



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ»

*Μεταπτυχιακή εργασία
ΣΟΦΙΑ ΘΩΜΑΪΔΗ*



ΑΘΗΝΑ 2022

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

**«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ
ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
ΣΟΦΙΑ ΘΩΜΑΪΔΗ*

ΑΘΗΝΑ 2022

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Γεώργιο Βαλσαμάκη , για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ την καθηγήτρια , κυρία Καλανταρίδου Σοφία και την επίκουρη καθηγήτρια , κυρία Σιαφάκα Βασιλική, για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Επιπλέον, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην καθηγήτρια Σπυροπούλου Αρετή για την βοήθεια της στο ειδικό μέρος της διπλωματικής εργασίας με την ιδιότητα της ψυχιάτρου.

Τέλος, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και το συντροφό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

**Στους γονείς μου, Μπλέρτα & Ευθύμιο.
Στην αδερφή μου, Ελένη και
στο σύντροφό μου, Γιώργο**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	3
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
(Α) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
(A1) ΟΡΙΣΜΟΣ	10
(A2) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	13
(A3) ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	13
(A4) ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	16
• Επιγενετικός μηχανισμός	16
• Περιβαλλοντικές τοξίνες	17
• Σωματικό και συναισθηματικό στρες	20
• Διατροφή	20
• Αντίσταση στην ινσουλίνη	21
• Φλεγμονή	23
• Οξειδωτικό στρες	24
(A5) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	26
(A6) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	29
(A7) ΔΙΑΓΝΩΣΗ	36
(Β) ΣΚΟΠΟΣ	40
(Γ) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	41
(Γ1) ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	41
(Γ2) ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ	41
(Γ3) ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	42
(Γ4) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	43
(Δ) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
(Δ1) ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	54
(Δ2) ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	55
(Δ3) ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	57
(Δ4) ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	58
(Δ5) ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	58

(Δ6) ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	59
(Δ7) ΑΥΤΙΣΜΟΣ.....	59
(Δ8) ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	60
(Ε) ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	61
(ΣΤ) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	65
(Ζ) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	66

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AGEs	Advanced Glycation End Products
AMH	Antimullerian Hormone
BPA	Bisphenol A
CI	Confidence Interval
CRP	C – Reactive Protein
EDC	Endocrine Disrupting Chemical
EPHX1	Epoxyde Hydrolase 1
ER	Estrogen Receptor
FFAs	Free Fatty Acids
FSH	Follicle – Stimulating Hormone
GABAA	Gamma Aminobutyric Acid – A
GLUT4	Glucose Transporter 4
HA	Hyperandrogenism
HNF – 4 α	Hepatic Nuclear Factor – 4a
HPA	Hypothalamic – Pituitary – Adrenal
IGF – 1	Insulin – like Growth Factor – 1
IL – 6	Interleukin – 6
IRS	Insulin Receptor Substrate
LH	Luteinizing Hormone
LHCGR	LH / Choriogonadotropin Receptor
MNCs	Mononuclear Cells
NEFAs	Non – Esterified Fatty Acids
NF – κ B	Nuclear Factor – kappa B
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OS	Oxidative Stress
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PPAR – γ	Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – gamma
RAGE	Receptor for AGE
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
SFAs	Saturated Fatty Acids
TNF – a	Tumor Necrosis Factor – a
USEPA	United States Environmental Protection Agency

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία κοινή ενδοκρινολογική πάθηση με πολλές κλινικές εκδηλώσεις. Έχει προταθεί ότι σχετίζεται με πολλά προβλήματα ψυχικής υγείας, συμπεριλαμβανομένου του άγχους, της κατάθλιψης, της μειωμένης σεξουαλικής ικανοποίησης και της μειωμένης ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία, μεταξύ άλλων.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της σχέσης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των ψυχωσικών και ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές, η σεξουαλική δυσλειτουργία, οι διατροφικές διαταραχές, η διπολική διαταραχή, ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια, μεταξύ άλλων.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη είναι συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed και Google Scholar. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: *σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ψυχωσικές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές, κατάθλιψη, άγχος, στρες*. Αυτοί οι όροι αναζήτησης διεξήχθησαν σε συνδυασμό με τη χρήση συζεύξεων όπως “OR” και “AND” ανά περίπτωση.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 21 μελέτες, οι οποίες πραγματεύτηκαν την σχέση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών. Τα κύρια ευρήματα υποστηρίζουν τόσο μία θετική όσο και μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης υποδεικνύουν την ανάγκη εξέτασης όλων των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών για ψυχωσικές / ψυχιατρικές διαταραχές, χρησιμοποιώντας επικυρωμένα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου. Επίσης, συνιστάται στις ασθενείς να παραπέμπονται σε ψυχολογική ή ψυχιατρική διαβούλευση, εάν κρίνεται απαραίτητο.

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome is a common endocrinopathy with many clinical manifestations. It has been suggested to be associated with many mental health problems, including anxiety, depression, reduced sexual satisfaction, and reduced health – related quality of life, among others.

Purpose: The purpose of this thesis was to study the relationship between polycystic ovary syndrome and psychotic and psychiatric disorders such as depression, anxiety disorders, sexual dysfunction, eating disorders, bipolar disorder, autism and schizophrenia, among others.

Methodology: The present study is a systematic review of the literature. The literature search was conducted through the online databases PubMed and Google Scholar. The search terms used were: *polycystic ovary syndrome, psychotic disorders, psychiatric disorders, depression, anxiety, stress*. These search terms were conducted in conjunction using conjunctions such as “OR” and “AND” as appropriate.

Results: A total of 21 studies emerged from the literature search, which addressed the relationship between polycystic ovary syndrome and psychotic / psychiatric disorders. The main findings support both a positive and a negative association between PCOS and psychotic / psychiatric disorders.

Conclusions: The findings of the present review indicate the need to screen all women with PCOS for psychotic / psychiatric disorders, using validated screening tools. Patients are also advised to be referred for psychological or psychiatric consultation if deemed necessary.

(A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) είναι μία σύνθετη κληρονομική γενετική διαταραχή (Dunaif, 2016). Είναι η πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και επηρεάζει έως 1 στις 5 γυναίκες (Teede et al., 2010) ή έως και το 15% αυτού του πληθυσμού, παγκοσμίως, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται (Diamanti – Kandarakis and Dunaif, 2012). Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη βιολογική δράση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing Hormone, LH) σε σχέση με την απελευθέρωση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (Follicle – Stimulating Hormone, FSH), αυξημένη παραγωγή – εξαρτώμενης από την ωχρινοτρόπο ορμόνη – τεστοστερόνης στις ωοθήκες και περίσσεια ανδρογόνων στα επινεφρίδια (Chang and Dunaif, 2021). Επιπλέον, οι γυναίκες παρουσιάζονται συχνά με ανωορρηκτικούς εμμηνορροϊκούς κύκλους, υπερτρίχωση, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσγλυκαιμία και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, ανωμαλιών των λιπιδίων, διαταραχών ύπνου, κατάθλιψης και μεταβολικού συνδρόμου (Diamanti – Kandarakis and Dunaif, 2012; Dunaif, 2016; Lentscher and Decherney, 2020). Η εμμένουσα ανωοθυλακιορρηξία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου (Lentscher and Decherney, 2020).

(A1) ΟΡΙΣΜΟΣ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία ιδιαίτερα διαδεδομένη διαταραχή που αντιπροσωπεύει μία μοναδική ενδοκρino – μεταβολική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Azziz, 2018). Η πρώτη σαφής ιατρική αναφορά του συνδρόμου στη σύγχρονη ιατρική βιβλιογραφία ήταν η θεμελιώδης αναφορά των Stein και Leventhal, οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν μία σειρά ασθενών, παρά μεμονωμένα περιστατικά, να παρουσιάζονται από κοινού με πολυκυστικές ωοθήκες, υπερτρίχωση και ολιγο – ή αμηνόρροια (Azziz and Adashi, 2016).

Υπάρχουν τρία διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών που χρησιμοποιούνται ευρέως (Πίνακας 1) (Lizneva et al., 2016). Αν και υπάρχουν μικρές διαφορές στα διαγνωστικά σχήματα αυτών των κριτηρίων, από κοινού χρησιμοποιούν συνολικά τα ίδια χαρακτηριστικά. Η εξέταση των κριτηρίων υποδεικνύει

ότι τα δύο κριτήρια (δηλαδή, αυτά του Ρότερνταμ [2003] και του Androgen Excess & PCOS Society [2006]) αντιπροσωπεύουν επεκτάσεις του πρώτου (δηλαδή, αυτό των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας [1990]). Τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (1990) ορίζουν δύο φαινότυπους: τον φαινότυπο A (υπερανδρογονισμός + ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία + μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών) και τον φαινότυπο B (υπερανδρογονισμός + ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία, απουσία μορφολογίας πολυκυστικών ωοθηκών). Τα κριτήρια του Androgen Excess & PCOS Society (2006) και τα κριτήρια του Ρότερνταμ (2003) περιλαμβάνουν έναν επιπλέον φαινότυπο, τον φαινότυπο C (υπερανδρογονισμός + μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, απουσία ολιγο – ανωοθυλακιορρηξίας). Τέλος, στα κριτήρια του Ρότερνταμ (2003) εισάχθηκε ένας τέταρτος φαινότυπος, ο φαινότυπος D (ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία + μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, απουσία υπερανδρογονισμού) (NIH Consensus, 2012) (Πίνακας 1) (Azziz, 2018).

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Πηγή: Azziz, 2018

	1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam)	2006 AE-PCOS Society	2012 NIH Consensus ⁴
Criteria	2 of 2 criteria required: 1. HA 2. OA	2 of 3 criteria required: 1. HA 2. OA 3. PCOM*	2 of 2 criteria required: 1. HA 2. Ovarian dysfunction (OA, PCOM, or both*)	Recommended use of the 2003 Rotterdam criteria, but with the specification that the specific phenotypes included be identified: • Phenotype A: HA+OA+PCOM* • Phenotype B: HA+OA • Phenotype C: HA+PCOM* • Phenotype D: OA+PCOM*
Exclusions			Exclusion of similar or mimicking disorders	

Όλοι οι ορισμοί για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών επιβάλλουν τον συστηματικό αποκλεισμό παρόμοιων ή μιμούμενων διαταραχών. Σε ασθενείς με ενδείξεις δυσλειτουργίας της ωοθυλακιορρηξίας, άλλες κοινές αιτίες ολιγο – ή ωοθυλακιορρηξίας θα πρέπει να αποκλειστούν, όπως η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και η υπερπρολακτιναιμία με τη μέτρηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και της προλακτίνης, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ενδείξεις περίσσειας ανδρογόνων, η ανεπάρκεια 21 – υδροξυλάσης (μια δραστηριότητα που προσδιορίζεται από το P450c21 και κωδικοποιείται από το CYP21A2) λόγω υπερπλασίας των επινεφριδίων θα πρέπει να αποκλειστεί με τη μέτρηση των βασικών επιπέδων της 17 – υδροξυπρογεστερόνης, που θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την ωοθυλακική φάση και κατά προτίμηση το πρωί

(Lizneva et al., 2016). Ασθενείς με επίπεδα 17 – υδροξυπρογεστερόνης μεγαλύτερα από 2 ng / mL (200 ng / dL) θα πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία ταχείας διέγερσης με φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη. Το σύνδρομο Cushing, νεοπλάσματα που εκκρίνουν ανδρογόνα και διαταραχές σοβαρής αντίστασης στην ινσουλίνη (μελανίζουσα ακάνθωση, σύνδρομο HAIRAN, σύνδρομο λιποδυστροφίας) θα πρέπει να αποκλείονται με κατάλληλες εξετάσεις εάν υπάρχει κλινική υποψία (Azziz, 2018).

(A2) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η πρώτη μελέτη για την τεκμηρίωση του επιπολασμού του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών σε έναν μη – επιλεγμένο πληθυσμό πραγματοποιήθηκε στις νότιες περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών και δημοσιεύτηκε το 1998 (Azziz et al., 1999). Από τότε, ένας αριθμός μελετών αναφέρουν ότι το σύνδρομο επηρεάζει από το 5% έως το 20% (1/20 έως 1/5) του πληθυσμού των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται (Azziz, 2018). Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, και παρά τις παραλλαγές στη μεθοδολογία, ο επιπολασμός του συνδρόμου βάσει των κριτηρίων των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (1990) ήταν σχετικά ομοιόμορφος μεταξύ του 5 και του 10%, βάσει του ορισμού του Androgen Excess & PCOS (2006) κυμαινόταν από 10 έως 15% και με τα κριτήρια του Ρότερνταμ (2003) από 5 έως 20% (Bozdag et al., 2016).

(A3) ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

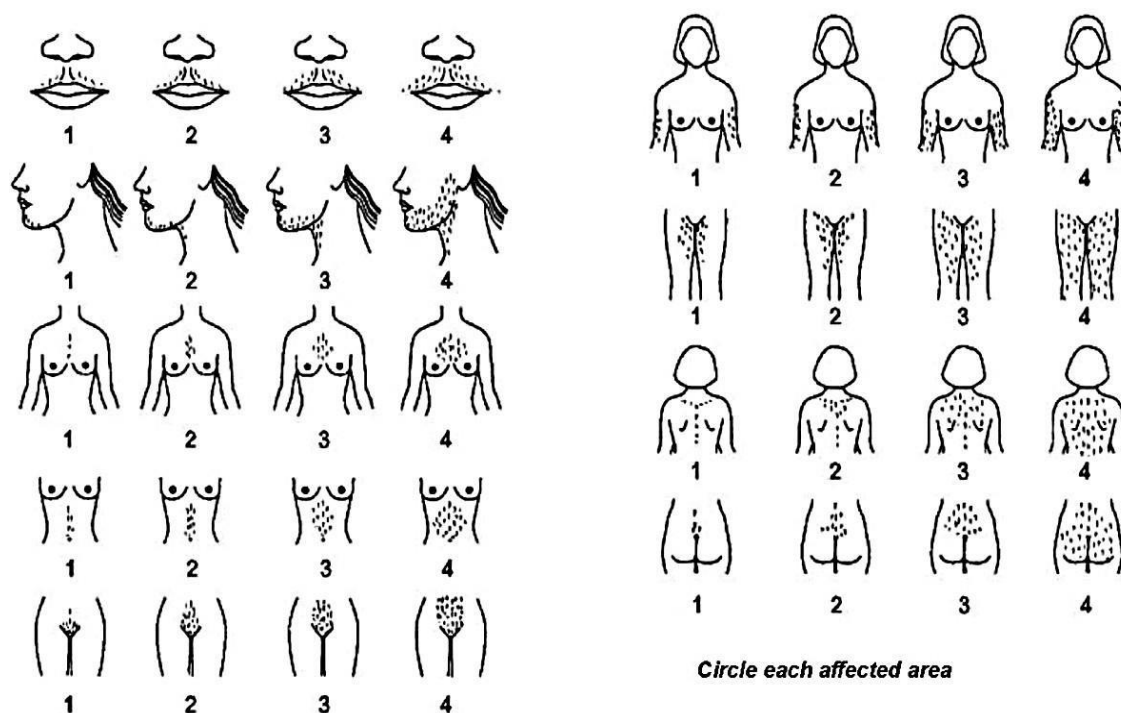
Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια συλλογή σημείων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του κλινικού ή βιοχημικού υπερανδρογονισμού, της oligo – ή ωοθυλακιορρηξίας και της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών (Azziz, 2018).

Κλινικός υπερανδρογονισμός

Το πιο κοινό κλινικό σημάδι του υπερανδρογονισμού είναι η υπερτρίχωση ή η παρουσία υπερβολικού αριθμού τελικών τριχών με ανδρικό πρότυπο ανάπτυξης σε περιοχές που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Οι τελικές τρίχες αναφέρονται σε τρίχες που

μεγαλώνουν περισσότερο από 5 mm σε μήκος (αν μείνουν άκοπες), είναι εμμύελες (με κεντρικό πυρήνα κερατινοκυττάρων) και συχνά χρωματισμένες. Εναλλακτικά, οι τρίχες βελούδου είναι αμύελες, πιο απαλές, γενικά μικρότερες από 5 mm σε μήκος, μπορεί ή όχι να είναι χρωματισμένες και έχουν ομοιόμορφο σχήμα. Το ανδρικό πρότυπο αναφέρεται σε τριχοφυΐα σε περιοχές στις οποίες οι άνδρες γενικά αναπτύσσουν τριχοφυΐα (Azziz, 2018).

Κλινικά, ο βαθμός ανάπτυξης των τελικών τριχών σε περιοχές που παρουσιάζουν ανδρικό πρότυπο αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μια οπτική κλίμακα, την τροποποιημένη κλίμακα Ferriman – Gallwey (Yildiz et al., 2010). Η κλίμακα Ferriman – Gallwey περιλαμβάνει βαθμολογίες από το 0 (χωρίς ορατές τελικές τρίχες) έως το 4 (αύξηση τελικών τριχών σύμφωνη με το ανδρικό πρότυπο ανάπτυξης) για εννέα περιοχές του σώματος (άνω χείλος, πηγούνι και λαιμός, άνω στήθος, άνω κοιλιακή χώρα, κάτω κοιλιακή χώρα ή θυρεός, άνω μέρος της πλάτης, κάτω μέρος της πλάτης, μπράτσα και μηροί) (Εικόνα 1) (Azziz, 2018). Άλλα κλινικά σημεία υπερανδρογονισμού περιλαμβάνουν ακμή και αλωπεκία. Ωστόσο, η ακμή απουσία υπερτρίχωσης είναι στην καλύτερη περίπτωση ένα αναξιόπιστο σημάδι περίσσειας ανδρογόνων. Ομοίως, η πλειοψηφία των γυναικών με γυναικεία αλωπεκία δεν παρουσιάζεται με υπερανδρογονισμό (Lizneva et al., 2016).



Εικόνα 1: Τροποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης Ferriman – Gallwey για την υπερτρίχωση. Πηγή: Azziz, 2018

Βιοχημικός υπερανδρογονισμός

Ο υπερανδρογονισμός μπορεί επίσης να διαπιστωθεί με στοιχεία περίσσειας συγκεντρώσεων ανδρογόνων (δεϋδροεπιανδροστερόνη, ανδροστενεδιόνη A4, ανδροστενεδιόλη A5, τεστοστερόνη, ανδροστερόνη, διϋδροτεστοστερόνη), και ιδιαίτερα της τεστοστερόνης, στην κυκλοφορία. Ωστόσο, η ανίχνευση της υπερανδρογοναιμίας δεν είναι τόσο απλή. Αξιοσημείωτη είναι η ανάγκη χρησιμοποίησης ευαίσθητων και ακριβών δυνατών αναλύσεων, κυρίως φασματομετρίας μάζας ή υψηλής – ποιότητας ανοσοπροσδιορισμού μετά από εκχύλιση και χρωματογραφία (Azziz, 2018).

Ολιγο-ανωθυλακιορρηξία

Η ολιγο – ωθυλακιορρηξία γενικά ανιχνεύεται από το μήκος του εμμηνορροϊκού κύκλου. Βάσει παλαιότερων επιδημιολογικών δεδομένων, η ολιγο – ανωθυλακιορρηξία μπορεί να οριστεί ως εμμηνορροϊκοί κύκλοι διάρκειας μεγαλύτερης από 35 ημέρες, οι οποίοι με τη σειρά τους μεταφράζονται σε 10 ή λιγότερους κύκλους ανά έτος (Treloar et al., 1967). Για μεγαλύτερη αυστηρότητα, ορισμένοι ερευνητές προτιμούν να χρησιμοποιούν ως ορισμό της ολιγο – ανωθυλακιορρηξίας 8 ή λιγότερους κύκλους ανά έτος, που ισοδυναμεί με εμμηνορροϊκούς κύκλους διάρκειας μεγαλύτερης από 45 ημέρες. Ωστόσο, δεν παρουσιάζουν όλες οι περιπτώσεις ολιγο – ανωθυλακιορρηξίας κλινικά εμφανή ολιγο – ή αμηνόρροια. Σε ορισμένες γυναίκες, η δυσλειτουργία της ωθυλακιορρηξίας εμφανίζεται ως συχνή εμμηνορροϊκή αιμορραγία (πολυμηνόρροια), ενώ άλλες ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν εμφανείς «φυσιολογικούς» εμμηνορροϊκούς κύκλους (δηλαδή, ευμηνόρροια) (Brower et al., 2013). Στην πραγματικότητα, παρόλο που έως και 40% των γυναικών με υπερτρίχωση ισχυρίζονται ότι παρουσιάζουν ευμηνόρροια, στην πραγματικότητα έχουν ολιγο – ανωθυλακιορρηξία (Lizneva et al., 2016). Όσον αφορά την υπερτρίχωση, η βαρύτητα της εμμηνορροϊκής δυσλειτουργίας σχετίζεται άμεσα με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη (Bower et al., 2013; Landay et al., 2009).

Μορφολογία Πολυκυστικών Ωοθηκών

Αν και η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να ανιχνευθεί

ιστοπαθολογικά, κλινικά η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών ανιχνεύεται με διακολπικό υπερηχογράφημα. Η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών ορίζεται ως μία ωοθήκη με όγκο μεγαλύτερο από 10 cm³ (ή 10 mL) ή αυξημένο αριθμό καταβολών ωοθυλακίων (δηλαδή, εκείνων που μπορούν να απεικονιστούν ως κύστεις στον φλοιό των ωοθηκών με διάμετρο 2 – 9 mm). Ο ακριβής αριθμός των καταβολών ωοθυλακίων, για την καθιέρωση της διάγνωσης των πολυκυστικών ωοθηκών, με τη χρήση σύγχρονων εργαλείων διακολπικής υπερηχογραφίας είναι τουλάχιστον 18 αν όχι υψηλότερος (Dewailly et al., 2014).

Αν και τα κλινικά συμπτώματα είναι πιο έντονα κατά τα αναπαραγωγικά χρόνια, η διαταραχή οδηγεί σε συμπτωματολογία και νοσηρότητα σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Welt and Carmina, 2013). Πριν από την εμμηναρχή, τα κορίτσια που επηρεάζονται μπορεί να εμφανιστούν με υπερβολική ή πρόωμη αδρεναρχή (υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων στο φλοιό των επινεφριδίων). Εναλλακτικά, οι γυναίκες καθώς πλησιάζουν στα όψιμα αναπαραγωγικά χρόνια και την εμμηνόπαυση, η βιοσύνθεση των ανδρογόνων μειώνεται προοδευτικά και η υπερτρίχωση και η oligo – ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να βελτιωθεί κλινικά (Azziz, 2018).

(A4) ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών είναι οι εξής:

Εξωτερικοί παράγοντες

- **Επιγενετικός μηχανισμός**

Η επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομικές αλλοιώσεις στο γονιδίωμα και την γονιδιακή έκφραση χωρίς αλλαγές στην αλληλουχία του DNA (Casadesus and Noyer – Weidner, 2013; Ilie and Georgescu, 2015). Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν την προσθήκη ή την παράλειψη χημικών συστατικών στο DNA ή στις ιστόνες (Mukherjee et al., 2018). Η αυξημένη δραστηριότητα της ωχρινοτρόπου ορμόνης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και μπορεί να σχετίζεται με προβλήματα στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τον υπερανδρογονισμό, τα οποία είναι κοινά μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Ibanez et al., 2017). Ο υποδοχέας ωχρινοτρόπου ορμόνης / χοριογοναδοτροπίνης (LH /

Choriogonadotropin Receptor, LHCGR) είναι υπεύθυνος για τη διαδικασία της στεροειδογένεσης στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (Fenichel et al., 2017). Η υπομεθυλίωση αυτού του υποδοχέα οδηγεί σε υψηλότερη γονιδιακή έκφραση και ευαισθησία στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (Abbott et al., 2019; Ibanez et al., 2017). Επιπλέον, η εποξειδική υδρολάση 1 (Epoxyde Hydrolase 1, EPHX1) είναι ένα ενεργό ένζυμο στην αποικοδόμηση των αρωματικών ενώσεων (Fenichel et al., 2017; Ilie and Georgescu, 2015; Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016). Η υπομεθυλίωση του προαγωγέα του γονιδίου αυξάνει την έκφραση του ενζύμου. Η υπερπαραγωγή της EPHX1 μειώνει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, η οποία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Ilie and Georgescu, 2015). Επιπλέον, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων – γάμμα (Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – gamma, PPAR – γ) παίζει ρόλο στη λειτουργία των ωοθηκών (Fenichel et al., 2017; Ibanez et al., 2017; Ilie and Georgescu, 2015). Η υπερμεθυλίωση του PPARγ, η υπομεθυλίωση του πυρηνικού συν – καταστολέα 1 και η μεταβολή στην ακετυλίωση της αποακετυλάσης της ιστόνης – 3, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που εμφάνιζαν υπερανδρογονισμό (Fenichel et al., 2017; Ilie and Georgescu et al., 2015). Αυτές οι αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα στα κοκκιώδη κύτταρα των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Ibanez et al., 2017; Li et al., 2019).

- **Περιβαλλοντικές τοξίνες**

Η Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Environmental Protection Agency, USEPA) ορίζει τις χημικές ουσίες με ιδιότητες ενδοκρινικού διαταράκτη (Endocrine Disrupting Chemical, EDC) ως «έναν εξωγενή παράγοντα που παρεμβαίνει στη σύνθεση, την έκκριση, την μεταφορά, τη δέσμευση, τη δράση ή την αποβολή φυσικών ορμονών που είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης, της αναπαραγωγής, της ανάπτυξης και / ή της συμπεριφοράς» (Rocha et al., 2019). Οι EDCs, οι οποίες χρησιμοποιούνται σχεδόν καθημερινά, μπορεί να δρουν ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές των ορμονών στη σύνδεση με τους υποδοχείς τους (Jones and Regan, 2019). Οι δομές τους αποτελούνται από φαινόλες ή αλογόνα όπως το χλώριο και το βρώμιο, μιμούμενα έτσι τη δράση των στεροειδών. Μελέτες έχουν υποδείξει υψηλότερη συγκέντρωση EDCs στον ορό γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η παρατεταμένη και η συνεχής έκθεση σε EDCs από την προγεννητική

περίοδο έως την εφηβεία μπορεί να προκαλέσουν ευαισθησία στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Calina et al., 2019; Merkin et al., 2016; Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016).

Για παράδειγμα, η δισφαινόλη Α (Bisphenol A, BPA) είναι μια συνθετική ένωση που χρησιμοποιείται σε πολυανθρακικά πλαστικά, εποξειδικές ρητίνες (Jones and Regan, 2019; Sobolewski and Barrett, 2014), οδοντικά πληρωτικά, συσκευασίες τροφίμων και ποτών (Jones and Regan, 2019) και μπιμπερό, και επηρεάζει το μεταβολισμό μέσω διαφορετικών οδών. Η δισφαινόλη Α επηρεάζει άμεσα τη διαδικασία της ωογένεσης αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς οιστρογόνων (Estrogen Receptor, ER) α και β. Επίσης πυροδοτεί την έκκριση ανδρογόνων και περιορίζει τον καταβολισμό της τεστοστερόνης στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016; Soave et al., 2020; Sobolewski and Barrett, 2014). Μια άλλη επίδραση της δισφαινόλης Α στα διάμεσα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου είναι η υπερπαραγωγή ανδρογόνων μέσω απορύθμισης της 17β – υδροξυλάσης (P450c17) (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015; Sobolewski and Barrett, 2014) και της οξείας στεροειδικής ρυθμιστικής πρωτεΐνης (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015). Η επιρροή της δισφαινόλης Α στα κοκκιώδη κύτταρα αναφέρεται στη μείωση της έκφρασης του ενζύμου αρωματάσης και στην παραγωγή των οιστρογόνων. Τέλος, η εν λόγω χημική ουσία διαταράσσει το περιβάλλον του ωοθυλακίου και βλάπτει την ανάπτυξη και την ωρίμανση των ωαρίων (Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016; Soave et al., 2020).

Επιπλέον, πιστεύεται ότι η δισφαινόλη Α μπορεί να δράσει ως παχυσογόνο μέσω της υπέρ – ρύθμισης των γονιδίων που σχετίζονται με τη λιπογένεση, τη διέγερση της διαφοροποίησης και της λειτουργικότητας των λιποκυττάρων (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015; Sobolewski and Barrett, 2014), την ενίσχυση της συσσώρευσης λιπιδίων και της πυροδότησης της μετατροπής των κυττάρων – στόχων σε λιποκύτταρα μέσω της μονοπατιού της 3 – κινάσης της φωσφατιδυλνινοσιτόλης (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015). Η λιπογένεση μέσω της δισφαινόλης Α συμβαίνει λόγω της ενεργοποίησης του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, η οποία υπερ – ρυθμίζει το ένζυμο που εμπλέκεται στην μετατροπή της κορτιζόνης σε κορτιζόλη, προκαλώντας έτσι τη λιπογένεση (Sobolewski and Barrett, 2014). Επιπρόσθετα, προτρέπει την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης – 6 (Interleukin – 6, IL – 6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου – α (Tumor Necrosis Factor – α, TNF – α), που εμπλέκονται από κοινού στην παχυσαρκία και

την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η δισφαινόλη A μπορεί επίσης να τροποποιήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2013; Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015; Soave et al., 2020; Sobolewski and Barrett, 2014) επηρεάζοντας άμεσα τα παγκρεατικά κύτταρα (Soave et al., 2020). Επιπλέον, προκαλεί χρόνια αύξηση της ινσουλίνης και περαιτέρω αντίσταση στην ινσουλίνη σε μακροχρόνια έκθεση (Palioura and Diamanti – Kandarakis, 2015) επηρεάζοντας την μιτοχονδριακή δραστηριότητα και τις μεταβολικές οδούς των β – παγκρεατικών κυττάρων (Sobolewski and Barrett, 2014).

Τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs), που καλούνται επίσης γλυκοτοξίνες, είναι μία άλλη χημική ομάδα που επηρεάζει την υγεία του σώματος. Τα AGEs είναι προφλεγμονώδη μόρια που αλληλεπιδρούν με τον επιφανειακό τους υποδοχέα, που καλείται RAGE (Receptor for AGE), και διεγείρουν προφλεγμονώδη μονοπάτια και το οξειδωτικό στρες (Li et al., 2019; Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016; Soave et al., 2020; Wang et al., 2019). Τα AGEs μπορούν να απορροφηθούν από το σώμα ως εξωγενείς ενώσεις ή προερχόμενες από μη – ενζυματική γλυκοζυλίωση και οξείδωση πρωτεϊνών και λιπιδίων.

Τα AGEs διακόπτουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων πριν από την ωορρηξία μέσω του μονοπατιού ERK1 / MAPK και βλάπτουν τα ωοθυλάκια μέσω οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την αλληλεπίδραση με τους RAGEs. Αυτή η αλληλεπίδραση αυξάνει τα ενδοκυτταρικά φλεγμονώδη μόρια (Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016).

In vitro μελέτες σε κυτταρικές σειρές 3T3 – L1 έχουν δείξει ότι οι γλυκοτοξίνες είναι πιθανό ότι ενεργοποιούν τη λιπογένεση. Από την άλλη πλευρά, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα διαλυτών RAGEs, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την κάθαρση των γλυκοτοξινών και των AGEs και την εναπόθεσή τους στο αναπαραγωγικό σύστημα, ιδιαίτερα στις ωοθήκες. Αυτή η σχέση, σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, επιδεινώνει τις φλεγμονώδεις διεργασίες και το μεταβολικό σύνδρομο. Τα AGEs διαδραματίζουν επίσης ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτές οι ενώσεις διακόπτουν την μεταφορά γλυκόζης στα κοκκώδη κύτταρα και μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα. Επίσης εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, προκαλώντας οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, που μειώνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Rutkowska and Diamanti – Kandarakis, 2016; Soave et al., 2020). Επιπλέον, η αυξημένη

συγκέντρωση των AGEs τροποποιεί το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης και παρεμβαίνει στην μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης – 4 (Li et al., 2019).

- **Σωματικό και συναισθηματικό στρες**

Αν και υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες για τον ρόλο του στρες στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, είναι γνωστό ότι το εν λόγω σύνδρομο έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην αυτοεκτίμηση και την ψυχική υγεία. Το χρόνια στρες έχει ως αποτέλεσμα την υπερτροφία και την υπερπλασία των λιποκυττάρων. Αυτό το φαινόμενο συμβαίνει ως αποτέλεσμα της επίδρασης των γλυκοκορτικοειδών στην ωρίμανση των προ – λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα. Το χρόνια στρες σχετίζεται επίσης με έκκριση αδιποκινών, προσέλκυση και ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία μιας φλεγμονώδους κατάστασης οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως της IL – 6 και του TNF – α, που από κοινού διαταράσσουν την οξειδωτική – αντιοξειδωτική ισορροπία (Stefanaki et al., 2018). Επιπλέον, το χρόνια στρες παίζει ζωτικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Το άγχος ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (Hypothalamic – Pituitary – Adrenal, HPA) για την απελευθέρωση κορτιζόλης. Η κορτιζόλη, με τη σειρά της, οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη διεγείροντας την συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, τη γλυκονεογένεση και την λιπόλυση. Τέλος, η κορτιζόλη διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ (Steegers – Theunissen et al., 2020; Yang et al., 2018).

- **Διατροφή**

Αν και η συμβολή της διατροφής στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι ασαφής, μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ ορισμένων επιπέδων θρεπτικών συστατικών και δεικτών του συνδρόμου. Η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (Saturated Fatty Acids, SFAs) παίζει ρόλο στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών προκαλώντας μια φλεγμονώδη κατάσταση και μειώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η λήψη κορεσμένων λιπαρών οξέων προκαλεί φλεγμονή μέσω πυροδότησης της αύξησης των επιπέδων του TNF – α στην κυκλοφορία και την έκφραση ενός συγκεκριμένου καταστολέα κυτοκινών. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο ή τις συννοσηρότητες που προκαλούνται από αυτή (Faghfoori et al., 2017; Muscogiuri et al., 2017; Szczuko et al., 2021). Η καλσιτριόλη υπέρ – ρυθμίζει

τους υποδοχείς ινσουλίνης σε επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης. Επίσης αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη άμεσα και έμμεσα. Η άμεση επίδραση εμφανίζεται με την ενεργοποίηση του PPAR – δ, του εμπλεκόμενου υποδοχέα στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες. Η έμμεση επίδραση είναι η ρύθμιση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την μεσολαβούμενη – από την ινσουλίνη – σηματοδότηση στο λίπος και τους μύς. Από την άλλη πλευρά, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση (Ciebriera et al., 2021; Faghfoori et al., 2017; Muscogiuri et al., 2017).

Εσωτερικοί παράγοντες

- **Αντίσταση στην ινσουλίνη**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έγκειται στην ανεπαρκή ανταπόκριση των κυττάρων στην ινσουλίνη [40] και είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία, την κατανομή του σωματικού λίπους και τα επίπεδα ανδρογόνων (Ibanez et al., 2017; Petrakis et al., 2017).

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι ιστο – ειδική, με τους σκελετικούς μύες, τον λιπώδη ιστό και το ήπαρ να χάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ τα επινεφρίδια και οι ωοθήκες να τη διατηρούν (Dabadghao, 2019; Ibanez et al., 2017; Rothenberg et al., 2018; Rosenfield and Ehrmann, 2016; Sobolewski and Barrett, 2014). Η ινσουλίνη πυροδοτεί άμεσα την παραγωγή ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (Rosenfield and Ehrmann, 2016; Wang et al., 2019; Zhang et al., 2020), διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την έκκριση ορμονών μέσω διέγερσης των υποδοχέων τους στα θυλακικά κύτταρα (He and Li, 2020). Επίσης ενεργοποιεί το P450c17 στις ωοθήκες (Bannigida et al., 2018; Ibanez et al., 2017; Li et al., 2019) και την ενζυμική δραστηριότητα της P450sc για την προώθηση της στεροειδογένεσης (Avery et al., 2011; Ibanez et al., 2017). Ας σημειωθεί ότι η χοριακή γοναδοτροπίνη (Zeng et al., 2020) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (Insulin – like Growth Factor – 1, IGF – 1), δρουν συνεργιστικά με την ωχρινοτρόπο ορμόνη (Ibanez et al., 2017; Rothenberg et al., 2018).

Η υπερινσουλιναιμία αυξάνει τις θέσεις δέσμησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης και την παραγωγή ανδρογόνων ως απόκριση στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (Rosenfield and Ehrmann, 2016). Η αλληλεπίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ινσουλίνης ενισχύουν τη ρυθμιστική ενζυμική δράση και την έκφραση του mRNA του CYP450c17 (Docea et al., 2017; Zeng et al., 2020). Το CYP450c17 εμπλέκεται στην παραγωγή ανδρογόνων (Li et al., 2019; Rosenfield and Ehrmann, 2016). Ομοίως, η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει ανεξάρτητα τη δραστηριότητα του CYP17A1, το οποίο εμπλέκεται στην παραγωγή ανδροστενεδιόνης και τεστοστερόνης (Zeng et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, η υπερινσουλιναιμία μειώνει την ηπατική SHBG, αυξάνοντας τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα (Ibanez et al., 2017; Lizneva et al., 2016; Wang et al., 2019; Zeng et al., 2020). Επιπλέον, η υπερινσουλιναιμία αναστέλλει την παραγωγή της πρωτεΐνης δέσμησης του IGF – 1 στο ήπαρ. Ο IGF – 1 είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση της παραγωγής ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου. Η αναστολή της παραγωγής πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον IGF – 1 οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση αυτής της ουσίας στην κυκλοφορία του αίματος και κατά συνέπεια σε υψηλότερη παραγωγή ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (Jeans and Reeves, 2017; Ibanez et al., 2017). Επιπλέον, η υπέρ – ρύθμιση του IGF – 1 μειώνει ένα συγκεκριμένο miRNA και έτσι επιταχύνει την απόπτωση των κοκκιωδών κυττάρων και

αναστέλλει τη ωοθυλακιογένεση (Zeng et al., 2020). Ο υπερανδρογονισμός και η υπερινσουλιναιμία διαδραματίζουν ρόλο στη διακοπή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Αυτή η διακοπή αποδίδεται σε διαταραχή της εμμήνου ρύσεως, ανωοθυλακιορρηξία, υπογονιμότητα και συσσώρευση ανώριμων ωοθυλακίων (Jeanes and Reeves, 2017; Polak et al., 2017; Rothenberg et al., 2018).

Η επίδραση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό και τη φλεγμονή είναι ένα άλλο βασικό στοιχείο της παθογένεσης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Η ινσουλίνη διεγείρει τη λιπογένεση και αναστέλλει την λιπόλυση (Shang et al., 2020), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση λίπους (Rosenfield and Ehrmann, 2016). Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids, FFAs) στο πλάσμα, που επηρεάζουν το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό (Wang et al., 2019). Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μείωση του επιπέδου της ομεντίνης ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος. Τέλος, η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή με την παραγωγή TNF – α από μονοπύρηννα κύτταρα (Mononuclear Cells, MNCs) (Bannigida et al., 2018).

- **Φλεγμονή**

Η φυσιολογική φλεγμονή είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη των ωαρίων και της ωοθυλακιορρηξίας. Ωστόσο, υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP) και άλλων φλεγμονωδών βιοδεικτών στο περιφερικό αίμα σχετίζονται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Bannigida et al., 2018; Liu et al., 2021; Jeanes and Reeves, 2017; Zuo et al., 2016). Πιο συγκεκριμένα, η φλεγμονή είναι η αιτία υπερανδρογονισμού (Rosenfield and Ehrmann, 2016; Shorakae et al., 2018). Ο TNF – α είναι μία προφλεγμονώδης χημική ουσία που μπορεί να επιδεινώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η συμβολή της αντίστασης της ινσουλίνης παρατηρείται λόγω παρεμβολής προ – φλεγμονωδών μορίων σε μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης (Wang et al., 2019; Zuo et al., 2016) και μείωση της έκφρασης του GLUT4 (Li et al., 2019).

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φωσφορυλίωση υπολειμμάτων σερίνης στο υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης (Insulin Receptor Substrate, IRS) αναστέλλει την σηματοδότηση των υποδοχέων ινσουλίνης (Stepto et al., 2019; Wang et al., 2019). Αυτό το φαινόμενο έχει ως αποτέλεσμα την πρόληψη της μετατόπισης του GLUT – 4 και

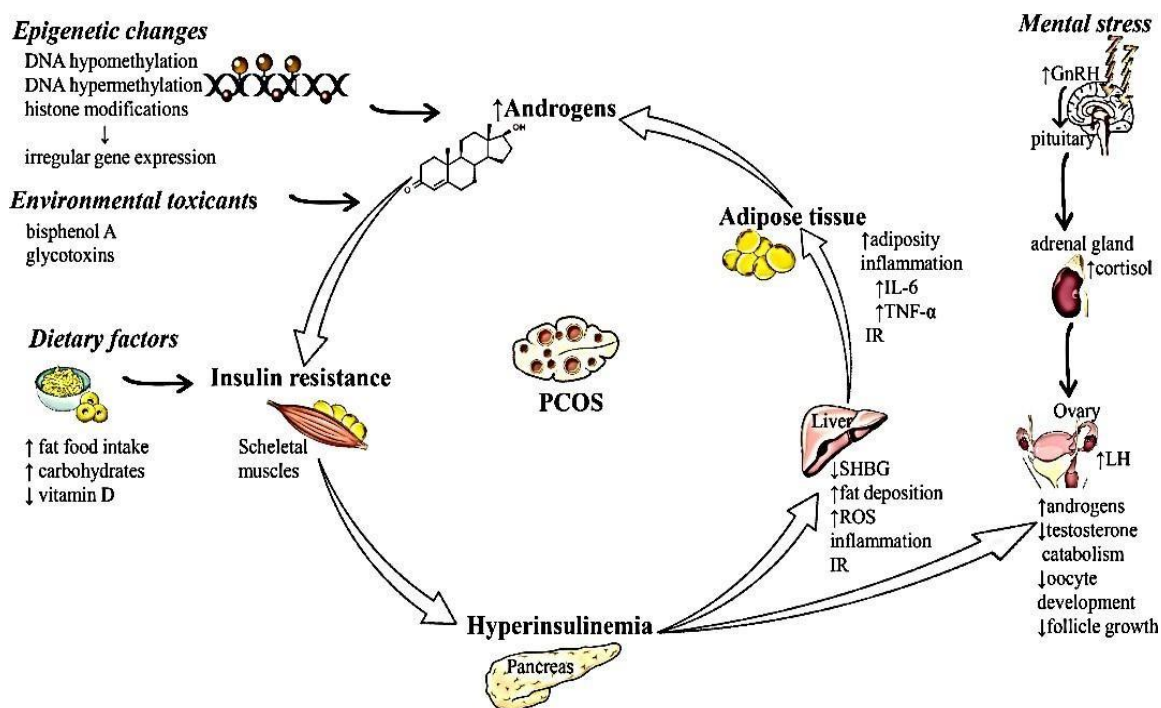
την επαναπρόσληψη της γλυκόζης (Stepto et al., 2019). Επιπλέον, ο TNF – α έχει την ικανότητα να διεγείρει τον in vitro πολλαπλασιασμό των κυττάρων της θήκης του ωοθυλακίου (Mancini et al., 2021). Επιπλέον, η IL – 1 παρεμποδίζει τους υποδοχείς της θυλακιοτρόπου ορμόνης και της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η αναστολή αυτών των υποδοχέων οδηγεί σε αναστολή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και της ωοθυλακιορρηξίας (Liu et al., 2021). Τόσο ο TNF – α όσο και η IL – 1β αναστέλλουν την ενεργοποίηση του HNF – 4α μέσω διαφορετικών μηχανισμών (Li et al., 2019). Τέλος, η αύξηση του επιπέδου της CRP είναι μία άλλη αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται λόγω αυξημένων προ – φλεγμονωδών παραγόντων που εκκρίνονται από το ήπαρ και τα μονοκύτταρα. Η CRP διεγείρει αυτή την αύξηση της έκκρισης (Mizgier et al., 2021). Επιπλέον, μία μελέτη εντόπισε υψηλότερα από το κανονικό επίπεδα του mRNA της IL – 6 στα κοκκιώδη κύτταρα (Liu et al., 2021).

- **Οξειδωτικό στρες**

Το οξειδωτικό στρες (Oxidative Stress, OS) είναι μια ανισορροπία μεταξύ προ – οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων (Mancini et al., 2021; Mizgier et al., 2021; Zhang et al., 2017). Τα οξειδωτικά μόρια περιλαμβάνουν διαφορετικές χημικές ουσίες όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) (Di Segni et al., 2017; Liu et al., 2021; Zhang et al., 2017) (για παράδειγμα, $O^{\cdot -}$, H_2O_2 και OH^{\cdot}) (Lai et al., 2018) και τα αντιδραστικά είδη αζώτου (Reactive Nitrogen Species, RNS) (Di Segni et al., 2017; Liu et al., 2021). Τόσο τα ROS όσο και τα RNS διαδραματίζουν ρόλο σε διαφορετικούς μηχανισμούς όπως μονοπάτια σηματοδότησης, κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (Lai et al., 2018; Mancini et al., 2021; Zhang et al., 2017). Επίσης, δρουν σε λειτουργίες των ωοθηκών όπως την στεροειδογένεση (Lu et al., 2018; Zuo et al., 2016) και επηρεάζει τους νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για τη συμπεριφορά σίτισης προκαλώντας πείνα (Mancini et al., 2021). Η υπερπαραγωγή οξειδωτικών ουσιών προκαλεί διάφορες βλάβες σε ζωτικά μόρια όπως για παράδειγμα σε λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA (Di Segni et al., 2017; Liu et al., 2021; Lu et al., 2018; Zhang et al., 2017).

Το αυξημένο οξειδωτικό στρες έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε διάφορες μελέτες (Liu et al., 2021; Ozer et al., 2016; Uyanikoglu et al., 2017). Τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες ενεργοποιούν τον

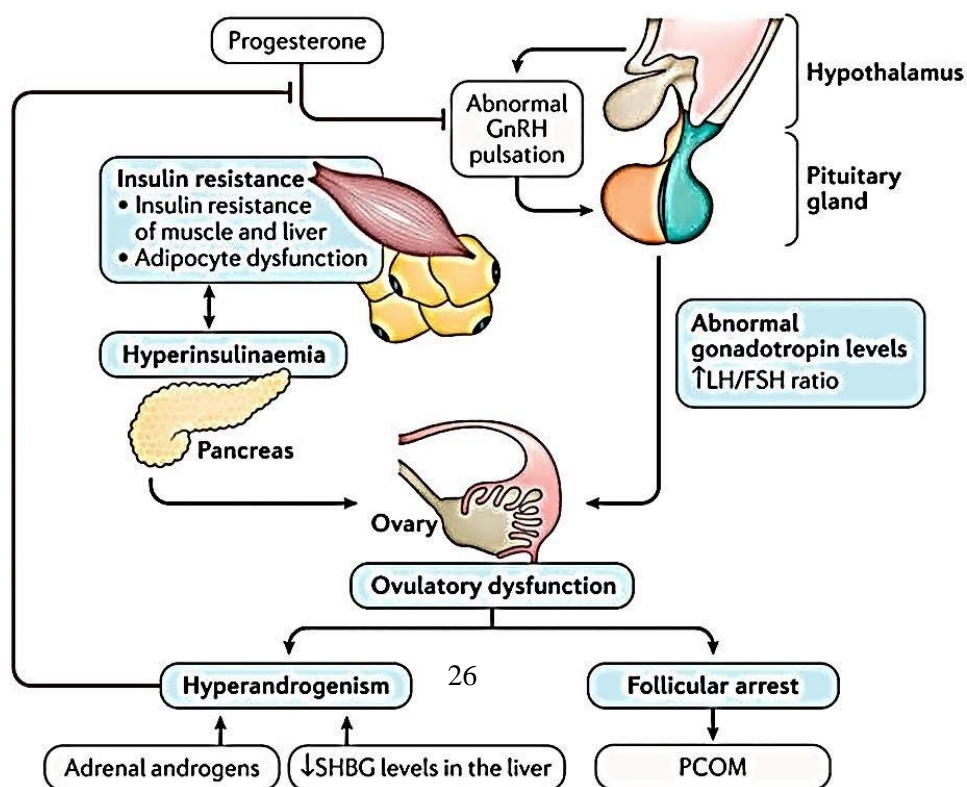
πυρηνικό παράγοντα – κάπα Β (Nuclear Factor – kappa B, NF – κB) (Di Segni et al., 2017; Mizgier et al., 2021). Ο NF – κB εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις οδούς (Di Segni et al., 2017) και επηρεάζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως των TNF – α και IL – 6 (Guzman Hernandez et al., 2020; Mizgier et al., 2021). Υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες αυξάνουν επίσης την απελευθέρωση του TNF – α (Lu et al., 2017), καθώς ενεργοποιεί ορισμένες πρωτεϊνικές κινάσες που φωσφορυλιώνουν σε κατάλοιπα σερίνης / θρεονίνης αντί τυροσίνης, όπως παρατηρείται φυσιολογικά στο υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης. Επομένως, η οδός σηματοδότησης της ινσουλίνης αναστέλλεται και το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες παίζει ρόλο στην παχυσαρκία. Αυξάνει το μέγεθος των ώριμων λιποκυττάρων και κατά συνέπεια διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των προ – λιποκυττάρων και τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων (Mancini et al., 2021).



Εικόνα 2: Συνοπτική αναπαράσταση των βασικών αιτιολογικών παραγόντων που συμβάλλουν στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Πηγή: Sadeghi et al., 2022

(A5) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Αν και η διεξοδική συζήτηση αυτού του πολύπλοκου θέματος υπερβαίνει τα όρια αυτής της ανασκόπησης, υπάρχουν πολλές γενικότητες για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών που μπορούν να αντιμετωπιστούν, εστιάζοντας στα σημαντικά ελαττώματα που παρατηρούνται και τις αλληλεπιδράσεις τους (Εικόνα 3). Σε επίπεδο υποθαλάμου – υπόφυσης, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών καταδεικνύουν ανωμαλίες έκκρισης γοναδοτροπίνης, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκκρισης ωχρινοτρόπου ορμόνης και των αυξημένων επιπέδων ωχρινοτρόπου ορμόνης στην κυκλοφορία του αίματος, που είναι πιο εμφανή σε ασθενείς που δεν είναι παχύσαρκοι. Επιπλέον, ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης φαίνεται να είναι ανθεκτικός στις κατασταλτικές επιδράσεις της προγεστερόνης στην συχνότητα απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (Azziz et al., 2016). Αυξημένη έκκριση ωχρινοτρόπου ορμόνης παρατηρείται από τα πρώιμα στάδια της εφηβείας σε κορίτσια με υπερανδρογονισμό υποδεικνύοντας ότι οι ανωμαλίες στην απελευθέρωση της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης μπορεί να είναι πρωταρχικό ελάττωμα του συνδρόμου, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς. Η αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης χρησιμεύουν για την διέγερση της έκκρισης ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (Azziz, 2018).



Εικόνα 3: Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Πηγή: Azziz, 2018

Στο επίπεδο των ωοθηκών, τα ωοθυλάκια επιδεικνύουν σχετική αντίσταση στη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, η οποία εν μέρει μπορεί να είναι εγγενής στη διαταραχή. Ωστόσο, αυτό μπορεί επίσης να είναι δευτερογενές αποτέλεσμα στα υψηλά επίπεδα της αντιμυλλέριος ορμόνης (Antimullerian Hormone, AMH) που εκκρίνεται από μία μεγαλύτερη ομάδα προκοιλοτικών ωοθυλακίων (Azziz et al., 2016). Άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης συμβάλλουν στην ανώμαλη ανάπτυξη των ωοθυλακίων στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στην κυκλοφορία και της απορύθμισης των ενδοωοθηκικών παραγόντων που ρυθμίζουν την πρόσληψη και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, συμπεριλαμβανομένων των μελών της οικογένειας του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα – β (για παράδειγμα, αντιμυλλέριος ορμόνη, αναστολίνες, ακτιβίνες και παράγοντες διαφοροποίησης της ανάπτυξης), άλλοι αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες (Azziz, 2018).

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις δυσλειτουργίας της στεροειδογένεσης στον φλοιό των επινεφριδίων στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Azziz et al., 2016) με περίπου το ένα τρίτο των γυναικών να επιδεικνύει περίσσεια θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης, ενός μεταβολίτη ή προορμόνης androgen που εκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τον φλοιό των επινεφριδίων. Ωστόσο, ο ρόλος των ανδρογόνων των επινεφριδίων στην ανάπτυξη και την διατήρηση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών είναι ασαφείς. Επίσης, η προαναφερθείσα αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η περίσσεια ινσουλίνης, δρώντας συνεργικά με την ωχρινοτρόπο ορμόνη, διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου και, μαζί με περίσσεια ανδρογόνων, καταστέλλει την ηπατική παραγωγή της σφαιρίνης που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες. Από κοινού αυτοί οι δύο παράγοντες ευνοούν την ανάπτυξη του υπερανδρογονισμού (Azziz, 2018).

Η αιτιολογία της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει ασαφής, αν και διάφορες γενετικές και επιγενετικές δυσλειτουργίες φαίνεται να οδηγούν σε ελαττώματα στην παραγωγή και τη δράση του κύριου κυτταρικού μεταφορέα για τη γλυκόζη, του μεταφορέα γλυκόζης – 4 (Glucose Transporter 4, GLUT4), και ελαττώματα στην διαμεσολαβούμενη – από τη γλυκόζη –

διάθεση της ινσουλίνης. Ελαττώματα στη μεσολαβούμενη – από την ινσουλίνη – λιπόλυση είναι επίσης εμφανή σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Επιπλέον, ο βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη επιδεινώνεται από μια κατάσταση χρόνιας υποξείας φλεγμονής, που εν μέρει οφείλεται σε μη – φυσιολογική παραγωγή και δράση των αδικοπκυτταροκινών (Azziz et al., 2016). Τέλος, η συμβολή της παχυσαρκίας

και της κατανομής του σωματικού λίπους στην ανάπτυξη του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών ανεξάρτητα από την επίδρασή του στην ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι ασαφής και πιθανώς μέτρια στην καλύτερη περίπτωση, ειδικά όταν οι ασθενείς αναγνωρίζονται σε ιατρικά αμερόληπτα περιβάλλοντα (Yildiz et al., 2010). Εναλλακτικά, υπάρχουν περισσότερες ενδείξεις ότι ο λιπώδης ιστός των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζει διάφορα ελαττώματα που ευνοούν μία φλεγμονώδη ή ανθεκτική στην ινσουλίνη κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας των αδιποκυτοκινών, της δυσλειτουργίας του μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των επιγενετικών ανωμαλιών που επηρεάζουν την λειτουργία των GLUT4 (Azziz et al., 2016).

(A6) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Μεταβολικές διαταραχές

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, η πλειονότητα των ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επιδεικνύει χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη (Cassar et al., 2016). Ωστόσο, παρά την ικανότητά τους να παράγουν περίσσεια ινσουλίνης έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη, οι ασθενείς παράγουν λιγότερη ινσουλίνη υποδηλώνοντας σχετικό βαθμό δυσλειτουργίας των β – κυττάρων του παγκρέατος. Ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υποβέλτιστης αντισταθμιστικής υπερινσουλιναιμίας, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μάλιστα, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν πέντε έως επτά φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με γυναίκες – ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας (Zore et al., 2017).

Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, ενός συμπλέγματος σημείων και συμπτωμάτων που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, στεφανιαία αρτηριακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Azziz, 2018; Lentscher and Decherney, 2020). Η διάγνωση βάσει της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, στις γυναίκες, περιλαμβάνει 3 από

τα παρακάτω 5 κριτήρια: υπέρταση (αρτηριακή πίεση $\geq 130 / 85$ mmHg, τριγλυκερίδια ≥ 150 mg / dL, περίμετρος – περιφέρεια μέσης ≥ 88 cm, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg / dL και υψηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνη < 50 mg / dL) (Lentscher and Decherney, 2020). Συνολικά, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται να είναι διπλάσιος σε σύγκριση με γυναίκες παρόμοιας ηλικίας και μάζας σώματος χωρίς τη διαταραχή (Zore et al., 2017). Επίσης μία πρόσφατα μελέτη σημείωσε ότι ο κίνδυνος του μεταβολικού συνδρόμου είναι 11 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με ηλικιακά – προσαρμοσμένους υγιείς μάρτυρες (Lentscher and Decherney, 2020).

Τέλος, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για μακροαγγειακή ηπατική στεάτωση, που ονομάζεται επίσης μη – αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Zore et al., 2017). Η μη – αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε μη – φυσιολογική λειτουργία του ήπατος, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος και, σπάνια, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Azziz, 2018).

Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία είναι συχνή σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με τα αντίστοιχα άτομα – ελέγχου παρόμοιου σωματικού βάρους (Teede et al., 2010). Τυπικά οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα υψηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη από το δείκτη μάζας σώματος, ωστόσο η παχυσαρκία φαίνεται να επιδεινώνει το λιπιδικό προφίλ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να διαδραματίζει επίσης ρόλο στην υπερλιπιδαιμία, με διέγερση της λιπόλυσης και αλλοιωμένη έκφραση της λιποπρωτεϊνικής και ηπατικής λιπάσης (Lentscher and Decherney, 2020).

Αγγειακή Δυσλειτουργία – Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναιμία και η χρόνια υποξεία φλεγμονή καταλήγουν σε αυξημένο κίνδυνο για μη – φυσιολογική αγγειακή λειτουργία. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπέρτασης, εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων και εν τω βάθει

φλεβικής θρόμβωσης (Zore et al., 2017). Σε μία μελέτη του Glintborg και των συνεργατών του (2018), οι οποίοι ερεύνησαν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε έναν πληθυσμό γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στη Δανία, και τον συνέκριναν με υγιείς μάρτυρες χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι ερευνητές βρήκαν μία αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI]) για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου της τάξης του 1.7 σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπογονιμότητα και η προηγούμενη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικής αγωγής συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας (Glintborg et al., 2018).

Κακοήθεια

Ο συνδυασμός oligo – ανωοθυλακιορρηξίας και υπερινσουλιαιμίας θέτει τους ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε αυξημένο κίνδυνο για υπερπλασία ή / και καρκίνωμα του ενδομητρίου. Συνεπώς, οι βιοψίες ενδομητρίου θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με μακροχρόνιο ιστορικό oligo – ανωοθυλακιορρηξίας, ιδιαίτερα εάν το πάχος του ενδομητρίου στο υπερηχογράφημα είναι αυξημένο. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών, αλλά όχι του μαστού (Zore et al., 2017).

Αναπαραγωγικές επιπλοκές

Οι περισσότεροι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν oligo – ανωοθυλακιορρηξία, η οποία οδηγεί σε υπογονιμότητα που σχετίζεται με δυσλειτουργία της ωορρηξίας. Μόλις συλλάβουν, γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολές ή πρόωρο τοκετό, αν και φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για διάφορες μαιευτικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης που προκαλείται από την εγκυμοσύνη, του σακχαρώδη διαβήτη κύησης και της μακροσωμίας (de Wilde et al., 2017; Zore et al., 2017).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι βασική για τη χαμηλού – βαθμού χρόνια φλεγμονή (Mizgier et al., 2021). Η συσσώρευση λιποκυττάρων στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό οδηγεί σε υποξία και κατά συνέπεια νέκρωση, οδηγώντας στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (Liu et al., 2021). Η θανάτωση των λιποκυττάρων λόγω υπερτροφίας προκαλεί φλεγμονώδη κατάσταση (Shorakae et al., 2018). Τα μονοκύτταρα του λιπώδους ιστού παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Delitala et al., 2017; Rosenfield and Ehrmann, 2016). Το υπερβολικό κοιλιακό λίπος είναι επίσης υπεύθυνο για τη φλεγμονώδη κατάσταση (Delitala et al., 2017; Rosenfield and Ehrmann, 2016).

Η παχυσαρκία παίζει επίσης ρόλο στην εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερανδρογονισμό. Η σπλαχνική παχυσαρκία προκαλεί αύξηση των επιπέδων των μη – εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (Non – Esterified Fatty Acids, NEFAs) στο αίμα, με τους σκελετικούς μύες να τα προσλαμβάνουν ως πηγή ενέργειας αντί για γλυκόζη. Αυτή η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε ταχεία αντίδραση του παγκρέατος και υπερινσουλιναϊμία (Condorelli et al., 2017). Επιπλέον, η λιπολυτική απόκριση του σπλαχνικού λίπους στις κατεχολαμίνες προκαλεί λιποτοξικότητα (Rosenfield and Ehrmann, 2016) και διαταραχή της κάθαρσης και της δραστηριότητας της ινσουλίνης (Delitala et al., 2017). Επίσης, τα FFAs διεγείρουν τη φωσφορυλίωση σερίνης / θρεονίνης του IRS – 1 και μειώνουν τη φωσφορυλίωση τυροσίνης, μειώνοντας κατά επέκταση την ευαισθησία στην πρόσληψη ινσουλίνης και γλυκόζης από τα ενδομυοκυτταρικά λιπίδια (Zeng et al., 2020).

Εκτός από όλες τις λειτουργίες του λιπώδους ιστού που αναφέρθηκαν παραπάνω, αυτός ο ιστός έχει ενδοκρινική λειτουργία και εκκρίνει χημικές ουσίες που ονομάζονται αδιποκίνες ή λιποκυτταροκίνες. Τα λιποκύτταρα παράγουν λεπτίνη, μια υψηλή συγκέντρωση της οποίας αναστέλλει την έκφραση του mRNA της αρωματάσης στα κοκκιώδη κύτταρα – διακόπτοντας έτσι τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (Zeng et al., 2020). Επιπλέον, προτείνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με την απουσία ωοθυλακιογένεσης (Delitala et al., 2017). Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη, που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα (Zeng et al., 2020), έχει αντιδιαβητική, αντιφλεγμονώδη και ευαισθητοποιητική – στην ινσουλίνη – δράση (Jeanes et al., 2017). Η ευαισθητοποιητική δράση της αδιπονεκτίνης στην ινσουλίνη προκαλεί μείωση της πρόσληψης FFAs και της γλυκονεογένεσης. Παίζει επίσης ρόλο στην παραγωγή

προγεστερόνης και οιστρογόνων, στην ωοθυλακιωρηξία και στη μειωμένη έκκριση GnRH (Zeng et al., 2020). Επιπλέον, μειώνει την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση, ενεργοποιεί την έκκριση οιστραδιόλης στα κοκκιώδη κύτταρα και σχετίζεται με την παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες (Delitala et al., 2017). Η ομεντίνη – 1, μία άλλη χημική ουσία που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, βελτιώνει την επαγόμενη από τον IGF – 1 – έκκριση προγεστερόνης και οιστραδιόλης με διαφορετικούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της έκφρασης της οξείας στερεοειδικής ρυθμιστικής πρωτεΐνης και της αρωματάσης του CYP450, καθώς και της ενίσχυσης της σηματοδότησης του υποδοχέα IGF – 1 (Watanabe et al., 2017).

Ο λιπώδης ιστός έχει επίσης αρκετά ένζυμα υπεύθυνα για τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη και της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (Rothenberg et al., 2018). Αυτό το ένζυμο (17β – HSD) εκφράζεται στο λιπώδη ιστό και καταλύει την μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη και της οιστρονής σε οιστραδιόλη (Delitala et al., 2017). Ως αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας, η υπερβολική παχυσαρκία επιδεινώνει τον υπερανδρογονισμό (Rothenberg et al., 2018). Επιπλέον, η συσσώρευση λιπιδίων σε μη – λιπώδεις ιστούς, που ονομάζεται λιποτοξικότητα, προκαλεί οξειδωτικό στρες και στρες του ενδοπλασματικού δικτύου που συνδέεται με φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η περίσσεια λιπαρών οξέων στους μύες και το ήπαρ επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της φωσφορυλίωσης καταλοίπων σερίνης του υποδοχέα ινσουλίνης (Dumesic et al., 2020). Επιπλέον, η συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ μειώνει τα επίπεδα HNF – 4a οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή SHBG (Zhu et al., 2019). Σύνοψη των πιο αντιπροσωπευτικών μοριακών μηχανισμών παθογένεσης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών παρουσιάζεται στην Εικόνα 2 (Sadeghi et al., 2022).

Διαταραχές ύπνου

Πέρα από τις ανωμαλίες της ινσουλίνης και των λιπιδίων, οι συνέπειες του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών επηρεάζουν την ψυχολογική και την συμπεριφορική υγεία. Τα τελευταία 15 χρόνια, έχουν δημοσιευθεί νέα στοιχεία που αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των διαταραχών ύπνου. Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ενέχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η

παχυσαρκία είναι πιο συχνή σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά

στην ανασκόπηση του Fernandez και των συνεργατών του (2017), σημειώθηκε ότι η παχυσαρκία ευθύνεται, μόνο εν μέρει, για τις διαταραχές ύπνου. Μετά την προσαρμογή του δείκτη μάζας σώματος, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών που είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος (Fernandez et al., 2017). Καθώς το ενδοκρινικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κύκλου ύπνου – αφύπνισης, είναι πιθανό το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να διαταράσσει ανεξάρτητα τη φυσική διέγερση και τους μηχανισμούς ύπνου. Είναι ενδιαφέρον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία σχέση μεταξύ των διαταραχών ύπνου και ο περιορισμός του ύπνου φαίνεται να επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη ή μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη (Rao et al., 2015).

Διαταραχές διάθεσης και ποιότητα ζωής

Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άγχους και κατάθλιψης, κίνδυνος ο οποίος φαίνεται να σχετίζεται πιο έντονα με την περίσσεια ανδρογόνων και τον υπερινσουλινισμό (Veltman – Verhulst et al., 2012; Zore et al., 2017). Άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν τη χρόνια και πολύπλοκη φύση της κατάστασης και την κακή διαγνωστική εμπειρία. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι, ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσιάζουν μειωμένη ποιότητα ζωής, που καθορίζεται πιο έντονα από την παρουσία υπερτρίχωσης και παχυσαρκίας, δύο παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την αυτοεκτίμηση και την εικόνα σώματος ενός ατόμου, και κατά επέκταση την παρουσία μιας συνακόλουθης διαταραχής διάθεσης και μειωμένης ψυχικής ευεξίας (Zore et al., 2017). Το 2019, ο Damone και οι συνάδελφοί του αξιολόγησαν τα συμπτώματα της κατάθλιψης, του άγχους και του αντιληπτού στρες σε γυναίκες που ανέφεραν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και γυναίκες χωρίς το σύνδρομο. Διαπίστωσαν ότι ακόμη και μετά την προσαρμογή του δείκτη μάζας σώματος, της διάγνωσης της υπογονιμότητας και των κοινωνιοδημογραφικών παραγόντων, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ήταν πιο πιθανό να πάσχουν από κατάθλιψη, άγχος και να έχουν υψηλότερο επίπεδο αντιληπτού στρες (Damone et al., 2019).

(A7) ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι πιο κρίσιμοι παράγοντες στη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών είναι η ευαισθητοποίηση, η γνώση και η αντίληψη του γιατρού. Συνολικά, δύο χαρακτηριστικά μπορούν γενικά να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση ασθενών που ευρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: 1) γυναίκες που αναφέρουν ή έχουν κλινικές ενδείξεις περίσσειας τελικών τριχών σε περιοχές του σώματος ή του προσώπου που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα (ανδρικό πρότυπο τελικών τριχών) και 2) γυναίκες με ιστορικό διαταραχών της εμμήνου ρύσεως ή ολιγο – αμηνόρροιας. Στη συνέχεια, η διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών βασίζεται στην αξιολόγηση της κατάστασης υπερανδρογονισμού, της λειτουργίας της ωοθυλακιορρηξίας, στην μορφολογία των ωοθηκών και τον αποκλεισμό σχετιζόμενων ή μιμούμενων διαταραχών. Ανεξάρτητα από το ποια κριτήρια επιλέγονται για τη διάγνωση, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να καθορίσουν τον φαινότυπο (A – D) του ασθενή, επειδή ο καθένας σχετίζεται με διαφορετικό κίνδυνο για μεταβολικές και άλλες νοσηρότητες (Azziz, 2018).

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Πρώτον, όλοι οι ασθενείς που αξιολογούνται για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα πρέπει υποβληθούν σε πλήρες ιατρικό ιστορικό με έμφαση σε σημεία και συμπτώματα έναρξης και προόδου της νόσου, οικογενειακό ιστορικό, απόκριση στη θεραπεία, συννοσηρές καταστάσεις ή θεραπείες και τρέχοντα παράπονα. Η φυσική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη σωματική αξιολόγηση για ενδείξεις περίσσειας τελικής τριχοφυΐας (υπερτρίχωσης), αλωπεκίας, ακμής, μελανίζουσας ακάνθωσης, κατανομής σωματικού λίπους και παχυσαρκίας, αρρενοποίησης, κλειτοριδομεγαλίας, διαταραχών θυρεοειδούς και χαρακτηριστικών του συνδρόμου Cushing (Azziz, 2018).

Υπερηχογράφημα ωοθηκών και πυέλου

Ένα υπερηχογράφημα της πυέλου, κατά προτίμηση διακολπικά, εκτελείται για την εκτίμηση του όγκου και τον αριθμό των καταβολών ωοθυλακίων κάθε ωοθήκης (Azziz, 2018).

Ορμονικός Έλεγχος

Η εκτίμηση των κυκλοφορούντων ορμονών (LH – FSH, λόγος LH / FSH, PRL, Testo, DHEA – S, Δ – 4, E2, SHBG, β – hCG, anti – Mullerian) σε ασθενείς με υποψία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών πραγματοποιείται για τρεις σκοπούς: 1) για την επιβεβαίωση ή επίδειξη του υπερανδρογονισμού, 2) για την επιβεβαίωση ή επίδειξη δυσλειτουργίας των ωοθηκών και 3) για τον αποκλεισμό σχετιζόμενων ή μιμούμενων διαταραχών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανίχνευση υπερανδρογοναιμίας είναι πιο πολύτιμη σε εκείνους τους ασθενείς χωρίς σαφή κλινικά στοιχεία υπερανδρογονισμού· εάν χρησιμοποιηθούν οι μετρήσεις των ανδρογόνων για την αξιολόγηση ενός ασθενούς με υποψία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, οι δοκιμές που χρησιμοποιούνται πρέπει να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ποιότητα και ευαισθησία. Επίσης όπως υποδεικνύεται, όταν οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται διεξοδικά, καθώς έως και το 40% των ασθενών με ευμηνόρροια, στην πραγματικότητα χαρακτηρίζονται από oligo – ανωοθυλακιορρηξία. Ο απλούστερος τρόπος αξιολόγησης της oligo – ανωοθυλακιορρηξίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι να ληφθούν μετρήσεις των επιπέδων προγεστερόνης κατά την 22^η – 24^η ημέρα του έμμηνου κύκλου, κατά προτίμηση σε περισσότερους από έναν κύκλους (Lizneva et al., 2016).

Επιπλέον, διάφοροι ερευνητές έχουν προτείνει τη χρήση της αντιμυλλέριος ορμόνης αντί για διακολλικό υπερηχογράφημα για την αξιολόγηση της κατάστασης των ωοθηκών, καθώς τα αυξημένα επίπεδα της αντανακλούν την παρουσία αυξημένου αριθμού καταβολών ωοθυλακίων (Azziz, et al., 2016). Ωστόσο, τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση της εν λόγω ορμόνης για τη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών εξακολουθεί να απαιτεί εξέταση των ωοθηκών με διακολλικό υπερηχογράφημα (Fraissinet et al., 2017). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται επίσης για τον καθορισμό των βέλτιστων χαρακτηριστικών της ανάλυσης της αντιμυλλέριος ορμόνης, των τιμών αποκοπής (cut – off) και της προγνωστικής της δύναμης στη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Azziz, 2018).

Αν και οι περισσότερες σχετιζόμενες ή μιμητικές διαταραχές εξαιρούνται μέσω της κλινικής αξιολόγησης, ορισμένες από αυτές χρειάζεται να αποκλειστούν ή να διαγνωστούν με ειδικότερες ορμονικές δοκιμές. Οι κύριες μεταξύ αυτών είναι οι διαταραχές του θυρεοειδούς, η υπερπρολακτιναιμία και η μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων, που εξαιρούνται μέσω της μέτρησης των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου

ορμόνης, της προλακτίνης και της 17 – υδροξυπρογεστερόνης, αντίστοιχα. Η μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων που προκύπτει από ελαττώματα στο CYP21A2 επηρεάζει μεταξύ του 1 και του 10% των γυναικών με υπερτρίχωση, ανάλογα με τη φυλετική ομάδα / εθνικότητα. Αν και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (2018) συνιστά έλεγχο για μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων με 17 – υδροξυπρογεστερόνη μόνο σε όσες γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018), άλλα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσει το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα (Moran et al., 2006). Επομένως, όλες οι γυναίκες με σημεία, συμπτώματα ή παράπονα υπερανδρογονισμού ανεξαρτήτως βαθμού, θα πρέπει να ελέγχονται για μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων (Azziz, 2018).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων μπορεί να εκτελεστεί κατά την βασική ωοθυλακική φάση (κατά προτίμηση το πρωί) μέσω της μέτρησης των επιπέδων της 17 – υδροξυπρογεστερόνης (Lizneva et al., 2016). Εάν η τιμή υπερβαίνει τα 2 ng / mL (200 ng / dL), οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία ταχείας διέγερσης με αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη. Επίπεδα 17 – υδροξυπρογεστερόνης, μετά τη διέγερση, μεγαλύτερα από 10 ng / mL (1.000 ng / dL) γενικά υποδηλώνουν μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων (αν και περιστασιακά ένας ετεροζυγώτης για μια μετάλλαξη CY P21A2 θα εμφανίσει αυτό το επίπεδο ανωμαλίας), ενώ επίπεδα άνω των 15 ng / mL (1.500 ng / dL ή μεγαλύτερη) υποδηλώνουν μία σίγουρη διάγνωση για μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων. Αν και η γενετική αξιολόγηση του CYP21A2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση της διάγνωσης καθώς και για την αξιολόγηση του είδους του ελαττώματος, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για μη – κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων (Azziz, 2018).

Εκτίμηση για συννοσηρότητες

Μόλις καθιερωθεί η διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (ή κατά τη διάρκεια εάν η διάγνωση φαίνεται σχεδόν βέβαιη), θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αξιολόγηση της μεταβολικής κατάστασης και της παρουσίας συννοσηροτήτων. Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θα πρέπει να αποκλειστούν με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (από του στόματος λήψη 75 g

γλυκόζης) (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), επειδή τα βασικά επίπεδα γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συχνά αποτυγχάνουν να ανιχνευθούν σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η πλειονότητα των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και περίπου το ένα τρίτο αυτών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν μπορεί να ανιχνευθεί με γλυκόζη νηστείας (Salley et al., 2007) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν είναι προβλέψιμος δείκτης δυσανεξίας στη γλυκόζη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με μία OGTT (Celik et al., 2013).

Η συμπερίληψη της μέτρησης της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT μπορεί επίσης να παρέχει πρόσθετες ενδείξεις για την παρουσία και το βαθμό της υπερινσουλιναιμίας, της οποίας τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης αποτυγχάνουν να αναγνωριστούν. Μπορεί επίσης να ληφθεί ένα λιπιδικό προφίλ, ανεξαρτήτως ηλικίας, καθώς και εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με παχυσαρκία ή έντονο υπερινσουλινισμό. Επαναλαμβανόμενες αξιολογήσεις της ανοχής στη γλυκόζη και της λιπιδαιμίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 2 – 3 χρόνια, εκτός εάν υπάρχει σημαντική αλλαγή στην κλινική πορεία της νόσου (Salley et al., 2007; Wild et al., 2010).

Το σύνδρομο πολυκυστικών αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί επίσης να θέσει τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε κίνδυνο για ηπατική νόσο. Περιορισμένες αναφορές περιπτώσεων έχουν δείξει μία σχέση μεταξύ του υπερανδρογονισμού και του λιπώδους ήπατος ή κίρρωσης του ήπατος. Ως εκ τούτου, η μέτρηση των επιπέδων των τρανσφερινασών κρίνεται σημαντική για την εκτίμηση της κατάστασης του ήπατος (Schwimmer et al., 2005).

Το διακολπικό υπερηχογράφημα που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μορφολογίας των ωοθηκών μπορεί επίσης να εξετάσει άλλες παθολογίες της πυέλου, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών του ενδομητρίου. Επιπλέον, οι παχύσαρκοι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να παρουσιάσουν υπνική άπνοια (Helvacı et al., 2017). Κατά συνέπεια, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για υπνική άπνοια θα πρέπει να εκτελείται χρησιμοποιώντας καθορισμένα ερωτηματολόγια ή παραπομπή σε ειδικό ύπνου. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θα πρέπει να ελέγχονται για διαταραχές της διάθεσης, είτε με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων είτε

με παραπομπή σε ειδικό (Teede et al., 2011).

(B) ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της σχέσης του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών και των ψυχωσικών και ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές, η σεξουαλική δυσλειτουργία, οι διατροφικές διαταραχές, η διπολική διαταραχή, ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια, μεταξύ άλλων.

(Γ) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

(Γ1) ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η μεθοδολογία έρευνας που επιλέχθηκε για την ανάλυση του υπό διερεύνηση θέματος είναι η ποιοτική έρευνα, και συγκεκριμένα, η συστηματική ανασκόπηση. Το «δείγμα» των ερευνών λήφθηκε από ηλεκτρονικές επιστημονικές βάσεις δεδομένων αναζητώντας ερευνητικά άρθρα που σχετίζονται με την υπό διερεύνηση θεματολογία. Στόχος ήταν η αναζήτηση ερευνητικών άρθρων ανεξαρτήτου ημερομηνίας δημοσίευσης που σχετίζονται άμεσα με το θέμα της εργασίας και πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια καταλληλότητας (κριτήρια ένταξης) για να ενταχθούν στη διαδικασία ανάλυσης. Η διαδικασία ανάλυσης περιλάμβανε την ποιοτική επεξεργασία του περιεχομένου με στόχο την σύγκριση των αποτελεσμάτων των προηγούμενων ερευνών και τη διατύπωση τυχόν συγκλίσεων ή αποκλίσεων μεταξύ των ευρημάτων των διαφορετικών ερευνών.

Οι έρευνες που θα εξυπηρετούσαν τους βασικούς στόχους της εν λόγω μελέτης αναζητήθηκαν σε δύο επιστημονικές και έγκυρες βάσεις δεδομένων: τη βάση PubMed και τη βάση Google Scholar. Η αναζήτηση στη βιβλιογραφία αξιοποίησε συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά, όπως είναι οι εξής: “σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών”, “ψυχωσικές διαταραχές”, “ψυχιατρικές διαταραχές”, “κατάθλιψη”, “άγχος”, “στρες”. Αυτοί οι όροι αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με τη χρήση συζεύξεων όπως “OR” και “AND” ανά περίπτωση. Από τις δύο βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν, προέκυψε ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ερευνών, από τις οποίες επιλέχθηκαν οι πιο κατάλληλες, βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού.

(Γ2) ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ

Προκειμένου να γίνει η επιλογή των δημοσιευμένων ερευνών, οι οποίες

συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τέθηκαν ορισμένα κριτήρια ένταξης, τα οποία είναι τα ακόλουθα:

1. Τα άρθρα οφείλουν να έχουν δημοσιευθεί σε έγκυρα και επιστημονικά περιοδικά
2. Η γλώσσα γραφής των άρθρων να είναι η αγγλική ή η ελληνική
3. Τα άρθρα οφείλουν να αφορούν αποκλειστικά ανθρώπους
4. Τα άρθρα οφείλουν να είναι πρωτογενείς έρευνες και συγκεκριμένα, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Clinical Trials, RCTs), συγχρονικές μελέτες (Cross – sectional Studies, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Controlled Clinical Studies), μελέτες ελέγχου – περιπτώσεων (Case control studies), μετά – αναλύσεις (Meta – Analysis), κλινικές μελέτες (Clinical studies, μελέτες κοόρτης (Cohort studies), κ.λπ.
5. Τα άρθρα οφείλουν να σχετίζονται άμεσα με το βασικό θέμα της παρούσας εργασίας
6. Τα άρθρα οφείλουν να περιλαμβάνουν λέξεις – κλειδιά που σχετίζονται με το θέμα της παρούσας εργασίας

(Γ3) ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Σε περίπτωση που ένα από τα παρακάτω κριτήρια δεν πληρούνταν, το εκάστοτε άρθρο δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη. Σύμφωνα με αυτά, αποκλείστηκαν:

1. Τα άρθρα οφείλουν να περιλαμβάνουν λέξεις – κλειδιά που σχετίζονται με το θέμα της παρούσας εργασίας
2. Τα άρθρα που δεν ήταν δημοσιευμένα σε έγκυρα και επιστημονικά περιοδικά
3. Τα άρθρα που ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα πέραν της Αγγλικής ή της Ελληνικής γλώσσας
4. Τα άρθρα που δεν αναφέρονται σε ανθρώπους
5. Τα άρθρα που δεν αναφέρονταν στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
6. Τα άρθρα που ήταν βιβλιογραφικές ή συστηματικές ανασκοπήσεις
7. Τα άρθρα που δεν είχαν άμεση συνάφεια με το βασικό θέμα της παρούσας εργασίας,
8. Τα άρθρα που δεν είχαν λέξεις – κλειδιά που σχετίζονται με το θέμα της παρούσας εργασίας
9. Τα άρθρα που δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο του άρθρου, αλλά μόνο στην περίληψη

(Γ4) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κριτήρια καταλληλότητας, ο ερευνητής εξέτασε τους τίτλους και τις περιλήψεις των ανακτημένων άρθρων, και όσα αναγνωρίστηκαν ως μη – σχετικά, απορρίφθηκαν. Μετά από αυτή την αρχική σάρωση, διαβάστηκαν τα σχετικά άρθρα πλήρους – κειμένου και συλλέχθηκαν αυτά που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Από την ανάλυση, εξήχθησαν και καταγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε μελέτης, και συγκεκριμένα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης της μελέτης, ο σκοπός της μελέτης, το είδος της μελέτης, το δείγμα της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα κύρια αποτελέσματα.

(Δ) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 21 μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν την σχέση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών. Ας σημειωθεί ότι, δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων, αλλά έγινε μόνο συστηματική ανασκόπηση των μελετών. Επίσης, δεν επιχειρήθηκε αποτίμηση της ποιότητας των μελετών βάσει συγκεκριμένων εργαλείων διότι ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν περιγραφικός. Τα κύρια χαρακτηριστικά των υπό ανάλυση ερευνών παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 1, με τα ευρήματα να υποστηρίζουν τόσο μία θετική όσο και μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών.

Πιο αναλυτικά, οι μελέτες αντιπροσωπεύονται από 4 μετά – αναλύσεις (Cooney et al., 2017; Dokras et al., 2011; Dokras et al., 2012; Matevosyan, 2011), 2 πιλοτικές μελέτες (Klipstein and Goldberg, 2006; Rasgon et al., 2003), 2 συγχρονικές μελέτες (Greenwood et al., 2015; Lee et al., 2017), 2 αναδρομικές μελέτες (Cesta et al., 2016; Hart and Doherty, 2015), 8 μελέτες – κοόρτης (Algars et al., 2014; Elsenbruch et al., 2003; Glowinska et al., 2016; Hollinrake et al., 2007; Hung et al., 2014; Ingudomnukul et al., 2007; Livadas et al., 2011; Niet de et al., 2010), και 3 μελέτες περιπτώσεων – ελέγχου (Davari – Tanha et al., 2014; Kosidou et al., 2016; Matsunaga and Sarai, 1993). Στις μελέτες περιλαμβάνονταν 361.078 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 38.180 ήταν γυναίκες – ασθενείς με PCOS, οι 23.748 ήταν γυναίκες με ASP, οι 311 ήταν γυναίκες με ASC, οι 11.551 ήταν γυναίκες που συμμετείχαν σε προηγούμενες μελέτες και οι 287.308

ήταν γυναίκες χωρίς PCOS (ομάδα – ελέγχου). Όσον αφορά τις ψυχωσικές / ψυχιατρικές διαταραχές που μελετήθηκαν, 8 μελέτες αναφέρθηκαν στην κατάθλιψη (Cesta et al., 2016; Cooney et al., 2017; Dokras et al., 2011; Glowinska et al., 2016; Greenwood et al., 2015; Hart and Doherty, 2015; Hollinrake et al., 2007; Rasgon et al., 2003), 4 μελέτες στη διπολική διαταραχή (Cesta et al., 2016; Davari – Tanha et al., 2014; Hung et al., 2014; Klipstein and Goldberg, 2006), 6 μελέτες στις αγχώδεις διαταραχές (Cesta et al., 2016; Dokras et al., 2011; Dokras et al., 2012; Glowinska et al., 2016; Hart and Doherty, 2015; Livadas et al., 2011), 3 μελέτες στην σχιζοφρένεια (Cesta et al., 2016; Matevosyan, 2011; Matsunaga and Sarai, 1993), 3 μελέτες στις διατροφικές διαταραχές (Algars et al., 2014; Cesta et al., 2016; Lee et al., 2017), 4 μελέτες στην σεξουαλική δυσλειτουργία (Cesta et al., 2016; Elsenbruch et al., 2003; Niet de et al., 2010; Stovall et al., 2012) και 3 μελέτες στον αυτισμό (Cesta et al., 2016; Ingudomnukul et al., 2007; Kosidou et al., 2016).

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης

Συγγραφέας, έτος	Στόχος	Είδος μελέτης	Μέγεθος Δείγματος	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Cooney et al., 2017	Διερεύνηση εάν ο αυξημένος επιπολασμός της μέτριας και σοβαρής συμπτωματολογίας της κατάθλιψης και του άγχους σε γυναίκες με PCOS συσχετίζεται με τα συμπτώματα του συνδρόμου σε σύγκριση με γυναίκες – ελέγχου	Μετά – ανάλυση	Αριθμός [Number, N] = 3050 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας ή Rotterdam) N = 3858 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων Ovid, Embase, PsychInfo, Cochrane	Οι γυναίκες με PCOS είχαν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης (Αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 3.78, 95% Διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 3.03 – 4.72) και μέτριων / σοβαρών καταθλιπτικών συμπτωμάτων (OR 4.18, 95% CI 2.68 – 6.52). Επίσης, οι γυναίκες με PCOS είχαν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης οποιονδήποτε συμπτωμάτων άγχους (OR 5.62, 95% CI 3.22 – 9.80) και μέτρων / σοβαρών συμπτωμάτων άγχους (OR 6.55, 95% CI 2.87 – 14.93). Σε μία υπό – ανάλυση βάσει του δείκτη μάζας σώματος, οι γυναίκες με PCOS είχαν ακόμα υψηλότερες πιθανότητες τόσο για καταθλιπτικά συμπτώματα (OR 3.25, 95% CI 1.73 – 6.09) όσο και για συμπτώματα άγχους (OR 6.30, 95% CI 1.88 – 21.09). Τέλος, οι γυναίκες με PCOS και συνυπάρχουσα κατάθλιψη είχαν υψηλότερες μέσες τιμές δείκτη μάζας σώματος, βαθμολογιών υπερτρίχωσης και επιπέδων ελεύθερης τεστοστερόνης (Τιμή σημαντικότητας [p – value] p < 0.05)
Lee et al., 2017	Προσδιορισμός του επιπολασμού των διατροφικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS και οι επιδράσεις των διατροφικών διαταραχών στη	Συγχρονική μελέτη	N = 148 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Rotterdam) N = 106 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Eating Disorder Examination – Questionnaire (EDE – Q), Night Eating Questionnaire (NEQ), Hospital Anxiety and	Οι γυναίκες με PCOS διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για συνολικές μη – φυσιολογικές βαθμολογίες EDE – Q σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (12,16% έναντι 2.83%, OR 4.75, 95% CI 1.36 – 16.58). Επίσης, σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές αυξημένες βαθμολογίες όσον αφορά την ανησυχία για το σχήμα του σώματος και το βάρος. Σε μία υπό – ανάλυση, ο δείκτης μάζας σώματος (OR 1.06, 95% CI 1.01 – 1.11), ο αυξημένος δείκτης κατάθλιψης (OR 5.43, 95% CI 1.85 – 15.88) και ο αυξημένος

	ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία			Depression Scale, Health – Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ)	δείκτης άγχους (OR 6.60, 95% CI 2.45 – 17.76) συσχετίστηκαν με μη – φυσιολογική βαθμολογία EDE – Q. Στο πολυμεταβλητό μοντέλο, το PCOS συσχετίστηκε με μη – φυσιολογική συνολική βαθμολογία EDE – Q (προσαρμοσμένο OR 4.67, 95%CI 1.16 – 18.80). Οι αυξημένες βαθμολογίες EDE – Q συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τις βαθμολογίες PCOSQ ($r = -0.57$). Ο επιπολασμός της ψυχογενούς βουλιμίας (Bulimia Nervosa, BN) ήταν 6.1%, της διαταραχής υπερφαγίας (Bing Eating Disorder, BED) ήταν 17.6% και του συνδρόμου νυχτερινής υπερφαγίας (Night Eating Syndrome, NES) ήταν 12.9% σε γυναίκες με PCOS, χωρίς διαφορές σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου
Cesta et al., 2016	Διερεύνηση του κινδύνου ψυχιατρικών διαταραχών μεταξύ γυναικών με PCOS	Αναδρομική μελέτη	N = 24.385 γυναίκες με PCOS N = 25.921 αδέρφια γυναικών με PCOS	Εθνική μητρώα της Σουηδίας	Οι γυναίκες με PCOS είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν τουλάχιστον μία ψυχιατρική διαταραχή (OR = 1.56 [95CI%, 1.51 – 1.61]) και ιδιαίτερα εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο για βουλιμία, σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές προσωπικότητας, διαταραχές αυτιστικού φάσματος και τικ
Glowinska et al., 2016	Αξιολόγηση του επιπολασμού και της σοβαρότητας των συναισθηματικών προβλημάτων μεταξύ Πολωνών γυναικών με PCOS και αναζήτηση παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισής τους	Μελέτη – κοόρτης	N = 82 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Rotterdam)	Beck Depression Inventory (BDI), State – Trait Anxiety Inventory (STAI), Multidimensional Self – Esteem Inventory (MSEI)	Από τις 82 γυναίκες, τα αποτελέσματα εντόπισαν κίνδυνο για κατάθλιψη σε 42 (51.22%), ήπιες καταθλιπτικές διαταραχές σε 32, μέτριες διαταραχές σε 8 και σοβαρή διαταραχή σε 2 ασθενείς. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του BDI ή της κατάστασης άγχους και των επιπέδων των αναλυόμενων ορμονών, της αντίστασης στην ινσουλίνη ή της θεραπείας υπογονιμότητας. Η γενική αυτοεκτίμηση, της υπόστασης του άγχους και η οικογενειακή κατάσταση συσχετίστηκαν με την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης. Ο δείκτης μάζας σώματος συσχετίστηκε με το επίπεδο άγχους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

Kosidou et al., 2016	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μητρικής διάγνωσης PCOS και του κινδύνου ASD στους απογόνους	Μελέτη περιπτώσεων – ελέγχου	N = 23.748 ASD περιπτώσεις N = 208.796 άτομα – ελέγχου	-	Η μητρική διάγνωση PCOS αύξησε τις πιθανότητες ASD στους απογόνους κατά 59% (OR 1.59, 95% CI 1.34 – 1.88). Οι πιθανότητες εμφάνισης ASD στους απογόνους αυξήθηκαν περαιτέρω μεταξύ των μητέρων με PCOS και παχυσαρκία, μία κατάσταση κοινή στο PCOS που σχετίζεται με πιο σοβαρή υπερανδρογοναιμία (OR 2.13, 95% CI 1.46 – 3.10)
Hart and Doherty, 2015	Προσδιορισμός του ποσοστού εισαγωγών στο νοσοκομείο για γυναίκες με PCOS στον πληθυσμό της Δυτικής Αυστραλίας σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς PCOS	Πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη – κοόρτης	N = 2566 γυναίκες με PCOS N = 25.660 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Σύγκριση νοσηλειών με διαγνώσεις της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (Δέκατη Αναθεώρηση) (International Classification of Diseases, 10 th Revision, ICD – 10 – M)	Όσον αφορά τις ψυχωσικές / ψυχιατρικές διαταραχές, το PCOS συσχετίστηκε με καταστάσεις στρες και άγχους (14.0 έναντι 5.9%), νοσηλείες που σχετίζονται με παράνομες ουσίες (8.8 έναντι 4.5%) και νοσηλείες για αυτοτραυματισμό (7.2 έναντι 2.9%),
Greenwood et al., 2015	Αξιολόγηση εάν η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με τον κίνδυνο κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS, ανεξάρτητα από άλλους	Συγχρονική μελέτη	N = 301 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Rotterdam)	Beck Depression Inventory Fast Screen (BDI – FS) Homeostasis Model Assessment of	Συνολικά 131 γυναίκες (44%) διέτρεχαν κίνδυνο για κατάθλιψη, όπως προσδιορίστηκε με θετικό έλεγχο BDI – FS. Αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (32.3 έναντι 28.5) και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA – IR) (5.2 έναντι 2.6), σε σύγκριση με ασθενείς με αρνητικό έλεγχο κατάθλιψης. Σε μία στρωματοποιημένη ανάλυση ανά κατηγορία

	παράγοντες κινδύνου			Insulin Resistance, (HOMA – IR)	δείκτη μάζας σώματος, οι παχύσαρκες γυναίκες με θετικό έλεγχο κατάθλιψης είχαν αυξημένες τιμές στο μοντέλο HOMA – IR, σε σύγκριση με τις παχύσαρκες γυναίκες με φυσιολογική βαθμολογία BDI – FS (7.4 έναντι 4.1). Σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, οι βαθμολογίες στο μοντέλο HOMA – IR συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τις πιθανότητες κινδύνου κατάθλιψης (αναλογία πιθανοτήτων 1.07)
Algars et al., 2014	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των διατροφικών διαταραχών και της εμμηνορροϊκής λειτουργίας	Μελέτη – κοόρτης	N = 11.503 γυναίκες από τη Swedish Twin Study of Adults: Genes and Environment	Λογιστική παλινδρόμηση και πολλαπλά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης	Οι γυναίκες που ανέφεραν υπερφαγία καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν αμηνόρροια ή oligομηνόρροια σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ανέφεραν υπερφαγία
Davari – Tanha et al., 2014	Προσδιορισμός του επιπολασμού της διπολικής διαταραχής σε γυναίκες με PCOS	Μελέτη περιπτώσεων – ελέγχου	N = 110 γυναίκες με PCOS N = 110 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Εξέταση από ψυχίατρο	88 περιπτώσεων είχαν κατάθλιψη στην ομάδα PCOS ενώ 96 είχαν κατάθλιψη στην ομάδα – ελέγχου (p = 0.03). Η διπολική διαταραχή ήταν υψηλότερη στην ομάδα PCOS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (8 έναντι 0, p = 0.004)
Hung et al., 2014	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του PCOS και της επακόλουθης ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών	Μελέτη – κοόρτης	N = 5431 γυναίκες με PCOS N = 21.724 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Εντοπισμός ασθενών με διαγνωσμένο PCOS από μαιευτήρα – γυναικολόγο στη βάση δεδομένων Taiwan National Health Insurance Research	Η συχνότητα εμφάνισης της καταθλιπτικής διαταραχής (Αναλογία κινδύνου [Hazzard Ratio, HR] 1.296, 95% CI 0.550 – 1.084), της αγχώδους διαταραχής (HR 1.392, 95% CI 1.121 – 1.729) και της διαταραχής ύπνου (HR 1.392, 95% CI 1.176 – 1.899) ήταν υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με PCOS από ό, τι μεταξύ των ατόμων – ελέγχου. Επιπλέον, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πρόσφατα διαγνωσθείσας καταθλιπτικής διαταραχής, αγχώδους διαταραχής και διαταραχής ύπνου παρέμεινε σημαντικά αυξημένη σε όλα τα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης (0 – 1, 1 – 5, ≥ 5 έτη)

				Database	
Dokras et al., 2012	Σύγκριση του επιπολασμού των συμπτωμάτων άγχους σε γυναίκες με PCOS και σε γυναίκες ελέγχου	Μετά – ανάλυση	N = 206 γυναίκες με PCOS N = 204 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Anxiety Screening Tool Cochrane Review Manager 5.0.24 software	Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων γενικευμένου άγχους ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε γυναίκες με PCOS (42/206, 20.4%) σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (8/204, 3.9%). Οι πιθανότητες για συμπτώματα άγχους ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (αναλογία πιθανοτήτων 6.88, 95% CI 2.5 – 18.9). Η μέση βαθμολογία άγχους αυξήθηκε σημαντικά. Άλλες αγχώδεις διαταραχές, όπως η κοινωνική φοβία, οι κρίσεις πανικού και οι ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές αξιολογήθηκαν σπάνια
Dokras et al., 2011	Προσδιορισμός των μη – φυσιολογικών βαθμολογιών κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Μετά – ανάλυση	N = 522 γυναίκες με PCOS (κριτήρια Rotterdam) N = 475 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE Classic plus EMBASE, PsycINFO, Current Contents – Clinical Medicine, Current Contents – Life Sciences, Web of Science Χρήση λογισμικού Cochrane Review Manager	Η αναλογία πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) για μη – φυσιολογικές βαθμολογίες κατάθλιψης ήταν 4.03 (95% CI 2.96 – 5.5, $p < 0.01$) σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με εκείνες στις ομάδες – ελέγχου (n = 475). Μία υπό – ανάλυση έδειξε ότι οι πιθανότητες για μη – φυσιολογικές βαθμολογίες κατάθλιψης ήταν ανεξάρτητες του δείκτη μάζας σώματος (OR 4.09, 95% CI 2.62 – 6.41).

				5.0.24	
Livadas et al., 2011	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του βαθμού άγχους, κατάθλιψης και διατροφικών διαταραχών μέσω αυτοαναφερόμενων συμπτωμάτων και της σοβαρότητας των ορμονικών και μεταβολικών παρεκκλίσεων σε γυναίκες με PCOS	Μελέτη – κοόρτης	N = 130 γυναίκες με PCOS	Ερωτηματολόγια STAI – T και STAI – S Beck Depression Inventory, Eating Attitudes test	Οι γυναίκες με υψηλότερο STAI – S σε σύγκριση με αυτές με χαμηλότερο STAI – S εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές του HOMA – IR και τιμές δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων ($P < 0.05$). Όσον αφορά την υπόσταση του άγχους (STAI – T), οι τιμές HOMA – IR ήταν σημαντικά αυξημένες ($p < 0.05$) στην υποομάδα με την υψηλότερη βαθμολογία STAI – T σε σύγκριση με τις τιμές HOMA – IR στην ομάδα με τη χαμηλότερη βαθμολογία STAI – T
Matevosyan, 2011	Διερεύνηση της κοινής παθογένειας μεταξύ της σχιζοφρένειας και του PCOS	Μετά – ανάλυση	N = 139 γυναίκες με PCOS	Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων PubMed και FASTSTATS	Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποδηλώνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αυξημένη τεστοστερόνη στις γυναίκες συμβάλλουν στην κοινή παθογένεση της σχιζοφρένειας και του PCOS
Niet de et al., 2010	Αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών του PCOS και της ψυχολογικής ευεξίας καθώς και του σεξουαλικού παροξυσμού (sexarche)	Μελέτη – κοόρτης	N = 1148 γυναίκες με PCOS	Rosenberg Self – Esteem Scale (RSES) Body Cathexis Scale (BCS) Fear of Negative Appearance Evaluation Scale (FNAES)	Η αμηνόρροια συσχετίστηκε με χαμηλότερη αυτοεκτίμηση ($p = 0.03$), μεγαλύτερο φόβο για την αξιολόγηση της αρνητικής εμφάνισης ($p = 0.01$) και πρώιμο σεξουαλικό παροξυσμό (sexarche) ($p = 0.004$). Ο υπερανδρογονισμός και η ακμή συσχετίστηκαν με φτωχότερη σωματική ικανοποίηση ($p = 0.03$ και 0.02 , αντίστοιχα). Η υπερτρίχωση και ο δείκτης μάζας σώματος συσχετίστηκαν αρνητικά με όλες τις ψυχολογικές μεταβλητές (RSES, $p = 0.01$, BCS, $p = 0.05$, FNAES, $p = 0.02$ και RSES, $p = 0.03$, BCS, $p = 0.001$, FNAES, $p = 0.03$, αντίστοιχα)

Hollinrake et al., 2007	Εκτίμηση του επιπολασμού των καταθλιπτικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με άτομα – ελέγχου και αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της κατάθλιψης, του υπερανδρογονισμού και άλλων μεταβολικών δεικτών	Μελέτη – κοόρτης	N = 103 γυναίκες με PCOS (Κριτήρια Rotterdam) N = 103 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Primary care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire, (PRIME – MD PHQ) Beck Depression Inventory	Οι γυναίκες με PCOS διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για καταθλιπτικές διαταραχές (νέες περιπτώσεις) σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (21% έναντι 3%, OR 5.11, 95%CI 1.26 – 20.69, $p < 0.03$). Ο συνολικό κίνδυνος καταθλιπτικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS ήταν 4.23 (95% CI 1.49 – 11.98, $p < 0.01$) ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και τη στειρότητα. Σε σύγκριση με γυναίκες με PCOS χωρίς κατάθλιψη, τα άτομα με PCOS και κατάθλιψη είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και ενδείξεις αντίστασης στην ινσουλίνη ($p < 0.02$)
Ingudomnukul et al., 2007	Διερεύνηση εάν τα αυξημένα επίπεδα εμβρυϊκής τεστοστερόνης συσχετίζονται θετικά με μία σειρά από αυτιστικά γνωρίσματα και αρνητικά με την κοινωνική ανάπτυξη και την ενσυναίσθηση	Μελέτη – κοόρτης	N = 54 γυναίκες με ASC N = 74 μητέρες με παιδιά με ASC N = 183 μητέρες με τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά	Ερωτηματολόγια	Σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου, σημαντικά περισσότερες γυναίκες με ASC ανέφεραν υπερτριχισμό, αμφιφυλοφιλία ή ασεξουαλικότητα, ακανόνιστο εμμηνορροϊκό κύκλο, δυσμηνόρροια, σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, σοβαρή ακμή, επιληψία και οικογενειακό ιστορικό καρκίνων, όγκων ή αυξήσεων των ωθηκών, μήτρας και προστάτη. Σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου, σημαντικά περισσότερες μητέρες παιδιών με ASC ανέφεραν σοβαρή ακμή, καρκίνο του μαστού και της μήτρας, όγκους ή αυξήσεις, οικογενειακό ιστορικό καρκίνων, όγκων ή αυξήσεων των ωθηκών και της μήτρας
Klipstein and Goldberg, 2006	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του PCOS και της διπολικής διαταραχής, ανεξάρτητα από τη φαρμακοθεραπεία	Πιλοτική μελέτη	N = 78 γυναίκες με PCOS	Mood Disorders Questionnaire (MDQ)	Το 28% των ατόμων είχαν προηγούμενη διάγνωση διπολικής διαταραχής ή πληρούσαν τα κριτήρια MDQ για θετικό έλεγχο διπολικής διαταραχής. Το 97% των ατόμων που είχαν προηγουμένως διαγνωστεί ή πληρούσαν τα κριτήρια MDQ δεν είχαν έκθεση σε βαλπροϊκό πριν από τη διάγνωση του PCOS

Rasgon et al., 2003	Αξιολόγηση του επιπολασμού της διαταραχής της διάθεσης σε γυναίκες με PCOS	Πιλοτική μελέτη	N = 32 γυναίκες με PCOS	Center for Epidemiological Studies – Depression (CES – D)	Δεκαέξι γυναίκες με PCOS είχαν βαθμολογίες CES – D ενδεικτικές της κατάθλιψης. Η κατάθλιψη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη (P = 0.02) και υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (P = 0.05). Οι γυναίκες που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά για τη θεραπεία του PCOS ήταν λιγότερο καταθλιπτικές από τις ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία (P = 0.03)
Elsenbruch et al., 2003	Διερεύνηση του αντίκτυπου του PCOS στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την σεξουαλικότητα	Μελέτη – κοόρτης	N = 50 γυναίκες με PCOS N = 50 γυναίκες χωρίς PCOS (άτομα – ελέγχου)	Τυποποιημένα ερωτηματολόγια	Οι ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερες ψυχολογικές διαταραχές στις αναθεωρημένες διαστάσεις της λίστας συμπτωμάτων, ιδεοψυχαναγκαστική, διαπροσωπική ευαισθησία, κατάθλιψη, άγχος, επιθετικότητα και ψυχωτισμός, μαζί με χαμηλότερη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από τη ζωή. Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αποκάλυψε σημαντικά μειωμένες βαθμολογίες για τα συστατικά όπως ο σωματικός πόνος, η ζωτικότητα, η κοινωνική λειτουργικότητα, η συναισθηματική ευεξία, και η ψυχική υγεία σε γυναίκες με PCOS. Αν και οι ασθενείς είχαν την ίδια οικογενειακή κατάσταση και την ίδια συχνότητα σεξουαλικής επαφής, ήταν σημαντικά λιγότερο ικανοποιημένοι με την σεξουαλική τους ζωή και έβρισκαν τον εαυτό τους λιγότερο ελκυστικό. Οι περισσότερες από τις διαφορές δεν επηρεάστηκαν από τη διόρθωση του σωματικού βάρους
Matsunaga and Sarai, 1993	Διερεύνηση της συσχέτισης των ψυχωσικών διαταραχών με τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και ωχρινοτρόπου ορμόνης	Μελέτη περιπτώσεων – ελέγχου	N = 12 γυναίκες με μανιοκαταθλιπτικά ή ψυχωσικά συμπτώματα που εμφανώς κυμαίνονταν σε	-	Τα ορμονικά χαρακτηριστικά που παρατηρήθηκαν συχνά σε αυτές τις 12 περιπτώσεις ήταν τα αυξημένα επίπεδα της LH (8 από 12 περιπτώσεις), τα μειωμένα επίπεδα της FSH (6 από 12), τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού (6 από 12), ανδροστενεδιόνης (5 από 12) και / ή θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (3 από 11) και ανωμαλίες που

			σχέση με τον έμμηνο κύκλο N = 36 ψυχιατρικοί ασθενείς με άλλες διαγνώσεις		ομοιάζουν με αυτές του PCOS. Μια υπερηχογραφική μελέτη αποκάλυψε πολυκυστικές αλλαγές σε 8 από τις 12 περιπτώσεις.
--	--	--	---	--	--

(Δ1) ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η πρώτη πιλοτική μελέτη που διερεύνησε τον επιπολασμό της κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS διεξήχθη από τη Natalie L. Rasgon του Πανεπιστημίου Stanford σε μια ομάδα 32 γυναικών με κλινικά διαγνωσμένο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η κατάθλιψη διαγνώστηκε βάσει της Κλίμακας του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών για την Κατάθλιψη (Center for Epidemiological Studies – Depression Rating Scale, CES – D) σε 16 από τις 32 γυναίκες. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης ήταν χαμηλότερος μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντισυλληπτικά (Rasgon et al., 2003). Ωστόσο, η πιο ευρέως αναγνωρισμένη εργασία σχετικά με την κατάθλιψη σε γυναίκες με PCOS, η οποία δημοσιεύτηκε το 2007, διεξήχθη από τον Αμερικανό γυναικολόγο Anuja Dokras και τους συνεργάτες του. Σε αυτή τη μελέτη, η κατάθλιψη διαγνώστηκε βάσει των κριτηρίων που περιγράφονται στην 4^η Έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM – IV). Ειδικότερα, αξιολογήθηκαν 103 γυναίκες με κλινικά διαγνωσμένο PCOS καθώς και γυναίκες χωρίς PCOS που στρατολογήθηκαν σε μια ομάδα – ελέγχου. Η κατάθλιψη παρατηρήθηκε στο 21% των ασθενών με PCOS έναντι μόνο του 3% των υγιών γυναικών (Hollinrake et al., 2007). Έπειτα, το 2011, η πρώτη μετά – ανάλυση για αυτό το θέμα διενεργήθηκε, εξετάζοντας 17 μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 522 ασθενείς με PCOS και 475 άτομα – ελέγχου. Το εύρημα αυτής της μετά – ανάλυσης ήταν ότι η κατάθλιψη ήταν τέσσερις φορές συχνότερη σε γυναίκες με PCOS (Dokras et al., 2011).

Το 2015, το Τμήμα Υπογονιμότητας και Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας στο Πανεπιστήμιο Ιατρικών Επιστημών του Πόζναν δημοσίευσε την πρώτη του εργασία για την κατάθλιψη σε γυναίκες με PCOS. Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με PCOS (n = 84) ολοκλήρωσαν το ερωτηματολόγιο του Beck (Beck Depression Inventory, BDI) και τα συμπτώματα κατάθλιψης σημειώθηκαν στο 52% των συμμετεχόντων (32 γυναίκες εμφάνισαν ήπια συμπτώματα, 8 γυναίκες εμφάνισαν μέτρια συμπτώματα και 2 γυναίκες εμφάνισαν σοβαρά συμπτώματα) (Glowinska et al., 2016). Την ίδια χρονιά, ο Greenwood και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια συγχρονική μελέτη, όπου αξιολόγησαν 301 γυναίκες με PCOS και έδειξαν ότι το 44% των γυναικών διέτρεχαν κίνδυνο για κατάθλιψη με βάση την ολοκλήρωση του ελέγχου Beck Depression Inventory Fast Screen (BDI – FS). Επίσης, σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ της κατάθλιψης, της αντίστασης στην ινσουλίνη (μοντέλο HOMA – IR) και του δείκτη μάζας σώματος (Greenwood et al., 2015).

Παρόμοια, το 2015, οι Hart και Doherty διεξήγαγαν μια πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη – κοόρτης, όπου εξέτασαν ένα μεγάλο δείγμα 2.566 ασθενών με PCOS που νοσηλεύτηκαν μεταξύ του 1997 και του 2011 και 25.660 τυχαία επιλεγμένες, ηλικιακά σχετιζόμενες γυναίκες χωρίς διάγνωση PCOS. Η μελέτη έδειξε υψηλότερα ποσοστά διαφόρων ασθενειών μεταξύ ασθενών με PCOS όπως: διαβήτης (12,5% έναντι 3,8%), παχυσαρκία (16,0% έναντι 3,7%), υπέρταση (0,8% έναντι 0,2%), άσθμα (10,6% έναντι 4,5%) και κατάθλιψη (9,8% έναντι 4,3%), μεταξύ άλλων (Hart and Doherty, 2015).

Η μεγαλύτερη ολοκληρωμένη μελέτη με στόχο την εξέταση της ψυχιατρικής συννοσηρότητας σε ασθενείς με PCOS, χρησιμοποιώντας τα Σουηδικά εθνικά μητρώα, πραγματοποιήθηκε από τον Cesta και τους συνεργάτες του, όπου αξιολογήθηκαν συνολικά 24.385 άτομα με PCOS και 243.850 άτομα – ελέγχου. Η μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες με PCOS διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής κατάθλιψης (Cesta et al., 2016). Η τελευταία μετά – ανάλυση 11 μελετών, που δημοσιεύτηκε το 2017, πραγματοποιήθηκε σε ένα μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με PCOS (3.050 ασθενείς και 3.858 άτομα – ελέγχου) από 10 διαφορετικές χώρες, όπου επιβεβαιώθηκαν προηγούμενα ευρήματα. Η μετά – ανάλυση έδειξε ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα, ανεξαρτήτως βαρύτητας, ήταν σχεδόν τέσσερις φορές πιο συχνά (η αναλογία πιθανοτήτων [Odds Ration OR] ήταν 3,78) στις γυναίκες με PCOS. Η ανάλυση 18 μελετών σχετικά με τη συννοσηρότητα της μέτριας και / ή σοβαρής κατάθλιψης έδειξε τέσσερις φορές υψηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS (OR 4,18) (Cooney et al., 2017).

(Δ2) ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση των αγχωδών διαταραχών είναι το ερωτηματολόγιο της Απογραφής του άγχους κατάστασης – υπόστασης (State – Trait Anxiety Inventory, STAI), το οποίο επιτρέπει τη διαφοροποίηση της κατάστασης του άγχους (STAI – S) έναντι της υπόστασης του άγχους (STAI – T). Το 2011, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη 130 γυναικών με PCOS, η οποία αξιολόγησε το ορμονικό και το μεταβολικό τους προφίλ καθώς και τα επίπεδα άγχους με βάση το STAI – T και το STAI – S. Οι συμμετέχοντες με τις υψηλότερες βαθμολογίες STAI – S, σε σύγκριση με άτομα με τις χαμηλότερες βαθμολογίες STAI – S, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη, με βάση το Μοντέλο Αξιολόγησης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA – IR) καθώς και

του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (Free Androgen Index, FAI). Οι γυναίκες με υψηλές τιμές STAI – T εμφάνισαν επίσης σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη (Livadas et al., 2011).

Το 2012, ο Dokras και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια μετά – ανάλυση για την συσχέτιση του PCOS με το άγχος. Ο επιπολασμός της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής αξιολογήθηκε σε τέσσερις μελέτες που πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια και βρέθηκε ότι ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με PCOS (42 στους 206, 20,4%) σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου ελέγχους (8 από 204, 3,9%) (Dokras et al., 2012).

Μία Αυστραλιανή μελέτη του 2015 έδειξε υψηλότερο επιπολασμό αγχωδών διαταραχών (14,0 έναντι 5,9%) σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με PCOS σε σύγκριση με μια ομάδα – ελέγχου (Hart and Doherty, 2015), με την προαναφερθείσα ανάλυση από τον Cesta και τους συνεργάτες του (2016) να επιβεβαιώνει επίσης υψηλότερο επιπολασμό των αγχωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των γενικευμένων αγχωδών διαταραχών, οι οποίες ήταν κατά 58% περισσότερο συχνές σε γυναίκες με PCOS. Στην περίπτωση των κοινωνικών φοβιών, ο επιπολασμός τους σε ασθενείς με PCOS ήταν 43% υψηλότερη, ενώ επίσης βρέθηκαν παρόμοια ποσοστά ιδεοψυχαναγκαστικών διαταραχών (> 37%) (Cesta et al., 2016).

Στη δημοσίευση του 2016 από τον Głowińska και τους συνεργάτες του, η οποία εστίασε σε καθοριστικούς παράγοντες συναισθηματικών προβλημάτων και διαταραχών διάθεσης σε γυναίκες με PCOS, ο μέσος όρος της βαθμολογίας STAI ήταν 42,88 με τυπική απόκλιση 10,35 (οι βαθμολογίες που μετρήθηκαν ήταν μεταξύ 21 και 69), που αντιστοιχεί στη βαθμολογία STEN = 7 (πρότυπο το 10), που με τη σειρά της αντιστοιχεί στα μέσα επίπεδα άγχους για τον πολωνικό πληθυσμό (Głowińska et al., 2016). Τέλος, η πιο πρόσφατη μετά – ανάλυση του Dokras και των συνεργατών του, που δημοσιεύθηκε το 2017, επιβεβαίωσε σχεδόν έξι φορές υψηλότερη τιμή του επιπολασμού των αγχωδών διαταραχών, ανεξάρτητα από τη βαρύτητά τους, σε γυναίκες με PCOS (OR = 5,62). Σε εννέα από τις μελέτες που εξετάστηκαν στην προαναφερθείσα μετά – ανάλυση, ο επιπολασμός των μέτριων έως σοβαρών αγχωδών διαταραχών βρέθηκε να είναι σχεδόν επτά φορές υψηλότερος σε συμμετέχοντες ασθενείς με PCOS (OR = 6,55) (Dokras et al., 2017).

(Δ3) ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Πολύ λιγότερες μελέτες έχουν δημοσιευθεί για το θέμα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, σε σύγκριση με εκείνες που αφορούν την κατάθλιψη ή τις αγχώδεις διαταραχές. Μπορεί να συναχθεί ότι ορισμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS, όπως η υπερτρίχωση, η ακμή και / ή η παχυσαρκία, μπορεί να επηρεάσουν τις συναισθηματικές τους καταστάσεις και επομένως να επηρεάσουν έμμεσα την σεξουαλική λειτουργία αυτών των ασθενών. Το 2003, ο Elsenbruch και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης που διεξήχθη σε 50 γυναίκες με PCOS και 50 άτομα – ελέγχου και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PCOS συσχετίστηκε με σοβαρούς περιορισμούς στη σεξουαλική ικανοποίηση (Elsenbruch et al., 2003). Το 2010, δημοσιεύτηκε μια μελέτη του de Niet και των συνεργατών του σε ένα μεγάλο δείγμα 480 γυναικών με PCOS, όπου τα ευρήματά της έδειξαν ότι η αμηνόρροια παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, το φόβο για τον κοινωνικό έλεγχο και πρώιμο σεξουαλικό παροξυσμό (de Niet et al., 2010).

Στον αντίποδα, δύο έτη αργότερα, το 2012, ο Stovall δημοσίευσε το έργο του σχετικά με τη σεξουαλικότητα των γυναικών με PCOS. Στη μελέτη συμμετείχαν 92 γυναίκες με PCOS και 82 άτομα στην ομάδα – ελέγχου. Το διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ερωτηματολόγιο Σεξουαλικής Λειτουργίας (Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSF – Q), που περιλάμβανε 14 ερωτήσεις που αξιολογούσαν διάφορες πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας: ευχαρίστηση / ικανοποίηση, επιθυμία / συχνότητα, λαχτάρα / ενδιαφέρον, διέγερση και οργασμός / κορύφωση, με τις πιο υψηλές βαθμολογίες να συσχετίζονται με καλύτερη σεξουαλική λειτουργία. Με βάση τα δεδομένα αυτής της μελέτης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν πολλές διαφορές στην σεξουαλική λειτουργία των γυναικών με PCOS σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, με εξαίρεση τον οργασμό / κορύφωση. Τα συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην σεξουαλική δραστηριότητα των γυναικών με PCOS (Stovall, 2012). Τέλος, σε έναν πληθυσμό στην μελέτη του Cesta και των συνεργατών του βρέθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν κατά μέσο όρο δύο φορές περισσότερες διαταραχές ταυτότητας φύλου σε σύγκριση με εκείνες χωρίς PCOS (OR = 2,02) (Cesta et al., 2016).

(Δ4) ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σε γυναίκες με PCOS, έχει παρατηρηθεί υψηλότερος επιπολασμός διατροφικών διαταραχών. Σε μια σουηδική μελέτη που αξιολόγησε 11.503 γυναίκες, προσδιορίστηκε ότι ο επιπολασμός των διατροφικών διαταραχών συσχετίζεται σημαντικά με την αμηνόρροια ($p < 0,001$) και την ολιγομηνόρροια ($p < 0,001$) (Algars et al., 2014). Επίσης, ο Cesta και οι συνεργάτες του έδειξαν 35% μεγαλύτερο επιπολασμό της βουλιμίας σε γυναίκες με PCOS (OR = 1,35) (Cesta et al., 2016). Το 2017 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη που αξιολόγησε ένα δείγμα 148 γυναικών με PCOS και 106 άτομα – ελέγχου με τη χρήση του ερωτηματολογίου διερεύνησης διαταραχών διατροφής (Eating Disorder Examination Questionnaire, EDE – Q). Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με PCOS, ιδιαίτερα εκείνοι με συνοδό άγχος – ανεξαρτήτου της μάζας σώματος – ενείχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μη – φυσιολογικών βαθμολογιών EDE – Q (Lee et al., 2017).

(Δ5) ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες σχετικά με τη διπολική συναισθηματική διαταραχή και το PCOS, με τα αποτελέσματά τους να είναι διφορούμενα. Ένας από τους λόγους που προέκυψε ενδιαφέρον για αυτό το θέμα ήταν 10ετή δεδομένα που υποδήλωναν υψηλότερο επιπολασμό του PCOS που σχετίζεται με τη χρήση βαλπροϊκού (Valproate, VPA) τόσο σε γυναίκες με επιληψία όσο και σε γυναίκες με διπολική διαταραχή. Ωστόσο, πολλά από τα δεδομένα ήταν αντιφατικά και δεν βρέθηκε σαφή συσχέτιση. Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις σχετικά με το PCOS και τη διπολική διαταραχή ήταν μια πιλοτική μελέτη από τους Klipstein και Goldberg το 2006. Η μελέτη εξέτασε 78 γυναίκες με διαγνωσμένο PCOS χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο Διαταραχής της Διάθεσης (Mood Disorders Questionnaire, MDQ) και βρέθηκε ότι το 28% είχε είτε προγενέστερη διάγνωση διπολικής διαταραχής είτε πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια (Klipstein and Goldberg, 2006).

Στο Ιράν, διεξήχθη μία μελέτη περιπτώσεων – ελέγχου μεταξύ 110 γυναικών με PCOS και ενός πανομοιότυπου αριθμού ηλικιακά – σχετιζόμενων υπογόνιμων γυναικών. Η διπολική διαταραχή διαγνώστηκε στο 8% της ομάδας PCOS ενώ κανένα περιστατικό δεν βρέθηκε στην ομάδα – ελέγχου. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτή τη μελέτη, ο επιπολασμός της

κατάθλιψης βρέθηκε να είναι υψηλότερος στην ομάδα – ελέγχου (Davari – Tanha et al., 2014). Από την άλλη πλευρά, η μελέτη κοόρτης που δημοσιεύτηκε από τον Hung και τους συνεργάτες του το 2014 (5.431 ασθενείς με PCOS και 21.724 άτομα – ελέγχου), δεν επιβεβαίωσαν υψηλότερο επιπολασμό διπολικής συναισθηματικής διαταραχής στην ομάδα PCOS (Hung et al., 2014). Τέλος, η μεγαλύτερη πληθυσμιακή έρευνα όλων των ψυχιατρικών ασθενειών σε γυναίκες με PCOS διεξήχθη από τον Cesta και τους συνεργάτες του, με την μελέτη να αποκαλύπτει κατά μέσο όρο 91% υψηλότερο επιπολασμό της διπολικής συναισθηματικής διαταραχής στις γυναίκες με PCOS (OR = 1,91) (Cesta et al., 2016).

(Δ6) ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η πρώτη συσχέτιση ψυχωσικών διαταραχών με αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και ωχρινοτρόπου ορμόνης παρατηρήθηκε το 1993 (Matsumaga and Sarai, 1993). Αρκετά έτη αργότερα, το 2011, διερευνήθηκαν οι ομοιότητες μεταξύ της παθογένεσης της σχιζοφρένειας και του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, όπου λήφθηκαν υπόψη 96 μελέτες για τη σχιζοφρένεια και το PCOS και διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ήταν προγνωστικοί παράγοντες για συννοσηρότητα και των δύο διαταραχών (Matevosyan, 2011). Η σουηδική μελέτη έδειξε επίσης 82% υψηλότερη επίπτωση της σχιζοφρένειας σε γυναίκες με PCOS (OR = 1,82) (Cesta et al., 2016).

(Δ7) ΑΥΤΙΣΜΟΣ

Η θεωρία που συσχετίζει τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων με τον αυτισμό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες με PCOS μπορεί να έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση σε αυτή την κατάσταση. Ο Ingudomnukul και οι συνεργάτες του εξέτασαν 54 γυναίκες με αυτισμό, 74 μητέρες αυτιστικών παιδιών και 183 μητέρες με φυσιολογικής ανάπτυξης παιδιά. Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα υψηλότερα ποσοστά υπερτρίχωσης, ακμής, διαταραχών εμμήνου ρύσεως και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης βρέθηκαν σε αυτιστικές γυναίκες και σε μητέρες με παιδιά με αυτισμό. Το 2016, δημοσιεύθηκαν δεδομένα από μια σουηδική πληθυσμιακή μελέτη, όπου εξετάστηκαν 23.748 άτομα με αυτισμό και 208.796 υγιή άτομα (Kosidou et al., 2016). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά των μητέρων με PCOS ενείχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτισμού, ανεξαρτήτως φύλου. Επίσης, η προαναφερθείσα πληθυσμιακή μελέτη του Cesta και των συνεργατών του ανέφεραν

υπερδιπλάσιο (OR = 2,09) επιπολασμό των διαταραχών αυτιστικού φάσματος, συμπεριλαμβανομένου 57% (OR = 1,57) υψηλότερου ποσοστού της κλασικής μορφής του αυτισμού και 80% (OR = 1,8) υψηλότερου ποσοστού του συνδρόμου Asperger (Cesta et al., 2016).

(Δ8) ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Όσον αφορά άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, μία μελέτη των Hart και Doherty, που δημοσιεύθηκε το 2015, εντόπισε υψηλότερα ποσοστά εισαγωγών που σχετίζονται με παράνομες ουσίες (8.8% έναντι 4.5%) και συμπεριφορές αυτό – τραυματισμού (7.2% έναντι 2.9%) σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με ένα πολύ μεγαλύτερο τυχαία – επιλεγμένο δείγμα ηλικιακά – σχετιζόμενο πληθυσμού (Hart and Doherty, 2015).

(Ε) ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εξήγηση του αυξημένου κινδύνου ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών μεταξύ των ασθενών με PCOS παραμένει δύσκολο να ερμηνευτεί με σαφήνεια. Η πηγή του προβλήματος φαίνεται να έγκειται στις δυσμενείς επιπτώσεις των ανδρογόνων στην ανάπτυξη του εγκεφάλου στην προγεννητική περίοδο. Υπάρχει πιθανότητα τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων να προκαλούν αλλαγές στο κύκλωμα του εγκεφάλου οδηγώντας σε μη – φυσιολογικές αντιδράσεις στις στεροειδείς ορμόνες (Moore and Campbell, 2017). Σε κρίσιμα στάδια, η αυξημένη έκθεση σε ανδρογόνα κατά την ανάπτυξη των θηλυκών ατόμων μπορεί να προκαλέσει αρρενωποποίηση του εγκεφάλου και, στη συνέχεια, στη συμπεριφορά. Τέτοια διαδικασία έχει αποδειχθεί σε ζώα (MacLusky and Naftolin, 1981; Wallen, 2005). Υπάρχουν υποδοχείς ανδρογόνων στον περιγεννητικό και πρώιμο μεταγεννητικό γυναικείο εγκέφαλο (Brock, De Mees and Bakker, 2015; Mogi et al., 2015). Ίσως η πρώιμη έκθεση σε ανδρογόνα μπορεί να αναδιοργανώσει μόνιμα το μοντέλο του εγκεφάλου και να οδηγήσει σε υπερδραστικότητα των νευρώνων γοναδολιβερίνης (Gonadoliberin, GnRH) στην ενήλικη ζωή (MacLusky and Naftolin, 1981).

Ο υψηλότερος επιπολασμός των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς με PCOS, ιδιαίτερα της κατάθλιψης και των αγχωδών διαταραχών, μπορεί να οφείλεται τόσο στον υπερανδρογονισμό όσο και στα προκύπτοντα σωματικά συμπτώματα όπως η υπερτρίχωση, η ακμή, η ανδρική αλωπεκία, η βαθιά φωνή ή το χαμηλό ανάστημα. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν αναμφίβολα να στιγματίσουν τις γυναίκες και να μειώσουν την ποιότητα ζωής τους. Μία ενδιαφέρουσα διαπίστωση είναι η θετική επίδραση της μετά – εμμηνοπαυσιακής χορήγησης ανδρογόνων στην σεξουαλική λειτουργία (Somboonporn et al., 2005). Οι ασθενείς με ανεπάρκεια ανδρογόνων, μετά από χειρουργικά – επαγόμενη εμμηνόπαυση, εμφάνισαν βελτιωμένη ψυχική ευεξία, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης προώθησης της ψυχοκινητικής ανάπτυξης και της αύξησης της διάθεσης μετά από συμπληρώματα ανδρογόνων. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια επινεφριδίων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δεϋδροεπιανδροστερόνη παρουσίασαν επίσης συνολική βελτίωση της διάθεσης

και αυξημένη λίμπιντο (Davis and Tran, 2001).

Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας στην συννοσηρότητα των ψυχιατρικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS συζητείται επίσης. Οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, οι οποίες συχνά συνδέονται με την παχυσαρκία, μπορεί να αυξήσουν την συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και ως εκ τούτου να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους (Krishnadas and Cavanagh, 2012).

Η κακή ψυχική υγεία έχει σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις που επηρεάζουν τόσο τα άτομα όσο και την κοινωνία γενικότερα. Στη μελέτη “The Global Burden of Disease Study” (GBD 2010) εκτιμήθηκε ότι οι ψυχωσικές / ψυχιατρικές, νευρολογικές διαταραχές και οι διαταραχές χρήσης ουσιών ευθύνονται για το 10.4% των παγκόσμιων ετών ζωής προσαρμοσμένης στην αναπηρία (Disability – Adjusted Life years, DALYs), τα οποία υπολογίζονται ως το άθροισμα των ετών ζωής με αναπηρία (Years Lived with Disability, YLDs) και των απολεσθέντων ετών ζωής λόγω πρόωρης θνησιμότητας (Years Lost to premature mortality, YLLs). Οι ψυχικές διαταραχές αποτελούσαν το 57.6% των DALYs και οι γυναίκες υπέρ – εκπροσωπούσαν για τις περισσότερες DALYs σε όλες τις ψυχικές διαταραχές, εκτός από τις ψυχικές διαταραχές που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και τη σχιζοφρένεια (Whiteford et al., 2015).

Τα συμπτώματα της ψυχικής διαταραχής έχουν συσχετιστεί με μία σειρά από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες όπως η εργασιακή κατάσταση, η οικονομική δυσπραγία, η κακή κοινωνική υποστήριξη, η λειτουργική αναπηρία και η συνολική μειωμένη ποιότητα ζωής (Molarius et al., 2009). Εντούτοις, παραδοσιακά, οι σημαντικές αποφάσεις για την πολιτική υγείας βασίστηκαν κυρίως σε στατιστικές θνησιμότητας, δίνοντας μικρή έμφαση στην νοσηρότητα, ειδικά στις περιπτώσεις επικρατουσών διαταραχών με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, όπως οι ψυχωσικές / ψυχιατρικές διαταραχές και οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Καθώς σημειώνεται πρόοδος και γίνονται διαθέσιμα νέα δεδομένα, η ανάγκη για την εφαρμογή προγραμμάτων έγκαιρου προσυμπτωματικού ελέγχου και η καθιέρωση οικονομικά αποδοτικών παρεμβάσεων είναι εμφανής (Rodriguez – Paris et al., 2019).

Η συσχέτιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με διάφορες συννοσηρότητες συμπεριλαμβανόμενων της στειρότητας, της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου και των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών, έχει καθιερωθεί καλά στην επιστημονική βιβλιογραφία. Τον Οκτώβριο του

2010, πραγματοποιήθηκε στο Άμστερνταμ το 3^ο σεμινάριο PCOS με στόχο την περίληψη της τρέχουσας γνώστης και τον εντοπισμό των κενών στη γνώση σχετικά με διάφορες πτυχές της υγείας των γυναικών με PCOS. Ένα από τα θέματα που συζητήθηκαν επικεντρώθηκε στην ποιότητα ζωής (Quality of Life, QoL) των ασθενών με PCOS. Ένα από τα σημεία αντιπαράθεσης ήταν το εάν ο αυξημένος επιπολασμός των ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών οφειλόταν στο ίδιο το σύνδρομο ή στις εκδηλώσεις του (παχυσαρκία, υπερτρίχωση, υπογονιμότητα, κ.λπ.) (The Amsterdam ESHRE / ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, 2012).

Μία πρόσφατη μελέτη, που δημοσιεύθηκε το 2018 από τον Greenwood και τους συνεργάτες του εντόπισε μία ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της κατάθλιψης στο PCOS (Greenwood et al., 2018). Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία εξακολουθούν να μην αποσαφηνίζουν την αιτιότητα τέτοιων συννοσηροτήτων. Ως εκ τούτου, έχουν πραγματοποιηθεί προσπάθειες για την καθιέρωση πιο ολοκληρωμένων προγραμμάτων φροντίδας της ψυχικής υγείας για γυναίκες με PCOS. Μία μελέτη τριών φάσεων από τον ZareMobini και τους συνεργάτες του (2018), χρησιμοποιώντας μία διεπιστημονική ομάδα για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο σχεδιασμός ενός προγράμματος επικεντρωμένου στη βελτίωση της ψυχικής υγείας και της ποιότητας ζωής θα μπορούσε να είναι μία σημαντική και οικονομικά αποδοτική μέθοδος προηγμένης θεραπείας ασθενών με PCOS (ZareMobini et al., 2018).

Οι προαναφερθείσες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω διενέργειας μεθοδολογικά – σχετιζόμενης έρευνας σχετικά με την υποκείμενη παθογενετική βάση των περιγραφόμενων συννοσηροτήτων. Η θέσπιση δοκιμών προσυμπτωματικού ελέγχου για ασθενείς με PCOS φαίνεται απαραίτητη, ειδικά στο πλαίσιο της κατάθλιψης, των αγχωδών διαταραχών και των διατροφικών διαταραχών, για τη διάγνωση και πιθανή θεραπεία τυχόν υπάρχουσών συννοσηροτήτων. Ο προγραμματισμός μίας τακτικής διαβούλευσης με ψυχολόγο, ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που έχουν διαγνωσθεί πρόσφατα είναι ένα ευεργετικό πρώτο βήμα για τον εντοπισμό πιθανών ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν υποδεικνύεται, στη συνέχεια, θα μπορούσαν να προγραμματιστούν ψυχιατρικές επισκέψεις. Η εφαρμογή τέτοιων πρακτικών θα μπορούσε να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση για τη θεραπεία ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Rodriguez – Paris et al., 2019).

(ΣΤ) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι:

- Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό καταθλιπτικών, διπολικών και διατροφικών διαταραχών
- Οι γυναίκες με PCOS ενέχουν υψηλό κίνδυνο για διαταραχές διάθεσης και άγχους
- Τα ευρήματα μεταξύ των μελετών είναι διφορούμενα όσον αφορά τη συσχέτιση του των σωματικών παραγόντων του PCOS (υπερανδρογονισμός, αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, υπερτριχισμός, στειρότητα) με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχωσικών / ψυχιατρικών διαταραχών
- Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης επηρεάζεται από ψυχολογικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS (αυτοεκτίμηση, υπόσταση άγχους, οικογενειακή κατάσταση)
- Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η συσχέτιση των ψυχωσικών / ψυχιατρικών νοσηροτήτων με την περίσσεια ανδρογόνων και την αντίσταση στην ινσουλίνη στο PCOS παραμένουν προς αποσαφήνιση
- Το PCOS προκαλεί σημαντική μείωση στην ποιότητα ζωής και περιορίζει σοβαρά την σεξουαλική λειτουργία
- Τα παιδιά γυναικών με PCOS φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ASD, εύρημα που περιμένει επιβεβαίωση και διερεύνηση πιθανών υποκείμενων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου των σεξουαλικών στεροειδών στην αιτιολογία της ASD
- Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποδηλώνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στις γυναίκες συμβάλλουν στην κοινή παθογένεση της σχιζοφρένειας και του PCOS

Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν την ανάγκη εξέτασης όλων των γυναικών με PCOS για ψυχωσικές / ψυχιατρικές διαταραχές χρησιμοποιώντας επικυρωμένα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου. Επίσης συνιστάται στις ασθενείς να παραπέμπονται σε ψυχολογική ή ψυχιατρική διαβούλευση, εάν κρίνεται απαραίτητο.

(Z) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, et al. (2005). Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Correspondence* 2005;83(2):494-497
- 2) Abbott DH, Dumesic D, Levine J (2019). Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2019;14:131–143
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). Polycystic ovary syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 194.* American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e157–71
- 4) Avery PJ, Jorgensen A, Hamberg AK, et al. (2011). A Proposal for an Individualized Pharmacogenetics-Based Warfarin Initiation Dose Regimen for Patients Commencing Anticoagulation Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;90:701–706
- 5) Azziz R (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* 2018;132:321-36
- 6) Azziz R and Adashi EY (2016). Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:247.e1–247.e11
- 7) Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2: 16057
- 8) Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, et al. (1999). Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915–2
- 9) Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R (2018). Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch. Physiol. Biochem.* 2018;126:183–186
- 10) Baskind NE and Balen AH (2016). Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016;37:80–97
- 11) Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:2841–55
- 12) Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R (2013). The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1967–71.

- 13) Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, et al. (2019). Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019;16:781
- 14) Casadesús J and Noyer-Weidner M (2013). Epigenetics. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2nd ed.; Maloy, S., Hughes, K., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2013; pp. 500–503
- 15) Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. (2016). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016;31: 2619–31
- 16) Celik C, Abali R, Bastu E, et al. (2013). Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A1c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Hum Reprod* 2013;28:1062–8
- 17) Chang S and Dunaif A (2021). Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin NAm* 2021;50:11-23
- 18) Ciebiera M, Esfandyari S, Siblini H, et al. (2021). Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients* 2021;13:1178
- 19) Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, La Vignera S (2017). PCOS and diabetes mellitus: From insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;33:665–667.
- 20) Coyle C and Campbell RE (2019). Pathological pulses in PCOS. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019;498:110561
- 21) Dabadghao P (2019). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;33:101272.
- 22) Damone AL, Joham AE, Loxton D, et al. (2019). Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med.* 2019;49:1510–1520
- 23) de Wilde MA, Lamain-de Ruiter M, Veltman-Verhulst SM, et al. (2017). Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Fertil Steril* 2017;108:333–40.

- 24) Delitala A, Capobianco G, Delitala G, et al. (2017). Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;296:405–419
- 25) Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20:334–52
- 26) Di Segni C, Silvestrini A, Fato R, et al. (2017). Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2017;125:506–513
- 27) Diamanti – Kandarakis E and Dunaif A (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33(6):981– 1030
- 28) Docea AO, Vassilopoulou L, Fragou D, et al. (2017). CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides. *Toxicol. Rep.* 2017;4:335– 341.
- 29) Dumesic DA, Abbott DH, Sanchita S, Chazenbalk GD (2020). Endocrine–metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: An evolutionary perspective. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.* 2020;12:41–48.
- 30) Dunaif A (2016). Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome: From Hair to Eternity. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):759–68
- 31) Escobar-Morreale HF (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:270–284
- 32) Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2017;11:S429–S432
- 33) Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N (2017). Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann. d’Endocrinol.* 2017;78:176–185
- 34) Fraissinet A, Robin G, Pigny P, et al. (2017). Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2017;32:1716–
- 35) Glinborg D, Rubin KH, Nybo M, et al. (2018). Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:37

- 36) Guzmán Hernández EA, Díaz Portillo SA, Villafuerte Anaya OC, et al. (2020). Renoprotective and Hepatoprotective Effects Of Hippocratea Excelsa On Metabolic Syndrome In Fructose-Fed Rats. *Farmacia* 2020;68:1106–1119.
- 37) He FF and Li YM (2020). Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *J. Ovarian Res.* 2020;13:1–13.
- 38) Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO (2017). Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect* 2017;6:437–45
- 39) Ianosı S, Ianosı G, Neagoe D, et al. (2016). Age-dependent endocrine disorders involved in the pathogenesis of refractory acne in women. *Mol. Med. Rep.* 2016;14:5501–5506
- 40) Ibanez L, Oberfield SE, Witchel SF, et al. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2017;88:371–395
- 41) Ilie IR and Georgescu CE (2015). Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. *Adv. Virus Res.* 2015;71:25–45
- 42) Jeanes Y and Reeves S (2017). Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Diagnostic and methodological challenges. *Nutr. Res. Rev.* 2017;30:97–105
- 43) Jones L and Regan F (2019). Endocrine Disrupting Chemicals. In *Encyclopedia of Analytical Science*, 3rd ed.; Worsfold, P., Poole, C., Townshend, A., Miró, M., Eds.; Academic Press: Oxford, UK, 2019; pp. 31–38.
- 44) Lai Q, Xiang W, Li Q, et al. (2018). Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Front. Med.* 2018;12:518–524.
- 45) Landay M, Huang A, Azziz R (2009). The degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril* 2009;92:643–7.
- 46) Lentscher JA and Decherney AH (2020). Clinical presentation and diagnosis of polycystic ovarian Syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2020;64(1):3-11

- 47) Li Y, Chen C, Ma Y, et al. (2019). Multi-system reproductive metabolic disorder: Significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* 2019, 228, 167–175
- 48) Liu Y, Liu H, Li Z, et al. (2021). The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front. Immunol.* 2021;12:685724
- 49) Liu Y, Yu Z, Zhao S, et al. (2021). Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021;38:471–477
- 50) Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R (2016). Androgen excess: investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:98–118.
- 51) Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, et al. (2016). Phenotypes and body mass in women with PCOS identified in clinical versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106:1510–20.
- 52) Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. (2016). Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2016;106:6–15.
- 53) Lu J, Wang Z, Cao J, et al. (2018). A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:1–18
- 54) Mancini A, Bruno C, Vergani E, et al. (2021). Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:1667
- 55) Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D (2016). Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016;106:16–24
- 56) Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, et al. (2021). Relation between Inflammation, Oxidative Stress, and Macronutrient Intakes in Normal and Excessive Body Weight Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients* 2021;13:896
- 57) Moore AM and Campbell RE (2017). Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Front. Neuroendocr.* 2017;46:1–14
- 58) Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. (2006). Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3451–6

- 59) Mukherjee S, Sagvekar P, Azarnezhad R, Patil K (2018). Pathomechanisms of polycystic ovary syndrome Multidimensional approaches. *Front. Biosci.* 2018;10:384–422
- 60) Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. (2017). Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:273–283
- 61) Özer A, Bakacak M, Kiran H, et al. (2016). Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekol. Pol.* 2016;87:733–738.
- 62) Palioura E and Diamanti-Kandarakis E (2013). Industrial endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Investig.* 2013;36:1105–1111.
- 63) Palioura E and Diamanti-Kandarakis E (2015). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrinedisrupting chemicals (EDCs). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015;16:365–371.
- 64) Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, et al. (2017). Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14:1282
- 65) Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B (2017). New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Investig.* 2017;40:1–8
- 66) Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, et al. (2015). Subchronic sleep restriction causes tissue- specificinsulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1664–1671.
- 67) Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, et al. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* 2019;8:565.
- 68) Rosenfield RL and Ehrmann DA (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr. Rev.* 2016;37:467–520
- 69) Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. (2018). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pr. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;48:103–114
- 70) Ruddenklau A and Campbell R (2019). Neuroendocrine Impairments of PolycysticOvarySyndrome. *Endocrinology* 2019;160:2230–2242
- 71) Rutkowska A and Diamanti-Kandarakis E (2016). Polycystic ovary syndrome and environmentaltoxins. *Fertil. Steril.* 2016;106:948–958
- 72) Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A ComprehensiveReview of Pathogenesis, Management and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci* 2022;23:583

- 73) Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. (2007). Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome— a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546–56
- 74) Sanchez-Garrido MA and Tena-Sempere M (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol. Metab.* 2020;35:100937.
- 75) Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H (2020). Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105:1
- 76) Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, et al. (2018). Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin. Endocrinol.* 2018;89:628–633.
- 77) Soave I, Occhiali T, Assorgi C, et al. (2020). Environmental toxin exposure in polycystic ovary syndrome women and possible ovarian neoplastic repercussion. *Curr. Med Res. Opin.* 2020;36:693–703
- 78) Sobolewski M and Barrett ES (2014). Polycystic Ovary Syndrome: Do Endocrine-Disrupting Chemicals Play a Role? *Semin. Reprod. Med.* 2014;32:166–176
- 79) Steegers – Theunissen R, Wiegel R, Jansen P, et al. (2020). Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8211
- 80) Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP (2018). Chronic stress and bodycomposition disorders: Implications for health and disease. *Hormones* 2018;17:33–43
- 81) Stepto NK, Moreno-Asso A, McIlvenna L, et al. (2019). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Unraveling the Conundrum in Skeletal Muscle? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104:5372–5381
- 82) Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, et al. (2021). Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:2452
- 83) Teede H, Deeks A, Moran L (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41
- 84) Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, et al. (2011). Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust* 2011;195:S65–112

- 85) Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77–126
- 86) Uyanikoglu H, Sabuncu T, Dursun H, et al. (2017). Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome: A case-controlled descriptive study. *Biomarkers* 2017;46:1–5
- 87) Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ (2012). Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update* 2012;18:638–51.
- 88) Wang J, Wu D, Guo H, Li M (2019). Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019;236:116940
- 89) Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, et al. (2017). Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr. Pshysiol.* 2017;7:765–781.
- 90) Welt CK and Carmina E (2013). Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS):from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4629–38.
- 91) Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. (2010). Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE- PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038–49
- 92) Yang S, Yang C, Pei R, et al. (2018). Investigation on the association of occupational stress with risk of polycystic ovary syndrome and mediating effects of HOMA-IR. *Gynecol. Endocrinol.* 2018;34:961–964
- 93) Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al. (2010). Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51–64.
- 94) Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin. Chim. Acta* 2020;502:214–221
- 95) Zhang C, Hu J, Wang W, et al. (2020). HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. *FASEB J.* 2020;34:9563–9574.
- 96) Zhang R, Liu H, Bai H, et al. (2017). Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2017;86:88–96
- 97) Ålgars M, Huang L, Von Holle AF, et al. (2014). Binge eating and menstrual dysfunction. *J.Psychosom. Res.* 2014; 76(1): 19–22

- 98) Brock O, De Mees C, Bakker J (2015). Hypothalamic expression of oestrogen receptor α and androgen receptor is sex-, age – and region-dependent in mice. *J. Neuroendocrinol.* 2015; 27(4): 264–276.
- 99) Cesta CE, Månsson M, Palm C, et al. (2016). Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 73: 196–203
- 100) Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A (2017). High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2017; 32(5): 1075–1091
- 101) Davari-Tanha F, Rashidi BH, Ghajarzadeh M, Noorbala AA (2014). Bipolar disorder in women with polycystic ovarian syndrome (PCO). *Acta Med. Iran.* 2014; 52(1): 46–48.
- 102) Davis SR and Tran J (2001). Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol. Metab.* 2001; 12(1): 33–37.
- 103) Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R (2011). Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(1): 145–152
- 104) Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R (2012). Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2012; 97(1): 225–230.
- 105) Dokras A, Saini S, Gibson – Helm M, et al. (2017). Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2017; 107(6): 1380–1386
- 106) Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, et al. (2003). Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(12): 5801–5807.
- 107) Glowinska A, Zielona-Jenek M, Pawelczyk A, Banaszewska BE (2016). Determinants of emotional problems and mood disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Ginekol. Pol.* 2016; 87(6): 405–410.
- 108) Zare Mobini F, Kazemi A, Farajzadegan Z (2018). A comprehensive mental health care program for women with polycystic ovary syndrome: protocol for a mixed methods study. *Reprod. Health.* 2018; 15(1): 46

- 109) Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, et al. (2010). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: An analysis from the global burden of disease study 2010. *PLoS One*. 2015; 10(2): 1–14
- 110) Wallen K (2005). Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front. Neuroendocrinol.* 2005; 26(1): 7–26.
- 111) The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2012; 27(1): 14–24
- 112) Stovall DW, Scriver JL, Clayton AH, et al. (2012). Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. *J. Sex. Med.* 2012; 9(1): 224–230.
- 113) Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R (2005). Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD004509.
- 114) Niet de JE, Koning de CM, Pastoor H, et al. (2010). Psychological well-being and sexarache in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2010; 25(6): 1497–1503
- 115) Moore AM and Campbell RE (2017). Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Front. Neuroendocrinol.* 2017; 46: 1–14.
- 116) Molarius A, Berglund K, Eriksson C, et al. (2009). Mental health symptoms in relation to socio-economic conditions and lifestyle factors – A population-based study in Sweden. *BMC Public Health*. 2009; 9:302
- 117) Mogi K, Takanashi H, Nagasawa M, Kikusui T (2015). Sex differences in spatiotemporal expression of AR, ER α , and ER β mRNA in the perinatal mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2015; 584:88–92.
- 118) Matsunaga H and Sarai M (1993). Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: With reference to polycystic ovary syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 47(4): 825–842
- 119) Matevosyan NR (2011). Schizophrenia and Stein-Leventhal syndrome: Comorbidity features. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284(4): 1035–1041.
- 120) MacLusky NJ and Naftolin F (1981). Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981; 211(4488): 1294–1302.
- 121) Livadas S, Chaskou S, Kandaraki AA, et al. (2011). Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011;

75(5): 698–703

- 122) Lee I, Cooney LG, Saini S, et al. (2017). Increased risk of disordered eating in polycystic ovarysyndrome. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 796–802.
- 123) Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, et al. (2014). Risk of psychiatric disorders following polycystic ovarysyndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2014; 9(5): e97041
- 124) Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, et al. (2007). Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2007; 87(6): 1369–1376.
- 125) Hart R and Doherty DA (2015). The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(3): 911–919.
- 126) Klipstein KG and Goldberg JF (2006). Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovarysyndrome: A pilot study. *J. Affect. Disord.* 2006; 91(2–3): 205–209.
- 127) Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R (2007). Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm. Behav.* 2007;51(5): 597–604
- 128) Krishnadas R and Cavanagh J (2012). Depression: An inflammatory illness?: Figure 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(5): 495–502.
- 129) Kosidou K, Dalman C, Widman L, et al. (2016). Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol. Psychiatry.* 2016. 21(10): 1441–1448.
- 130) Rodriguez – Paris D, Remlinger – Molenda A, Kurzawa R, et al. (2019). Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol* 2019;53(4):955-966
- 131) Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, et al. (2003). Depression in women with polycystic ovarysyndrome: Clinical and biochemical correlates. *J. Affect. Disord.* 2003; 74(3): 299–304.
- 132) Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. (2018). Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 27–34
- 133) Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R (2017). PCOS: long term health consequences. *SeminReprod Med* 2017;35:271–81

- 134) Greenwood EA, Pasch LA, Shinkai K, et al. (2015). Putative role for insulin resistance in depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2015; 104(3): 707–714
- 135) Zhu J, Chen Z, Feng WJ, et al. (2019). Sex hormone-binding globulin and polycystic ovarysyndrome. *Clin. Chim. Acta* 2019;499:142–148
- 136) Zuo T, Zhu M, Xu W (2016). Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome andCancers. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016;2016:1–14

