απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Ακόμη, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνεται για τους κινδύνους της χειρουργικής επέμβασης και των μετεγχειρητικών διατροφικών προβλημάτων που ενδέχεται να εμφανιστούν, καθώς και για το ότι πρέπει να βρίσκονται υπό την παρακολούθηση διεπιστημονικής ομάδας. Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια περιόδων γρήγορης απώλειας βάρους, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 6-12 μήνες μετά τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση.

4.3. Κιτρική κλομιφαίνη

Σύμφωνα με τους Balenet al., η θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη έχει παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Η αντιοιστρογονική δράση της κιτρικής κλομιφαίνης δεσμεύει τους υποδοχείς οιστραδιόλης στον υποθάλαμο, προκαλώντας μεταβολή στη συχνότητα των ώσεων της γοναδοτροπίνης (GnRH) και συνεπώς στην απελευθέρωση της FSH από την πρόσθια υπόφυση και την επακόλουθη ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Παράλληλα όμως, η ταυτόχρονη απελευθέρωση της LH, αν είναι αυξημένη κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, μπορεί να είναι επιβλαβής για την επιτυχία της θεραπείας. Μία μετανάλυση επιβεβαίωσε ότι η κιτρική κλομιφαίνη μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης σε σύγκριση με placebo (34). Παρόλα αυτά, η κιτρική κλομιφαίνη σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για

πολύδυμη κύηση κατά 11%, ενώ συνιστάται προσεκτική και συχνή υπερηχογραφική παρακολούθηση για την εκτίμηση της ωοθηκικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής παρέμβασης, καθώς επίσης και η συστηματική διερεύνηση των τιμών των ορμονών των ασθενών, ειδικά κατά τη φάση της ωοθυλακιορρηξίας και της ωορρηξίας.

Η συνήθης δόση για την έναρξη της θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη είναι 50 mg / ημέρα για 5 ημέρες (συνήθως αρχίζει την 2η ημέρα του κύκλου). Η δόση αυτή θα πρέπει να αυξηθεί μόνο εάν δεν υπάρξει απόκριση μετά από δύο κύκλους, διότι, από τις γυναίκες που θα ανταποκριθούν στα 50 mg / ημέρα, μόνο τα δύο τρίτα θα το κάνουν στον πρώτο κύκλο. Εάν υπάρχει υπερβολική ανταπόκριση της ωοθηκικής λειτουργίας στα 50 mg / ημέρα, η δόση μπορεί να μειωθεί στα 25 mg / ημέρα. Η διακοπή της θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη θα πρέπει να εξετάζεται αν η ασθενής παρουσιάζει αναιμία μετά την αύξηση της δόσης έως 100 mg / ημέρα. Οι δόσεις των 150 mg ημερησίως ή περισσότερο φαίνεται ότι δεν είναι ωφέλιμες, αν και στην υφιστάμενη βιβλιογραφία έχουν προταθεί δόσεις έως και 250 mg, ειδικά για εκείνες τις ασθενείς που είναι παχύσαρκες. Εάν παρατηρηθεί ανταπόκριση και υπάρξει ωορρηξία, τότε η επίτευξη της κύησης συνδέεται με παράγοντες που περιλαμβάνουν την ηλικία της γυναίκας. Μια επισκόπηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη δείχνει συνολικό ποσοστό ωορρηξίας 73%, ποσοστό κύησης 36% και ποσοστό ζώσων γεννήσεων 29% σε διάστημα 6 μηνών (33). Η υπερηχογραφική αξιολόγηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και του πάχους του ενδομητρίου κατά την 11^η-14^η μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου προτείνεται ως μέσο διερεύνησης των ασθενών εκείνων που δεν ανταποκρίνονται ή έχουν ανεπαρκές πάχος ενδομητρίου, ενώ είναι επίσης χρήσιμη για το συγχρονισμό με τις προσπάθειες για φυσική σύλληψη ή υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Παρόλο που η παρακολούθηση αυτή συνεπάγεται πρόσθετα έξοδα για τις γυναίκες αλλά και για το σύστημα υγείας, το κόστος αυτό αντισταθμίζεται από την πρόληψη πιθανώς ακατάλληλης ή αναποτελεσματικής θεραπείας και από τη δυνατότητα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για πολύδυμη κύηση (35).

Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κιτρικής κλομιφαίνης περιλαμβάνουν διαταραχές της όρασης (στην περίπτωση αυτή, το φάρμακο πρέπει να σταματήσει αμέσως), αίσθημα καύσου, ευαισθησία του μαστού, ζάλη και ναυτία. Ορισμένες γυναίκες που εμφανίζουν παρενοχλητικές παρενέργειες κατά τη θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη μπορούν να λάβουν με ασφάλεια ταμοξιφαίνη (20-40 mg, για 2-6 ημέρες), ενώ η παρακολούθησή τους θα πρέπει να

είναι η ίδια με αυτή εκείνων που λαμβάνουν κιτρική κλομιφαίνη.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην κιτρική κλομιφαίνη είναι πιθανό να είναι παχύσαρκοι, να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη ή υψηλότερα ποσοστά ανδρογόνων σε σχέση με εκείνους που ανταποκρίνονται θετικά. Οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη θα πρέπει να ενημερώνονται ότι περίπου το 75% των κυήσεων που επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας επιτυγχάνονται μετά το πέρας τριών κύκλων και κάποιες από αυτές και μετά από έξι κύκλους. Συνεπώς, έξι κύκλοι θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη επαρκούν για να φανεί αν χρειάζεται να προχωρήσουν σε πιο πολύπλοκη θεραπεία. Για το λόγο αυτό, η κιτρική κλομιφαίνη αποτελεί τη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων γονιμότητας σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ακανόνιστη ωοθυλακιορρηξία, χωρίς άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα (26).

Αν και η ωορρηξία αποκαθίσταται σε ένα 80% των ασθενών που λαμβάνουν κιτρική κλομιφαίνη, ωστόσο η εγκυμοσύνη επιτυγχάνεται μόνο σε ένα ποσοστό 35-40% (35). Αυτό μπορεί να οφείλεται στις συγκεντρώσεις της LH και της FSH που διαμορφώνονται μετά τη λήψη της κιτρικής κλομιφαίνης, καθώς οι γυναίκες με ψηλά επίπεδα LH πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν και εντέλει να επιτύχουν κύηση, ιδιαίτερα αν η LH εξακολουθεί να είναι αυξημένη μετά την 8η ημέρα του κύκλου. Ένας άλλος παράγοντας είναι η αντιοιστρογονική δράση της κιτρικής κλομιφαίνης, η οποία επηρεάζει το πάχος του ενδομητρίου και τη συνεπακόλουθη διαμόρφωσή του ως κατάλληλο περιβάλλον για εμφύτευση του ζυγωτού.

4.4. Αναστολείς αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης δρουν ανασταλτικά στη σύνθεση των οιστρογόνων, ενώ μέσω της ανατροφοδότησης του υποθαλάμου / υπόφυσης, αυξάνεται η έκκριση της FSH. Η θεραπευτική προσέγγιση με τη χρήση αναστολέων αρωματάσης φαίνεται να μην εμφανίζει τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της αντίστοιχης προσέγγισης με κιτρική κλομιφαίνη, καθώς δεν επηρεάζονται οι υποδοχείς οιστρογόνων, ενώ δεν υπάρχει η προαναφερόμενη επίδραση στο ενδομήτριο.

Επιπλέον, δεν φαίνεται να παρουσιάζεται ο κίνδυνος ωρίμανσης πολλαπλών ωοθυλακίων, άρα δεν υπάρχει ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης, συγκριτικά με τη κιτρική κλομιφαίνη (26).

Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα, ωστόσο περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, κακουχία εξάψεις, πονοκέφαλο και πόνο στην πλάτη, ενώ η λετροζόλη ενέχει τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης στα έμβρυα, σε αντίθεση με τη λετροζόλη που δεν έχει.

Διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η λετροζόλη είχε καλύτερα αποτελέσματα ως προς την επίτευξη εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την κιτρική κλομιφαίνη (36). Στη συγκεκριμένη μελέτη όλες οι συμμετέχουσες έπασχαν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και είχαν μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος 35 kg / m². Για τα πλαίσια της έρευνας κάποιες από τις συμμετέχουσες έλαβαν λετροζόλη και κάποιες άλλες κιτρική κλομιφαίνη, ενώ η θεραπεία διήρκησε πέντε κύκλους. Η επιλογή έγινε με τυχαίο τρόπο. Οι αρχικές δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν 50 mg κιτρικής κλομιφαίνης ή 2,5 mg λετροζόλης, ενώ αυξήθηκαν κατά 100-150 και 5-7,5 mg αντίστοιχα, σε όσες από τις συμμετέχουσες δεν παρατηρήθηκε η αναμενόμενη ανταπόκριση στην ωοθηκική λειτουργία. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι υπήρχε μεγαλύτερη πιθανότητα ωορρηξίας με τη χρήση λετροζόλης, η οποία ανήλθε στο 61,7% σε σχέση με την αντίστοιχη 48,3% με τη χρήση κιτρικής κλομιφαίνης. Παράλληλα, επιτεύχθηκαν 103 γεννήσεις από ένα σύνολο 374 ασθενών που έλαβαν λετροζόλη και 72 από 376 που έλαβαν κιτρική κλομιφαίνη. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την πιθανότητα αυτόματης έκτρωσης ή πολύδυμης κύησης, ωστόσο υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση επιπλοκών στην ανάπτυξη των εμβρύων, όπως συγγενείς ανωμαλίες (ατρησία πρωκτού, δυσγενεσία των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών, εγκεφαλική παράλυση, υδροκεφαλία, ουδετεροπενία, πολυκυτταραιμία) στην ομάδα εκείνη που λάμβανε λετροζόλη, αν και ο αριθμός αυτός δεν ήταν στατιστικά σημαντικός. Πρόσφατα δε, το δεδομένο αυτό επιβεβαιώθηκε σε άλλη έρευνα (37) στην οποία συμμετείχαν γυναίκες με ζητήματα γονιμότητας και έλαβαν λετροζόλη, κιτρική κλομιφαίνη και θεραπεία με γοναδοτροπίνη. Η εν λόγω έρευνα έδειξε ότι τα ποσοστά εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών δεν είχαν διαφορά μεταξύ λετροζόλης και κιτρικής κλομιφαίνης, ενώ σε γενικές γραμμές ήταν αρκετά χαμηλά.

Ακολούθως, σε μια ανασκόπηση Cochrane 2014, που προέκυψε από 26 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (5560 γυναίκες), η λετροζόλη τέθηκε σε σύγκριση είτε με placebo, είτε με κιτρική κλομιφαίνη, είτε με λαπαροσκοπική θεραπευτική παρέμβαση στις ωοθήκες. Οι 15 από

τις 26 μελέτες κατέγραψαν καλύτερα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης με τη χρήση λετροζόλης, ενώ στις μελέτες εκείνες που σύγκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και πάλι η λετροζόλη υπερερούσε (38). Η θεραπευτική προσέγγιση με λετροζόλη (όταν είναι διαθέσιμη και επιτρεπτή) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε περίπτωση αντίστασης ή αποτυχίας της κιτρικής κλομιφαίνης, σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα γονιμότητας. Επισημαίνεται, όμως ότι απαιτείται Οι Balenetal. (26), παρατηρούν ωστόσο ότι υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της θεραπευτικής προσέγγισης με λετροζόλη, ιδιαίτερα ως προς το κομμάτι των περιγεννητικών επιδράσεων.

4.5. Μεθορμίνη

Η μεθορμίνη ανήκει στις διγουανίδες και χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών, ενώ αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Η δράση της μεθορμίνης αφορά κυρίως στην ηπατική λειτουργία, εφόσον μειώνει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, καθώς διεγείρει την μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ και μειώνει τα επίπεδα λιπιδίων στον ορό του αίματος. Βάσει της συγκεκριμένης δράσης φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει και τα αποτελέσματα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Η θεραπεία με μεθορμίνη είναι, συνήθως καλά ανεκτή αν και κάποιες φορές εμφανίζονται γαστρεντερικά προβλήματα. Η ημερήσια δοσολογία της μεθορμίνης είναι συνήθως περί τα 500-1000 mg. Παράλληλα, στα οφέλη της μεθορμίνης συγκαταλέγεται η αρωγή στην απώλεια .

Η διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της μεθορμίνης στις ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αναδεικνύει ότι παρατηρείται βελτίωση της αναπαραγωγικής. Πράγματι, η μεθορμίνη μπορεί να δράσει τόσο έμμεσα, μειώνοντας τα επίπεδα ινσουλίνης όσο και απευθείας στην ωοθηκική λειτουργία (39). Τα αποτελέσματα των μεγάλων προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών, ωστόσο, απέτυχαν σε μεγάλο βαθμό να δείξουν στατιστικά σημαντικό όφελος.

Μια μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη αξιολόγησε συνδυαστικά τα αποτελέσματα των αλλαγών του τρόπου ζωής και της μεθορμίνης

σε παχύσαρκες γυναίκες (BMI > 30 kg / m²) με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (40). Στα πλαίσια της μελέτης όλες οι συμμετέχουσες αξιολογήθηκαν από διαιτολόγο και με την παρακολούθησή του μπήκαν σε ειδικό πρόγραμμα διατροφής για της απώλεια βάρους της τάξης των 500 kcal/ ημέρα. Και οι δυο ομάδες που συμμετείχαν εντέλει έχασαν βάρος, ενώ τα ποσοστά απώλειας βάρους δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Οι συμμετέχουσες δε που έχασαν βάρος εμφάνισαν βελτίωση και στους ωοθυλακιωρηκτικούς τους κύκλους, ενισχύοντας την άποψη ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με βελτίωση των επιπέδων γονιμότητας.

Παράλληλα, σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η χρήση μετορμίνης σε σύγκριση με την κιτρική κλομιφαίνη (41). Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 228 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών οι οποίες χωρίστηκαν σε ομάδες που έλαβαν είτε μετορμίνη είτε κιτρική κλομιφαίνη είτε placebo. Στα αποτελέσματα οι ερευνητές κατέγραψαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στον ρυθμό ωορρηξίας στην ομάδα της μετορμίνης σε σύγκριση με το placebo, καθώς επίσης και στην επίτευξη ζώσας γέννησης ή αυτόματης έκτρωσης. Παρόλα αυτά υπήρξε σημαντικό ποσοστό (16%) των γυναικών που διέκοψαν τη θεραπεία με μετορμίνη λόγω γαστρεντερικών προβλημάτων.

Σύμφωνα με σχετική ανασκόπηση της Cochrane (42), η οποία περιελάμβανε 46 μελέτες και συνολικά 4227 συμμετέχουσες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μετορμίνη μπορεί να βελτιώσει την συχνότητα της εμμηνόρροιας και την ωορρηξία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του ποσοστού ζώσων γεννήσεων σε σύγκριση με το placebo. Ωστόσο, η αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στα αποτελέσματα επίτευξης εγκυμοσύνης παραμένει, ενώ η μετορμίνη δεν είχε καμία επίδραση στα ποσοστά αυτόματων εκτρώσεων.

Παράλληλα, τα κλινικά αποτελέσματα φαίνεται να βελτιώνονται ακόμη περισσότερο όταν χρησιμοποιείται η μετορμίνη συνδυαστικά με την κιτρική κλομιφαίνη, παρόλο που τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση μεταξύ μετορμίνης και κιτρικής κλομιφαίνης είναι αντιφατικά.

Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνου για επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης, η υπέρτασική νόσος κύησης, η προεκλαμψία και η νεογνική νοσηρότητα (43). Λαμβάνοντας υπόψη τις ευνοϊκές επιδράσεις της μετορμίνης στα μεταβολικά, καρδιαγγειακά και

θρομβωεμβολικά επεισόδια στον διαβητικό πληθυσμό, φαίνεται ότι τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι καλύτερα κάτω από την επίδραση της μετφορμίνης. Σε γενικές γραμμές η μετφορμίνη βελτιώνει τα συμπτώματα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών χωρίς να αυξάνει την πιθανότητα τερατογενέσεων.

Η μετφορμίνη έχει περιορισμένη αξία στη βελτίωση της υπογονιμότητας που οφείλεται σε προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αλλά φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ανεξάρτητα για τη βελτίωση της ωορρηξίας και του ποσοστού επίτευξης εγκυμοσύνης, ειδικά αν το κόστος θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη ή λετροζόλη είναι απαγορευτικό. Οι Balenet al. (26) επίσης παρατηρούν ότι είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω δοκιμές για να εξεταστεί εάν ο συνδυασμός θεραπείας με μετφορμίνη και κιτρική κλομιφαίνη βελτιώνει το ποσοστό ζώσων γεννήσεων σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών που δεν έχουν άλλα αίτια υπογονιμότητας.

4.6. Θεραπεία με γοναδοτροπίνη

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φαρμακολογική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και αντίσταση ή αποτυχία στη θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπερδιέγερση των ωοθηκών και η πολύδυμη κύηση, προτείνεται να προτιμώνται σχήματα χαμηλής δόσολογίας, ή κλιμακωτά σχήματα δόσολογίας. Για τη μεν πρώτη επιλογή, εκείνη της χαμηλής δόσολογίας η δόση έναρξης είναι 50-75 i.u. ενδοφλεβίως, η οποία αυξάνεται μετά από 14 ημέρες αν δεν υπάρχει απόκριση και στη συνέχεια με 25-37,5 i.u. κάθε 7 ημέρες (44).

Το κυριότερο πρόβλημα με τη χρήση των γοναδοτροπινών ως μεθόδου εκλογής είναι ότι μπορεί να είναι πολύ συχνά παρατηρείται υπερδιέγερση των ωοθηκών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα πολύδυμης κύησης, καθώς αυτή σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και για τις δευτερεύουσες επιδράσεις των πολύδυμων κυήσεων λόγω του φόρτου φροντίδας που επιφέρουν τα περισσότερα μωρά. Δεδομένου ότι οι πολύδυμες κυήσεις προκύπτουν σχεδόν αποκλειστικά από θεραπείες πρόκλησης ωορρηξίας, είναι απαραίτητο να παρακολουθείται προσεκτικά η ανάπτυξη των

ωοθυλακίων με υπερήχους. Η ωορρηξία συνήθως ενεργοποιείται με μια μόνο ένεση 5000 μονάδων hCG, και αυτό εφόσον έχει αναπτυχθεί τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο σε διάμετρο τουλάχιστον 17 mm. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης και Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών, η γοναδοτροπίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται αν έχουν αναπτυχθεί συνολικά τρία ή περισσότερα ωοθυλάκια σε διάμετρο μεγαλύτερη από 14 mm, ενώ αν παρατηρηθεί αυτού του είδους η υπερδιέγερση θα πρέπει να προτείνεται στις ασθενείς η αποφυγή των σεξουαλικών επαφών.

Σε γενικές γραμμές, οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν Υπερδιέγερση των Ωοθηκών. Αυτό συμβαίνει όταν διεγείρονται πολλά ωοθυλάκια, ενώ η γυναίκα εμφανίζει ασκίτη, υπεζωκοτικές και, μερικές φορές, περικαρδιακές εκκρίσεις με συνοδά συμπτώματα της κοιλιακού οιδήματος, δυσφορία, ναυτία, έμετο και δυσκολία στην αναπνοή. Σε περίπτωση εμφάνισης Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ενδοφλέβιο διάλυμα λευκωματίνης και ηπαρίνη για την πρόληψη αφυδάτης και θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Παρόλο που η κατάσταση αυτή είναι σπάνια, είναι μια δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επείγουσα κατάσταση με κατάλληλη παρακολούθηση της θεραπείας. Αν η πρόκληση της ωορρηξίας γίνεται με κιτρική κλομφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής και με γοναδοτροπίνες ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, τότε τα ποσοστά ζώσων γεννήσεων είναι περίπου 75-80% (45). Εάν η εγκυμοσύνη δεν έχει συμβεί μετά από έξι κύκλους ωορρηξίας σε γυναίκα ηλικίας κάτω των 25 ετών ή μετά από 12 κύκλους ωορρηξίας σε γυναίκες ηλικίας άνω των 25 ετών, τότε μπορεί να θεωρηθεί ότι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών δεν είναι η αιτία της υπογονιμότητας του ζευγαριού και εφόσον δεν έχει βρεθεί άλλη εξήγηση για την υπογονιμότητα τους, θα πρέπει να τους υποδεικνύεται η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (συνήθως IVF).

4.7. Λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών

Η LOD (συντά αναφέρεται ως «διάτρηση των ωοθηκών» ή λαπαροσκοπική ηλεκτροκαυτηρίαση) αποτελεί εναλλακτική λύση στη θεραπεία με γοναδοτροπίνη για τις ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και αντίσταση ή αποτυχία της αγωγής με κιτρική κλομφαίνη. Κατά τη λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών, προκαλείται μηχανικά η ωορρηξία, ενώ παράλληλα δεν υπάρχει κίνδυνος πολύδυμης κύησης ή Υπερδιέγερσης των

Ωοθηκών, επομένως η LOD δεν απαιτεί εντατική παρακολούθηση με υπερήχους (26). Η λαπαροσκοπική χειρουργική ωοθηκών μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη στις ασθενείς εκείνες που είτε αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην κιτρική κλομιφαίνη είτε έχουν υπερέκκριση της LH. Η συγκεκριμένη επέμβαση προτείνεται να γίνεται μόνο από εξειδικευμένους λαπαροσκοπικούς χειρουργούς γυναικολόγους και σε καλά εξοπλισμένο περιβάλλον.

Αν η λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών ολοκληρωθεί με επιτυχία, τότε υπάρχει αποκατάσταση της ωοθηκικής λειτουργίας, ενώ οι συγκεντρώσεις της LH και της τεστοστερόνης στον ορό πέφτουν. Η ανταπόκριση εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της εκάστοτε ασθενούς προ της θεραπείας, καθώς η επιτυχία εξαρτάται από το Δείκτη Μάζας Σώματος και από τα επίπεδα ορμονικών συγκεντρώσεων πριν από οποιαδήποτε αγωγή. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη λαπαροσκοπική χειρουργική περιλαμβάνουν τη μονοπολική ή διπολική ηλεκτροκαυτηρίαση (διαθερμία) και laser. Ένας από τους κινδύνους που πρέπει να αναφέρεται στις ασθενείς που πρόκειται να προβούν σε λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών είναι εκείνος της τρώσης του παρακείμενου ιστού και της συνεπακόλουθης δημιουργίας συμφύσεων, η οποία μπορεί να δυσχαιράνει ακόμη περισσότερο το ζήτημα της υπογονιμότητας. Για το λόγο αυτό, θεωρείται καλύτερο να χρησιμοποιείται μηχάνημα τελευταίας τεχνολογίας με σταθερή ισχύ, ενώ θα πρέπει να ελαχιστοποιείται η έκθεση στο ηλεκτρικό ρεύμα στην χαμηλότερη δόση, δηλαδή σε 4 σημεία ανά ωοθήκη για 4 δευτερόλεπτα στο καθένα με ισχύ 40 W (46). Για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος και τη μείωση των πιθανών κινδύνων, προτείνεται η έγχυση 500-1000 ml ισοτονικού διαλύματος στο δουγλάσσιο χώρο προκειμένου να αποφευχθεί βλάβη λόγω θερμότητας στους παρακείμενους ιστούς, ενώ η πρακτική αυτή μειώνει και τον κίνδυνο δημιουργίας συμφύσεων.

Στην υφιστάμενη βιβλιογραφία, η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη κλινική δομική είναι μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ολλανδία, στην οποία συμμετείχαν 168 ασθενείς που είχαν εμφανίσει αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη (47). Οι ερευνητές αναφέρουν ότι στις συμμετέχουσες που προέβησαν σε θεραπεία με λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών, επετεύχθη εγκυμοσύνη μετά από 6 μήνες σε ποσοστό 34%, ενώ στις συμμετέχουσες εκείνες που χορηγήθηκε πρόσθετη κιτρική κλομιφαίνη ή ανασυνδυασμένη rFSH, τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης ανέβηκαν στο 67%. αποτέλεσμα ένα παρόμοιο ποσοστό σωρευτικής εγκυμοσύνης κατά 12 μήνες 67% σε κάθε ομάδα.. Σε έρευνα της Cochrane πραγματοποιήθηκε σύγκριση της

θεραπείας με γοναδοτροπίνες και με λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση των ωοθηκών σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη. Η έρευνα αυτή αναφέρει ότι δεν παρατηρείται διαφορά μεταξύ των δυο υπό εξέταση παρεμβάσεων ως προς το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης, το κόστος ή την επίδραση στην ποιότητα ζωής της ασθενούς. Ωστόσο, η λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση των ωοθηκών φάνηκε να είναι προτιμητέα σε σχέση με τις γοναδοτροπίνες (48).

Συνολικά, η λαπαροσκοπική διαθερμία των ωοθηκών θα μπορούσε να είναι θεραπεία δεύτερης γραμμής ή θεραπεία πρώτης γραμμής εάν η λαπαροσκόπηση ενδείκνυται για άλλο λόγο σε υπογόνιμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

4.8. Συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες

Σε κάποιες περιπτώσεις το φάσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων είτε δεν καλύπτει τις επιθυμίες της ασθενούς είτε κρίνεται ανεπαρκές. Η δυτική ιατρική και η παραδοσιακή κινεζική ιατρική είναι σε κάποιο βαθμό τα άκρα ενός φάσματος, με τη δυτική ιατρική επιστήμη να βασίζεται σε δεδομένα επιστημονικών ερευνών και την κινεζική ιατρική να βασίζεται κυρίως σε εμπειρική καταγραφή.

Ο βελονισμός είναι μια μέθοδος θεραπείας που χρονολογείται τουλάχιστον 3000 χρόνια πριν, ενώ αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της παραδοσιακής κινεζικής ιατρικής και τα τελευταία χρόνια έχει γνωρίσει ιδιαίτερη αποδοχή και στις θεραπευτικές παρεμβάσεις της δυτικής ιατρικής επιστήμης. Η εφαρμογή θεραπείας με βελονισμό, ή με βοτανοθεραπεία στη θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, ενώ οι λίγες έρευνες που υπάρχουν έχουν δεχτεί αρκετή κριτική εντός της επιστημονικής κοινότητας λόγω προβλημάτων στη μεθοδολογία τους.

Πιο αναλυτικά, ο βελονισμός μπορεί να καταστείλει την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, καθώς επίσης και να ρυθμίσει την έκκριση ενδορφίνης, επηρεάζοντας έτσι την απελευθέρωση της GnRH (49). Σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάνηκε ότι η χρήση του βελονισμού βελτίωσε τους ακανόνιστους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, μείωσε τα επίπεδα τεστοστερόνης και αύξησε της αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH) σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Αναφορικά με τη βοτανοθεραπεία, ο κατάλογος των βοτάνων και των μειγμάτων βοτάνων που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι εκτεταμένος (26), αλλά λίγα από αυτά έχουν αξιολογηθεί ερευνητικά. Σε έρευνα που διεξήχθη με τη χρήση placebo, διερευνήθηκε η επίδραση της θεραπείας με λυγαριά (*Vitexagnus-castus*) ως προς τα αποτελέσματά της στην κανονικοποίηση των εμμηνορυσιακών κύκλων και την αύξηση της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης (51). Η επίδραση αυτού του φυτού, ωστόσο, δεν έχει δοκιμαστεί σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (26). Παράλληλα, σε άλλη μικρής εμβέλειας έρευνα, που περιελάμβανε 34 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, χορηγήθηκε ρόφημα με μείγμα βοτάνων που περιείχε γλυκόριζα (*Glycyrrhizaglabra*) και παιωνία (*Paeonialactiflora*) με το όνομα *Shakuyaku-Kanzo-To* (TJ-68) για 24 εβδομάδες. Το TJ-68 μείωσε τα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό κατά 35% στις γυναίκες που πέτυχαν εντέλει να μείνουν έγκυες, χωρίς να καταγραφούν αρνητικά αποτελέσματα. Τέλος, σε μια συστηματική ανασκόπηση συνήχθη το συμπέρασμα ότι υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι η προσθήκη της Κινέζικης Φυτοθεραπείας στην θεραπευτική προσέγγιση με κιτρική κλομιφαίνη σχετίζεται με βελτιωμένο κλινικό ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης (52).

4.9. Εξωσωματική γονιμοποίηση

Σε αρκετές περιπτώσεις υπογονιμότητας οφειλόμενης σε Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών μπορεί να απαιτηθεί να γίνει εξωσωματική γονιμοποίηση, εφόσον η πρόκληση ωορρηξίας δεν επιτυγχάνεται ή αν συντρέχουν επιπλέον λόγοι στους οποίους μπορεί να οφείλεται το αίτιο της υπογονιμότητας. Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών και για το λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχει συστηματική παρακολούθηση από έμπειρους γυναικολόγους.

Δεδομένης της αυξημένης απαίτησης σε FSH για διέγερση των ωοθηκών,, ιδιαίτερα σε παχύσαρκες ασθενείς, τα αναμενόμενα αποτελέσματα μπορεί να επιφέρουν κίνδυνο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (26), αν και στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών συνήθως είναι δυνατή η λήψη περισσότερων ωαρίων σε σχέση με μη πάσχουσες γυναίκες που υποβάλλονται στην ίδια διαδικασία. Παρόλα αυτά., τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης είναι

μικρότερα, ενώ λόγω του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών αυξημένη παραμένει η πιθανότητα εμφάνισης αυτόματων εκτρώσεων. Σε μετανάλυση των Heijnenetal (53), στην οποία συμπεριλήφθηκε ευρύ φάσμα δημογραφικών στοιχείων και θεραπειών φάνηκε ότι το ποσοστό αυτόματης έκτρωσης σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι υψηλότερο σε σχέση με τις υπόλοιπες γυναίκες. Το δεδομένο αυτό, φυσικά, εξαρτάται από το Δείκτη Μάζας Σώματος, ορίζοντας ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,77% σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και Δείκτη Μάζας Σώματος πάνω από 25 kg / m² (26).

Συνήθη πρακτική αποτελεί η απευαισθητοποίηση της υπόφυσης με έναν αγωνιστή GnRH, η οποία έχει καθιερωθεί στα σχήματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και θεωρήθηκε ότι είναι η βέλτιστη επιλογή για τις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, καθώς με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η ωρίμανση των ωοθυλακίων χωρίς την παράλληλη αύξηση των συγκεντρώσεων της LH (54). Στα θετικά της συγκεκριμένης επιλογής συγκαταλέγεται και ο σημαντικά μειωμένος κίνδυνος για την εμφάνιση της επιλοκής της Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών.

Αναφορικά με τη χρήση μετορμίνης σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, πραγματοποιήθηκε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, στην οποία διερευνήθηκαν 101 γυναίκες σε διαδοχικούς κύκλους, χρησιμοποιώντας ένα συμβατικό πρωτόκολλο μακράς δόσης GnRH και είτε μετορμίνη σε δόση 850 mg είτε placebo δύο φορές την ημέρα πριν από τη συλλογή ωοκυττάρων (55). Οι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στη συνολική δόση FSH, στον αριθμό των ωοκυττάρων που προσλήφθηκαν ή το ποσοστό γονιμοποίησης. Υπήρξε, ωστόσο, σημαντική αύξηση του ποσοστού επίτευξης εγκυμοσύνης πέραν των 12 εβδομάδων (38,5% έναντι 16,3%,) παράλληλα με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών συγγενών ανωμαλιών (3,8% έναντι 20,4%,). Η μετορμίνη απεδείχθη επίσης ότι μειώνει την έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, ο οποίος είναι γνωστό ότι παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών. Σε μια άλλη μελέτη με τη συμμετοχή 112 γυναικών με ΔΜΣ <28 kg / m, το ποσοστό ζώσων γεννήσεων ήταν υψηλότερο όταν χορηγούταν μετορμίνη για 12 εβδομάδες (48,6% έναντι 32,0%) (56).

Το κύριο όφελος της μετορμίνης στο πλαίσιο της θεραπείας με εξωσωματική

γονιμοποίηση σε γυναίκες που πάσχουν από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και είναι υπογόνιμες φαίνεται να είναι η πρόληψη της Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών, ειδικά όταν εφαρμόζεται το μακρύ πρωτόκολλο του GnRH-αγωνιστή (26). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση μεθορμίνης κατά τη διάρκεια μίας νέας προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό ζώσων γεννήσεων, σε εμβρυομεταφορές από κατεψυγμένα ωάρια (57). Στη συγκεκριμένη συνθήκη το ωοκύτταρο ωριμάζει *in vitro* σε ένα ειδικά διαμορφωμένο περιβάλλον για 24-48 ώρες. Το ωοκύτταρο στη συνέχεια γονιμοποιείται και το επιλεγμένο έμβρυο μεταφέρεται 2-3 μέρες αργότερα. Αν και είναι πιο περίπλοκο στην τεχνική, το πιθανό κλινικό πλεονέκτημα είναι ότι οι ασθενείς απαιτούν γενικά λιγότερη παρακολούθηση και, το σημαντικότερο, αποφεύγουν τον κίνδυνο για Υπερδιέγερση των Ωοθηκών (26).

Τα τελευταία χρόνια., σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, η IVM προσφέρει μια υποσχόμενη εναλλακτική λύση στη συμβατική IVF (58). Το IVM σε σύγκριση με τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση αποδίδει σημαντικά λιγότερα ώριμα ωάρια (7.8 έναντι 12) με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εμφύτευσης. Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφύτευσης μπορεί να οφείλονται σε μειωμένο δυναμικό ωοκυττάρων, υψηλότερη συχνότητα μη φυσιολογικής μειωτικής διαίρεσης ή ακατάλληλο περιβάλλον στο ενδομήτριο. Παράλληλα, οι Balenetal. σημειώνουν ότι είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι τα βρέφη που γεννιούνται μέσω αυτής της θεραπείας παραμένουν υγιή μακροπρόθεσμα. Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης 41 εγκυμοσύνων που προήλθαν από IVM δεν έδειξε αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό, για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή για την εμφάνιση σοβαρών συγγενών ανωμαλιών σε σύγκριση με εκείνες τις εγκυμοσύνες που επετεύχθησαν μέσω συμβατικής IVF (59).

Ο ρυθμός ωρίμανσης των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν από ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών ήταν χαμηλότερος από εκείνες με φυσιολογικές ωοθήκες. Το συνολικό ποσοστό ωρίμανσης και γονιμοποίησης είναι συγκρίσιμο αλλά η εγκυμοσύνη και τα ποσοστά ζώσων γεννήσεων ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες που είχαν Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Το δεδομένο αυτό εξηγείται από τον μεγαλύτερο αριθμό διαθέσιμων εμβρύων για επιλογή. Η σχετική έρευνα ωστόσο είναι υπό εξέλιξη. Οι Siristatidisetal. (2013) (60) συμπεραίνουν σε μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές βασισμένες στις πρακτικές σχετικά με τη IVM πριν από

την εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, ενώ απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που να παρέχουν ισχυρά και στατιστικά σημαντικά δεδομένα σχετικά με αυτή τη νέα τεχνολογία.

4.10. Κίνδυνοι για την εγκυμοσύνη και το έμβρυο σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών-ενδομήτριο περιβάλλον

Τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν εκτιμηθεί σε μια μετανάλυση των 15 μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 720 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και 4505 υγιείς συμμετέχουσες (61).

Η αποβολή του κυήματος κατά το πρώτο τρίμηνο είναι επίσης πιο συχνή για τις πάσχουσες από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία εμφανίζεται συχνότερα σε αυτές και ευθύνεται για αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, τα οποία προκαλούν θρόμβους που διαταράσσουν την μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Επιπλέον, η αποβολή του κυήματος και με υψηλά επίπεδα ωοθηλακιορρηκτικής ορμόνης (64).

Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (OR 2.94, 95% CI: 1.70-5.08), υπερτασικής νόσου κύησης (OR 3.67, 95% CI: 1.98-6.81) ή προεκλαμψίας 3,47 · 95% CI: 1,95-6,17) και πρόωρου τοκετού (OR 1,75 · 95% CI: 1,16-2,62). Τα βρέφη τους είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (OR 2.31, 95% CI: 1.25-4.26) και υψηλότερη περιγεννητική θνησιμότητα (OR 3.07, 95% CI: 1.03-9.21. Επιπλέον, ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μακροσωμία του εμβρύου. Υπάρχει ένας πλήθος πιθανών μηχανισμών για αυτά τα προβλήματα, που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τις διαταραχές της ροής αίματος της μήτρας. Η ίδια η παχυσαρκία συνδέεται επίσης με διάφορα αρνητικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, όπως αυτόματη έκτρωση, συγγενείς ανωμαλίες,, προεκλαμψία, κάθετη καισαρική τομή και μετεγχειρητικές επιπλοκές τραύματος.Επίσης το εδομήτριο περιβάλλον των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών λόγω της υπερανδρογοναιμίας πιστεύεται ότι επηρεάζει τον ενδομήτριο προγραμματισμό του εμβρύου και προδιαθέτει σε ενδοκρινικά νοσήματα κατά την

ενήλικο ζωή.(64). Επομένως, οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών πρέπει να ενημερώνονται ότι οι κίνδυνοι εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί είναι αυξημένοι και ότι οι κίνδυνοι αυτοί επιδεινώνονται από την παχυσαρκία.

4.11. Ο ρόλος της μαιίας στη συμβουλευτική γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ζητήματα γονιμότητας

Η καθημερινότητα της γυναίκας με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να διαφοροποιείται σε αρκετά επίπεδα σε σχέση με τις μη πάσχουσες γυναίκες. Σε αρκετές περιπτώσεις και ιδιαιτέρως όπου εμφανίζονται ζητήματα υπογονιμότητας ή σεξουαλικής δυσλειτουργίας, οι πάσχουσες γυναίκες επισκέπτονται αρκετά συχνά το γυναικολόγο που τις παρακολουθεί. Ο ρόλος των μαιών/τών ως προς τις συγκεκριμένες ασθενείς, καθορίζεται από το Προεδρικό Διάταγμα υπ. αριθμ 349/14-6-1989 άρθρο 2, παράγραφος 2.1, στο οποίο περιγράφεται το καθηκοντολόγιο τους, σύμφωνα με το οποίο οι μαιές/τές έχουν τη δυνατότητα να νοσηλεύσουν και γυναικολογικούς ασθενείς. Παράλληλα με το τυπικό κομμάτι, ο ρόλος των μαιών/τών δεν περιορίζεται εκεί. Ο αγγλικός όρος “midwife” αντικατοπτρίζει τον ουσιαστικό ρόλο που έχουν οι μαιές/τές στη ζωή της γυναίκας, ο οποίος είναι “πλάι στη γυναίκα” (mid "with+ wif "woman"). Πράγματι, οι μαιές/τές είναι οι επαγγελματίες υγείας εκείνοι στους οποίους μπορεί να απευθυνθεί μια γυναίκα με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών προκειμένου να λάβει στήριξη, αλλά και καθοδήγηση ώστε να αναζητήσει εγκαίρως την ιατρική βοήθεια. Φυσικά, ο ρόλος των μαιών/τών σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι δευτερεύων, με πρωτεύοντα το ρόλο του γυναικολόγου.

5. Περιορισμοί της έρευνας και μελλοντικές κατευθύνσεις

Στην παρούσα εργασία παρουσιάστηκαν αφενός τα ζητήματα που συνοδεύουν τις πάσχουσες από Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών γυναίκες και αφετέρου οι υφιστάμενοι τρόποι αντιμετώπισης των ζητημάτων υπογονιμότητας που είναι ένα συχνό εύρημα στις συγκεκριμένες ασθενείς. Ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας ήταν να παρουσιάσει

επισκοπικά τη βασική βιβλιογραφία σχετικά με τα συγκεκριμένα ζητήματα. Για το λόγο αυτό δεν έχει συμπεριληφθεί όλο το εύρος της υφιστάμενης βιβλιογραφίας. Σημαντική μελλοντική κατεύθυνση θα ήταν η αναλυτική επισκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας στα επιμέρους ζητήματα και ιδιαιτέρως στις προαναφερόμενες μεθόδους αντιμετώπισης που παρουσιάζονται στο δεύτερο κεφάλαιο, προκειμένου να αποτελέσουν εργαλεία γνώσης για τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με ζητήματα υπογονιμότητας.

ABSTRACT

This paper attempts to present the most frequent findings in women with Polycystic Ovary Syndrome, with a particular focus on the issue of infertility, a frequent finding in these patients. In addition, we present the way in which female fertility is affected when suffering from Polycystic Ovary Syndrome, as well as the existing treatment methods proposed in the international literature to address the problem of infertility.

The paper consists of two parts. The first part includes the history of the Polycystic Ovary Syndrome, the pathogenetic mechanism, the genetic background, the diagnostic criteria proposed in this regard, as well as the basic findings that impede the everyday life and health of the suffering women. In the second part we analyze the way in which the Polycystic Ovary

Syndrome affects the normal endocrine function and hence the fertility of women, while the pharmaceutical, surgical, non-pharmaceutical methods of treatment as well as the method of assisted reproduction in affected women will be presented. In order to deepen the specific issues, relevant articles from the Pubmed and Cochrane databases were extracted with key words / phrases: PCOS, fertility and PCOS, PCOS effect in everyday life.

The aim of this paper is to provide a tool for enhancing the knowledge of infertility care professionals in women with Polycystic Ovary Syndrome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181–191
2. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520.
3. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:1020–1025.
4. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, Strauss JF 3rd.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Apr 15; 111(15):E1519-27

5. Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. *In: Kovacs G, Norman R, editors. Polycystic Ovary Syndrome. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007*
6. Hart R. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome. *In: Allahbadia GN, Agrawal R, editors. Polycystic Ovary Syndrome. Kent, UK: Anshan, Ltd; 2007. pp. 15–26.*
7. Azziz R, Sanchez L, Knochelhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453–462.
8. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar 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(1):28–38. e25.
9. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440–1447.
10. Lowenstein E. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19(4):210–223.
11. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92:1163–1192.
12. Glueck C, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75(1):46–52
13. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. *In: Givens JHF, Merriman G, editors. The Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1992. pp. 377–384.*
14. 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.

15. Azziz R, Carmina E, DeWailly D, et al. Position 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.
16. Sirmans M Susan & Pate A Kristen, Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome. *Clin Epidemiol*, 2014;6 1-13
17. Kahsar-Miller MD et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. 2000;75(1):53-58.
18. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity management.* 2007;3(2):69-73.
19. Lin M-W, Wu M-H. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *The Indian Journal of Medical Research.* 2015;142(3):238-240.
20. Brady C, Mousa SS, Mousa SA. Polycystic ovary syndrome and its impact on women's quality of life: More than just an endocrine disorder. *Drug, healthcare and patient safety.* 2009;1:9-15.
21. Eftekhari T, Sohrabvand F, Zabandan N, Shariat M, Haghollahi F, Ghahghaei-Nezamabadi A. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2014;12(8):539-546.
22. Cela E1, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):439-42.
23. Peserico A1, Angeloni G, Bertoli P, Marini A, Piva G, Panciera A, Suma V Arch Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Dermatol Res.* 1989;281(7):502-3.
24. Johanna Schmidt Kerstin Landin-Wilhelmsen Mats Brännström Eva Dahlgren. Cardiovascular Disease and Risk Factors in PCOS Women of Postmenopausal Age: A 21-Year Controlled Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 12, 1 December 2011, Pages 3794–3803
25. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia.* 2009;13(2):90-92.

26. Balen A, Rajkhowa R. Health consequences of polycystic ovary syndrome. In: Balen A, editor. *Reproductive endocrinology for the MRCOG and beyond*. 1st ed. London: RCOG press; 2003. pp. 99–107.
27. Madnani Nina, Khan Kaleem, Chauhan Phulrenu, Parmar Girish. Polycystic ovarian syndrome. *Indian Journal of Dermatology and Leprology* 2013; 79 (3): 310-321
28. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD007506.
29. Adam H. Balen Lara C. Morley Marie Misso Stephen Franks Richard S. Legro Chandrika N. Wijeyaratne Elisabet Stener-Victorin Bart C.J.M. Fauser Robert J. Norman Helena Teede, The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance, *Human Reproduction Update*, Volume 22, Issue 6, 20 November 2016, Pages 687–708
30. 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;9:429–449.
31. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, Frearson M, Thondan M, Stepto N, Teede HJ. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update* 2013;19:432.
32. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity: a Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg* 2014;24:487–519.
33. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1–190215-357, iii-iv.
34. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, Hindi P,

- Schauer PR. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:77–80.
35. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;4:CD002249.
36. Homburg R. Choices in the treatment of anovulatory PCOS. Current Management of Polycystic Ovary Syndrome. Edited by Adam Balen, Steve Franks and Roy Homburg. Proceedings of 59th RCOG Study Group, RCOG Press, London 2010; pp 143–152. In Balen AH, FA, and Homburg R (ed) 59th RCOG Study Group: *Current Management of Polycystic Ovary Syndrome. 2010. RCOG Press, London*, pp 143–152.
37. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Endocrine S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565–4592.
38. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR et al. for the NICHD Reproductive Medicine Network Letrozole, gonadotropin or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 2015;373:1230–40.
39. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015;103:353–355.
40. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:193–212.
41. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5
42. Mol E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in

women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485.

43. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Bloigu R, Puukka K, Ruukonen A et al. . Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492–1500.
44. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673–683.
45. Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:1533–5.
46. Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, de Valk HW, Fauser BC, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010;25:3123–3128
47. Armar NA, McGarrigle HH, Honour J, Holownia P, Jacobs HS, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril* 1990;53:45–49.
48. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328, 92.
49. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD001122
- 50.

51. Stener-Victorin E, Fujisawa S, Kurosawa M. Ovarian blood flow responses to electroacupuncture stimulation depend on estrous cycle and on site and frequency of stimulation in anesthetized rats. *J Appl Physiol* 2006;101:84–91.
52. Jedel E, Labrie F, Oden A, Holm G, Nilsson, Janson PO, Lind AK, Ohlsson C, Stener-Victorin E. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E37–45.
53. Westphal LM, Polan ML, Trant AS Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:205–208.
54. Zhang J, Li T, Zhou L, Tang L, Xu L, Wu T, Lim DC. Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007535.
55. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13–21.
56. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, Kolibianaki EM. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod* 2010;25:683–689.
57. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003053.
58. Kjøtrod SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellembakken J, Thurin-Kjellberg A, Haapaniemikouru K, Morin-Papunen L, Humaidan P, Sunde A et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod* 2011;26:2045–2053.

59. Brewer C, Acharya S, Thake F, Tang T, Balen A. Effect of metformin taken in the ‘fresh’ in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycle upon subsequent frozen embryo replacement in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2010 ;13:134–142.
60. Chian RC, Buckett W, Tulandi T, Tan S. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000;15: 165–170.
61. Cha KY, Chung HM, Lee DR, Kwon H, Chung MK, Park LS, Choi DH, Yoon TK. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005;83 1461–1465.
62. Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10: CD006606.
63. Boomsma CM¹, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.
64. Rai R., Backos M., Rusworth F., 2000 Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – A reappraisal *Hum Reprod vol. 15, is. 3, p. 612-615*
65. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, ten Boekel E, Wee MMt, et al. (2018) Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLOS ONE* 13(12): e0204748.