



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



*Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

**«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ  
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ »**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
ΤΣΕΠΑΝΙ ΤΖΩΡΤΖΙΝΑ*

---





**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

**«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
ΤΣΕΠΑΝΙ ΤΖΩΡΤΖΙΝΑ*

---

**ΑΘΗΝΑ 2024**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ</b> .....  | <b>13</b> |
| ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....   | 13        |
| ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....   | 15        |
| ΟΡΙΣΜΟΣ .....   | 17        |
| ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ .....                                       | 18        |
| Ωοθυλάκια .....   | 19        |
| Ωοθηκικός Κύκλος.....   | 21        |
| Κεντρική ρύθμιση ΕΚ.....  | 22        |
| Anti – Müllerian Hormone (AMH) .....  | 24        |
| ΓΕΝΕΤΙΚΗ .....  | 25        |
| Στεροειδογένεση .....   | 25        |
| Γονίδια που συσχετίζονται με τη στεροειδογένεση.....                              | 26        |
| Γονίδια που συσχετίζονται με τη δράση των Στεροειδών Ορμονών.....                 | 28        |
| Γονίδια που συσχετίζεται με τις Γοναδοτροπίνες .....                              | 29        |
| Γονίδια που εμπλέκονται με την Υπερινσουλιναίμια / Αντίσταση στην Ινσουλίνη ..... | 30        |
| Άλλα Γονίδια .....  | 32        |
| <b>Επιγενετική</b> .....  | 33        |
| ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....  | 34        |
| <b>ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ</b> .....   | 34        |
| <b>ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ</b> .....  | 34        |
| <b>ΑΚΜΗ</b> .....   | 35        |
| <b>ΑΝΔΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΛΩΠΕΚΙΑ</b> .....  | 36        |
| <b>ΣΗΜΕΙΑ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗΣ</b> .....   | 36        |
| <b>ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ</b> .....   | 37        |
| <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b> .....   | 37        |
| <b>ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ</b> .....  | 38        |
| ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....  | 42        |
| Διαγνωστικά κριτήρια .....  | 44        |
| Φαινότυποι .....  | 45        |
| Διάγνωση κατά την Εφηβεία.....  | 46        |
| ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....  | 48        |
| Μη φαρμακευτική θεραπεία .....  | 48        |
| Φαρμακευτική θεραπεία .....   | 48        |
| Συμπληρωματικές Θεραπείες .....   | 51        |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b> .....  | <b>55</b> |
| ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ .....   | 55        |
| ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....  | 57        |
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ .....  | 57        |
| ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....  | 63        |
| Ενδοκοιλιακός υπέρηχος (Transvaginal Ultrasound – TVUS).....                      | 63        |
| Υστεροσαλπιγγογραφία (Hysterosalpingogram – HSG).....                             | 63        |
| Υπέρηχο-σαλπιγγογραφία (Hysterosalpingo Contrast Sonography – HyCoSy).....        | 64        |
| Λαπαροσκόπηση .....   | 64        |
| Μαγνητική τομογραφία (MRI) .....  | 64        |
| ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....  | 65        |
| Φαρμακολογική Θεραπεία.....   | 65        |

|  |            |
|--|------------|
| <i>Ελεγχόμενη Διέγερση Ωοθηκών.....</i>  | <i>65</i>  |
| <i>Ενδομητρική Σπέρματέγχυση (Intrauterine Insemination – IUI) .....</i>               | <i>68</i>  |
| <i>Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization – IVF).....</i>                    | <i>68</i>  |
| <i>Μικρογονιμοποίηση ICSI και IMSI.....</i>  | <i>69</i>  |
| <i>Δωρεά Γενετικού Υλικού .....</i>  | <i>71</i>  |
| <b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....</b>                            | <b>72</b>  |
| ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΣΠΩ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....                         | 72         |
| ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ.....   | 77         |
| I. Υποθαλαμική Θεωρία.....   | 77         |
| II. Ωοθηκική Θεωρία.....   | 78         |
| III. Επινεφριδιακή Θεωρία.....   | 78         |
| IV. Θεωρία της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (Insulin Resistance) / Υπερινσουλιναμία ..... | 79         |
| Anti-Müllerian Hormone (AMH).....  | 82         |
| Επιπρόσθετοι Παράγοντες.....   | 82         |
| ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΠΩ.....   | 84         |
| ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....  | 84         |
| Φαρμακευτική θεραπεία .....  | 84         |
| Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF).....  | 100        |
| <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>   | <b>102</b> |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>   | <b>103</b> |

|  |     |
|--|-----|
| <b>ΕΙΚΟΝΑ Ι.</b> Α) ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΩΘΗΚΗ Β) ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΩΘΗΚΗ (ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ Β MODE ΣΕ ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΟ U/S) (AMREEN, 2022).  | 17  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ ΙΙ.</b> ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΩΘΗΚΗΣ ΚΑΙ ΣΑΛΠΙΓΓΑΣ (NETTER, 2018)   | 18  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ ΙΙΙ.</b> ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΘΗΚΗΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΓΙΑ ΝΑ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ (ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ, ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ). Η ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ ΚΑΙ Η ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΜΕΤΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΚΟΚΚΙΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΓΙΑ ΝΑ ΠΑΡΑΧΘΟΥΝ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ. Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ LH ΚΑΙ FSH ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ. (JAMESON, 2017).  | 18  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ ΙV.</b> ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΚΡΟΛΟΦΙΩΝ. ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ ΟΙ ΜΕΣΟΝΕΦΡΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ Η ΠΟΡΟΙ ΤΟΥ WOLF ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΡΕΦΟΥΝ ΟΙ ΠΑΡΑΜΕΣΟΝΕΦΡΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ. ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΕΚΦΥΛΙΖΟΝΤΑΙ ΟΙ ΠΟΡΟΙ ΤΟΥ WOLF ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΜΕΣΟΝΕΦΡΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ Η ΠΟΡΟΙ ΤΟΥ MÜLLER ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΘΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΟΥΝ ΤΙΣ ΩΘΗΚΕΣ, ΤΙΣ ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ, ΤΗ ΜΗΤΡΑ, ΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΩ ΤΜΗΜΑ ΤΟΥ ΚΟΛΕΟΥ. (NETTER, 2018) | 19  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ V.</b> ΤΟ ΠΛΗΘΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΤΑ ΩΟΓΟΝΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΩΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ. (JAMESON, 2017).   | 19  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ VI.</b> Η ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΩΟΓΟΝΙΟΥ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ. (JAMESON, 2017) <b>ΕΙΚΟΝΑ V.</b> ΤΟ ΠΛΗΘΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΤΑ ΩΟΓΟΝΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΩΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ. (JAMESON, 2017)   | 19  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ VI.</b> Η ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΩΟΓΟΝΙΟΥ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ. (JAMESON, 2017)   | 20  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ VII.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΩΝ, ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΥ, ΕΚΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΩΘΗΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟ ΚΥΚΛΟ.   | 22  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ VIII.</b> ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ – ΥΠΟΦΥΣΗ – ΩΘΗΚΕΣ. ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ Kiss1 ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ (STEVENSON, ET AL., 2022)  | 23  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ IX.</b> ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ (JAMESON, 2017).  | 26  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ X.</b> ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΥΧΝΟΤΕΡΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ASRM) (ASRM, 2021)  | 62  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ XI.</b> ICSI ΚΑΙ IVF Α. ICSI: ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΩΑΡΙΟΥ ΑΠΟ ΕΝΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΟ ΠΟΥ ΕΙΣΑΓΕΤΑΙ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΠΗΠΕΤΑΣ Β. IVF: ΕΠΩΑΣΗ ΩΑΡΙΟΥ ΜΕ ΔΕΙΓΜΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΣΤΟ ΤΡΥΒΛΙΟ PETRI (SCIORIO & ESTEVES, 2022).  | 70  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ XII.</b> ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΩΘΗΚΕΣ (YESILADALI, ET AL., 2022).  | 79  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ XIII.</b> ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ (ZHAO, ET AL., 2023)   | 81  |
| <b>ΕΙΚΟΝΑ XIV.</b> Ο ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΤΗΚΑΝ ΤΟ 2023 (TEEDE, ET AL., 2023).   | 100 |

|   |    |
|---|----|
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1</b> - ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ .....  | 45 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2</b> - ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΣΠΩ.....  | 46 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3</b> - ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΣΠΩ ΒΑΣΕΙ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ .....   | 46 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4</b> - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ .....   | 47 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5</b> - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΣΠΩ.....  | 52 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 6</b> - ΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ .....   | 56 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 7</b> - ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ .....   | 66 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 8</b> - ΣΥΝΟΨΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ<br>ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ .....                             | 74 |
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 9</b> - ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΙΣ<br>ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΠΩ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ..... | 87 |

*Αφιέρωση*





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) είναι μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη παραγωγή ορμονών, ανωμαλίες στη λειτουργία των ωοθηκών και την παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών. Οι γυναίκες με PCOS συχνά αντιμετωπίζουν προβλήματα με την εμμηνόρροια, όπως ακανόνιστους εμμηνορρυσιακού κύκλους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα. Οι ανωμαλίες της ορμονικής ισορροπίας μπορεί να καταστήσουν δυσκολότερη την ωορρηξία και, συνεπώς, την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, οι γυναίκες με PCOS μπορεί να εμφανίζουν και άλλες σχετικές επιπλοκές, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία τους στο σύνολό της. Η διάγνωση του PCOS γίνεται συνήθως μέσω κλινικής αξιολόγησης, υπερηχογραφήματος και εξέτασης αίματος για τον έλεγχο των ορμονών. Η διαχείριση του συνδρόμου περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η βελτίωση της διατροφής και άσκηση, καθώς και φαρμακευτική αγωγή για την αποκατάσταση της εμμηνορρυσίας και τη βελτίωση της γονιμότητας. Οι γυναίκες που παρόλα αυτά δυσκολεύονται στη σύλληψη καταφεύγουν στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

## **ABSTRACT**

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a multifactorial endocrine disorder affecting a significant proportion of women of reproductive age, characterized by a combination of hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovaries. This syndrome is associated with a range of metabolic and reproductive complications, the most significant of which is infertility. Hormonal imbalances in PCOS disrupt normal ovulatory cycles, leading to anovulation or irregular ovulation, thereby impairing fertility. Additionally, PCOS is linked to insulin resistance, obesity, and associated metabolic disorders, further complicating reproductive outcomes. The pathophysiology of infertility in PCOS is multifaceted, involving alterations in folliculogenesis and the ovarian microenvironment. Current management strategies for infertility in women with PCOS include lifestyle modifications, pharmacological interventions such as ovulation induction agents, and assisted reproductive technologies. Understanding the underlying mechanisms and developing targeted treatment options are crucial for improving reproductive outcomes in this population. Continued research into the genetic, hormonal, and metabolic facets of PCOS will enhance our ability to address the infertility challenges faced by affected women.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS) είναι από τις συχνότερες ενδοκρινολογικές διαταραχές που προσβάλλουν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα πρώτα συμπτώματα εκδηλώνονται κατά την εφηβεία και περιλαμβάνουν τις διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας (ακανόνιστοι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι ή απουσία αυτών), την ακμή, το δασυτριχισμό και την παχυσαρκία. Τα συμπτώματα μπορεί να παρερμηνευτούν ως φυσιολογικές παραλλαγές μέχρι την ενηλικίωση. Μετά την ενηλικίωση και με τη σταθεροποίηση των ορμονικών διεργασιών συνήθως τίθεται η διάγνωση.

Με βάση τα κλινικά και βιοχημικά δεδομένα οι γυναίκες διαγιγνώσκονται με ΣΠΩ και κατατάσσονται σε 4 φαινοτύπους. Έχουν προταθεί 4 κατηγορίες κριτηρίων που όλες περιλαμβάνουν την εμφάνιση διαταραχών ωοθυλακιορρηξίας, την κλινική ή και βιοχημική υπερανδρογοναιμία και την ύπαρξη πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών. Ανάλογα το φαινότυπο που φέρει η κάθε ασθενής καθορίζεται η σοβαρότητα του συνδρόμου και λαμβάνονται μέτρα πρόληψης των επιπλοκών του. Η πολυσυστηματική εκδήλωση του ΣΠΩ οδηγεί δευτερογενώς σε παθήσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι θυρεοειδοπάθειες ακόμη και οι ψυχιατρικές διαταραχές.

Η κυριότερη αιτία που ωθεί τις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια είναι η υπογονιμότητα. Συνήθως οι γυναίκες παραμένουν αδιάγνωστες για αρκετές δεκαετίες και διαγιγνώσκονται αφού δεν μπορεί να διενεργηθεί αυτόματη σύλληψη. Η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας περιλαμβάνει τη μη φαρμακευτική αγωγή, η οποία εφαρμόζεται και σε επίπεδο πρόληψης όταν είναι ήδη γνωστή η διάγνωση, και επικεντρώνεται στην ισορροπημένη διατροφή, άσκηση και την αποφυγή καταχρήσεων. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σχήματα φαρμάκων που προάγουν την ωοθυλακιορρηξία και στην περίπτωση όπου τα προηγούμενα αποτύχουν, καταφεύγουν στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Artificial Reproductive Technology – ART) αποτελεί μια ομάδα τεχνικών η οποία συμβάλλει στη διεκπεραίωση κύησης στα ζευγάρια με υπογονιμότητα και συνεπώς στις γυναίκες με ΣΠΩ. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization – IVF) η οποία έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας.

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

---

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

---

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών περιεγράφηκε επιστημονικά για πρώτη φορά το 1935 από τους Stein - Leventhal. Αναφορές για κλινικές περιπτώσεις γυναικών νεαρής ηλικίας με διαταραχές γονιμότητας και μορφολογικά χαρακτηριστικά διογκωμένων ωοθηκών προϋπήρχαν από τον 18<sup>ο</sup> και 19<sup>ο</sup> αιώνα (Vallisneri το 1721 και Chereau το 1844) (Adashi, et al., 2023). Οι Stein – Leventhal, ωστόσο, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν αναλυτικά το σύνδρομο και δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη που περιλάμβανε επτά γυναίκες με παχυσαρκία, δασυτριχισμό και αμηνόρροια (Stein & Leventhal , 1935). Όλες τους έφεραν μορφολογικά χαρακτηριστικά διογκωμένων ωοθηκών με πολυκυστική μορφολογία. Η κωνοειδής εκτομή της ωοθήκης φέρεται να αύξανε τη γονιμότητα των γυναικών (Adashi, et al., 2023).

Σε μελέτες της δεκαετίας 1960 – 1970 ενδοκρινολογικές διαταραχές συσχετίστηκαν με το σύνδρομο. Στη δεκαετία του 1980 – 1990 αναπτύχθηκαν ιδιαίτερα τα βιοχημικά κριτήρια και σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση της υπερηχογραφίας, η διάγνωση της νόσου άρχισε να γίνεται ευκολότερη (Adashi, et al., 2023). Ο Burghen και οι συνεργάτες του απέδειξαν τη συσχέτιση της υπερινσουλιναϊμίας με την υπερανδρογοναιμία του συνδρόμου (Burghen GA, 1980). Ο Chang και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η υπερινσουλιναϊμία αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου και όχι απόρροια της παχυσαρκίας (Chang, et al., 1983; Adashi, et al., 2023).

Ακόμη και στην αρχαιότητα έχουν εντοπιστεί αναφορές για γυναίκες με χαρακτηριστικά που συνάδουν με το σύνδρομο. Ο Ιπποκράτης (460 π.Χ. – 377 π.Χ.) έχει καταγράψει περιπτώσεις γυναικών στις οποίες η έμμηνος ρύση διαρκούσε ελάχιστες μέρες και οι γυναίκες είχαν αρρενωπή όψη (Hanson, 1975). Παρόμοιες καταγραφές έχει και ο αρχαίος Έλληνας γιατρός Σωρανός της Εφέσου (98 μ.Χ. – 138 μ.Χ.), ο οποίος αναφέρεται σε γυναίκες με αντρικό σωματότυπο και εμμηνορρυσιακές διαταραχές.

Στην εποχή της Αναγέννησης, ο γυναικολόγος – χειρουργός Ambroise Pare (1510 μ.Χ. – 1590 μ.Χ.) γράφει για γυναίκες με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με αυτά των αντρών (σωματότυπος, δέρμα) (Meczekalski, 2023). Γενικότερα, οι περιγραφές έχουν ως κοινή θεματολογία γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ανδρογενή χαρακτηριστικά, διαταραχές περιόδου, προβλήματα γονιμότητας και παχυσαρκία, τα οποία συνηγορούν υπέρ του ΣΠΩ.

Από το τέλος του εικοστού αιώνα έως και σήμερα η μελέτη του συνδρόμου είναι συνεχής. Έχουν καθοριστεί συγκεκριμένοι φαινότυποι με βάση καθορισμένα κριτήρια. Τα πρώτα κριτήρια τέθηκαν το 1990 από τη σύνοδο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών (National Institutes of Health – NIH) (Zawadski & Dunaiif, 1992). Το 2003 έγινε αναδιαμόρφωση αυτών των κριτηρίων με το εργαστήριο του Rotterdam υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and

Embriology – ESHRE) και της Αμερικανικής Εταιρίας Ιατρικής Αναπαραγωγής (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Η πιο πρόσφατη αναδιαμόρφωση των κριτηρίων έλαβε χώρα το 2006 από την Androgen Excess Society (Adashi, et al., 2023).

Η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει να ασχολείται ενεργά με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών για την αποσαφήνιση πολλών αναπάντητων ερωτημάτων όπως είναι οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση του, οι γενετικές συνιστώσες και η κληρονομικότητα του, η ανάπτυξη φαρμακευτικών ουσιών με στόχο τον περιορισμό των βιοχημικών διαταραχών και επιπλοκών του όπως, επίσης, την ενίσχυση της γονιμότητας των γυναικών με ΣΠΩ.

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια από τις πιο κοινές ενδοκρινολογικές διαταραχές γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 2022). Η συμπτωματολογία και η κλινική του εικόνα ποικίλει. Συνήθως εντοπίζονται διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο (ολιγο – ωοθυλακιόρρηξια ή ανωοθυλακιόρρηξια), υπερτρίχωση, αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες ενδοκρινολογικές και βιοχημικές διαταραχές σε πολλαπλά συστήματα. Ο επιπολασμός του ΣΠΩ υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 8% έως 13% ανάλογα τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται (WHO, 2023). Η ακριβής συχνότητα του ΣΠΩ δεν είναι σαφώς καθορισμένη λόγω της ετερογένειας της νόσου, της πολυσυστηματικής εκδήλωσης του και την έλλειψη καθολικών κριτηρίων για τη διάγνωση του (Wolf, et al., 2018; Rodgers, et al., 2019).

Αναλυτικότερα, μελέτες που βασίστηκαν στα κριτήρια του NIH (παρουσία ολιγομηνόρροιας ή αμηνόρροιας σε συνδυασμό με υπερανδρογονισμό) παρουσιάζουν επιπολασμό της τάξης του 6 – 8.7% μεταξύ των γυναικών σε Αμερική και Ευρώπη, ενώ, ο επιπολασμός αυτός αυξάνεται κατά 2.9% περίπου με βάση τα κριτήρια του Rotterdam (Lizneva, et al., 2016). Συνολικά, υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός με τα κριτήρια του NIH είναι  $8.7 \pm 2\%$  ενώ κατά αντιστοιχία με τα κριτήρια του Rotterdam και του AES είναι  $10.2 \pm 2.2\%$  (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2023). Σε τοπικό επίπεδο, σε μελέτη του 2014 φαίνεται ότι η συχνότητα του ΣΠΩ στην Ελλάδα είναι της τάξης του 6.7% στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δηλαδή ανάλογη των παγκόσμιων δεδομένων (Christakou & Diamanti-Kandarakis, 2014).

Έρευνα του 2015 αποδεικνύει ότι το ΣΠΩ αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης υπερανδρογοναιμίας και ολιγο – ωοθυλακιόρρηξιας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και συχνά συνδέεται με κλινικές και μεταβολικές διαταραχές στο 5 – 13% των περιπτώσεων (Melo, et al., 2015). Σε μελέτη ανασκόπησης που ακολούθησε του 2017, οι ερευνητές αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του ΣΠΩ κυμαίνεται από 5% έως 6.8% (Mohammad & Seghinsara, 2017). Σε άλλη μελέτη του 2018, η οποία περιλάμβανε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες γυναικών, φαίνεται να υπάρχει ευρεία διακύμανση στον επιπολασμό του συνδρόμου. Πιο συγκεκριμένα, προέκυψε ότι η συχνότητα του ΣΠΩ είναι 6,6% στα νοτιοανατολικά των Ηνωμένων Πολιτειών, 6,8% στην Ελλάδα, 6,5% στην Ισπανία, 13% στο Μεξικό και 52% στη μεγάλη Βρετανία σε γυναίκες με καταγωγή από τη Νότια Ασία (Wolf, et al., 2018).

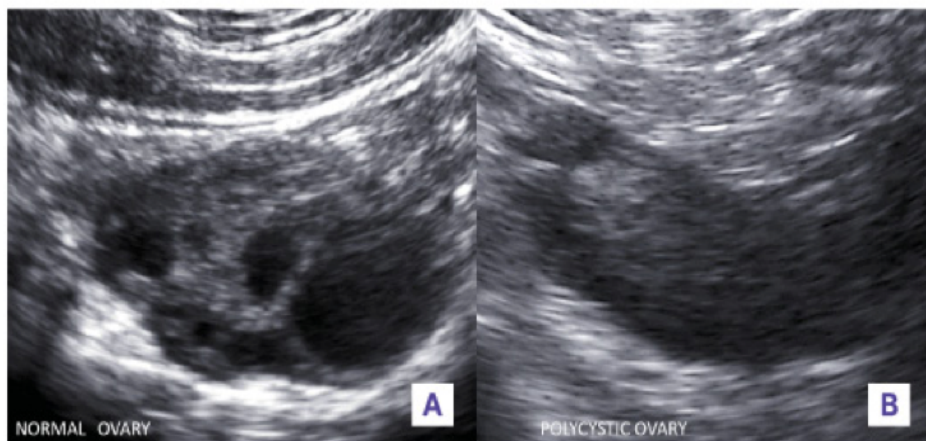
Σε μελέτη του 2020 που διεξήχθη στην Κίνα, σε δείγμα 154.599 γυναίκες, εκ των οποίων οι 12.845 ανέπτυξαν ΣΠΩ, το 3.35% κατοικούσε δυτικά, το 7.82% ανατολικά, το 14.24% κεντρικά και το 8.68% βορειοανατολικά της χώρας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ακόμη και μέσα στην ίδια χώρα, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΠΩ μεταβάλλεται με βάση τον τόπο κατοικίας των γυναικών και παρά το γεγονός ότι ο συνολικός επιπολασμός της νόσου συμφωνεί με τα παγκόσμια δεδομένα διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, αποδεικνύοντας την πολυπλοκότητα της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου (Wu, et al., 2021). Επομένως, εκτός των περιορισμών που προκύπτουν από τα διάφορα κριτήρια, ο επιπολασμός μεταβάλλεται λόγω των

εθνικών και φυλετικών διαφορών που χαρακτηρίζουν τον, υπό μελέτη, γυναικείο πληθυσμό ενώ και η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ποικίλει.

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτή η αυξημένη συχνότητα συσχετίζεται άμεσα με την ηλικία των γυναικών. Οι πιο τολμηροί υποστηρίζουν ότι το ΣΠΩ αποτελεί χαρακτηριστικό των νεαρών γυναικών καθώς έχει παρατηρηθεί έξαρση στην εφηβική ηλικία ενώ παράλληλα η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας (Zhuang, et al., 2014; Lauritsen, et al., 2014). Η διάγνωση σε νεαρές ηλικίες αποτελεί μια πρόκληση για τους ειδικούς καθώς τη δεδομένη περίοδο λαμβάνουν χώρα ορμονικές και βιοχημικές αλλαγές. Η πολυπλοκότητα της κλινικής εικόνας, η ποικιλία των συμπτωμάτων και τα πολλαπλά κριτήρια διάγνωσης οδηγούν στην αναποτελεσματική διάγνωση του ΣΠΩ που αγγίζει έως και το 75% των περιπτώσεων. (Nicolaidis, et al., 2020; WHO, 2023)



Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι μια ενδοκρινολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία λόγω ανωοθυλακιορρηξίας, βιοχημική ή/και κλινική υπερανδρογοναιμία και πολυκυστική εικόνα ωοθηκών (WHO, 2023). Η μορφολογική εικόνα της ωοθήκης είναι χαρακτηριστική: η ωοθήκη είναι διογκωμένη με πολλαπλές κύστεις. Οι κύστεις είναι ωοθυλάκια που περιέχουν ωάρια τα οποία δεν ωριμάζουν για να ολοκληρωθεί η διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας (Rodgers , et al., 2019).



**Εικόνα 1.**

A) Φυσιολογική ωοθήκη B) Πολυκυστική Ωοθήκη (απεικόνιση με B mode σε διακοπικό u/s) (Amreen, 2022).

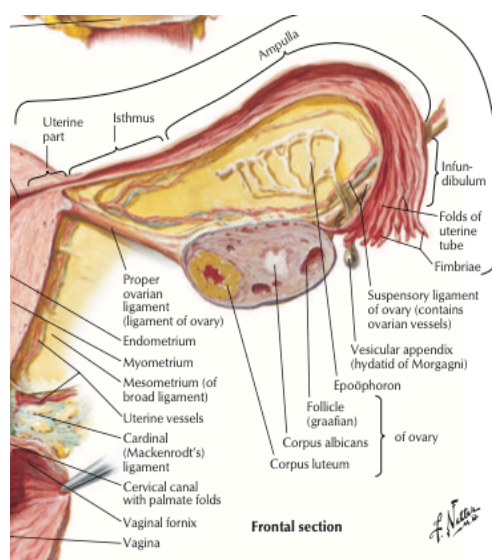
Αξίζει να σημειωθεί ότι, το ΣΠΩ πρέπει να διαφοροποιείται από τις πολυκυστικές ωοθήκες. Στη δεύτερη περίπτωση, η αιτιοπαθογένεια, τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά.

Η θεσμοθέτηση κριτηρίων για τη διάγνωση του ΣΠΩ αποτέλεσε επιτακτική ανάγκη. Ακόμη και σήμερα το αντικείμενο αυτό αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ των ειδικών. Πολλαπλές προσπάθειες έγιναν για την καθιέρωση διαγνωστικών κριτηρίων: η πρώτη το 1990 από τη σύνοδο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών (National Institutes of Health – NIH). Έπειτα, το 2003 με το εργαστήριο του Rotterdam υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embriology – ESHRE) και της Αμερικανικής Εταιρίας Ιατρικής Αναπαραγωγής (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) αναθεώρησαν τα μέχρι πρότινος θεσμοθετημένα κριτήρια του NIH και τέλος, η πιο πρόσφατη αναθεώρηση έγινε το 2006 από την Androgen Excess Society (Zawadski & Dunaif, 1992; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; Azziz, et al., 2006). Τα κριτήρια θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω.

Παρόλο τις εκτενείς καταγραφές κριτηρίων, υπάρχει ισχυρή αντιπαράθεση σχετικά με τον τρόπο διάγνωσης και την καταγραφή περιστατικών. Η ανάγκη για τη διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών είναι αναγκαία και ως εκ τούτου η περαιτέρω μελέτη του συνδρόμου αποτελεί φλέγον ζήτημα.

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος αποτελεί μια διαδικασία διεγερτικών και ανασταλτικών παραγόντων που διασφαλίζουν τη γυναικεία γονιμότητα. Το χαρακτηριστικό του συστήματος είναι η μηνιαία περιοδικότητα, κατά την οποία, ένα ώριμο ωάριο παράγεται από τις ωοθήκες. Παράλληλα, το ενδομήτριο προετοιμάζεται για την εμφύτευση της βλαστοκύστης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση του ωαρίου. Σε αντίθετη περίπτωση, το ενδομήτριο αποδομείται (έναρξη μητρορραγίας) και ο κύκλος ξεκινά από την αρχή προς την παραγωγή ενός νέου ώριμου ωαρίου (γραφιαναό). (Λουτράδης Δ, 2017)

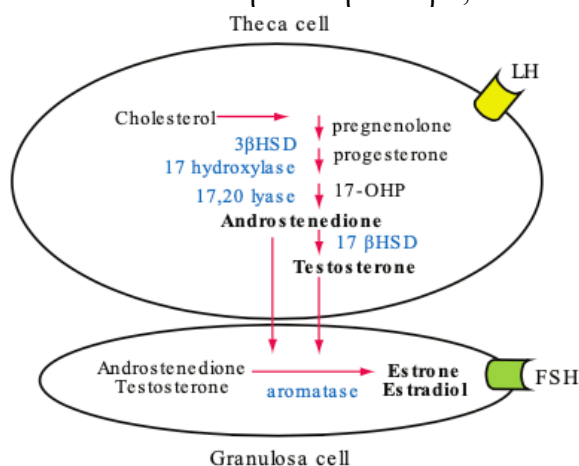
Οι ωοθήκες είναι ενδοκρινείς αδένες οι οποίοι εκκρίνουν ορμόνες και είναι υπεύθυνοι για την ωρίμανση του ωαρίου. Αποτελούνται από το φλοιό (εξωτερικό τμήμα) μέσα στον οποίο εντοπίζονται τα ωοθυλάκια και τα υπολείμματα των ραγέντων ωοθυλακίων. Ο μυελός είναι ο χώρος από όπου τα αγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα εισέρχονται στην ωοθήκη. Οι ωοθήκες, επιπλέον, περιέχουν τα θυλακικά κύτταρα που απαρτίζονται από τα κοκκιώδη και τα κύτταρα θήκης (Barrett, et al., 2014; Λουτράδης Δ, 2017).



**Εικόνα II.**  
Σχηματική απεικόνιση Ωοθήκης και Σάλπιγγας (Netter, 2018)

Τα κύτταρα θήκης είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση ορμονών. Συγκεκριμένα συνθέτουν προγεστερόνη και ανδρογόνα. Η ανδροστενδιόνη, ένα ισχυρό ανδρογόνο, μετατρέπεται σε οιστρογόνα στα κοκκιώδη κύτταρα (Barrett, et al., 2014).

Από την άλλη πλευρά, τα κοκκιώδη κύτταρα έχουν υποστηρικτικό ρόλο.



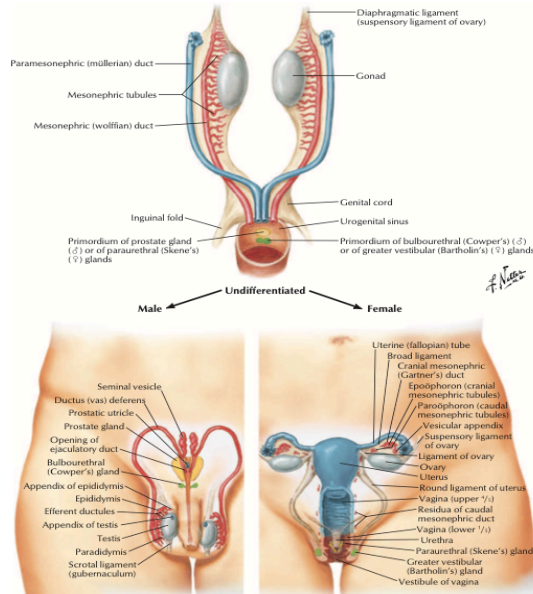
**Εικόνα III.**

Τα κύτταρα της θήκης χρησιμοποιούν τη χοληστερόλη για να παράγουν προγεστερόνη και ανδρογόνα (ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη). Η ανδροστενδιόνη και η τεστοστερόνη μεταφέρονται στα κοκκιώδη κύτταρα για να παραχθούν τα οιστρογόνα. Η παραγωγή των ορμονών γίνεται υπό την επίδραση της LH και FSH αντίστοιχα. (Jameson, 2017)

Παρέχουν θρεπτικά συστατικά στο ωοκύτταρο για την ωρίμανση του όπως πρωτεΐνες, αμινοξέα, γλυκόζη, τα οποία μεταφέρονται μέσω χασματοσυνδέσμων προς το ωοκύτταρο. Επιπρόσθετα, εκκρίνουν ουσίες του περιβλήματος του ωοκυττάρου (διαφανής ζώνη), το υγρό του άντρου, ορμόνες όπως η ινχιμπίνη και τα οιστρογόνα. Το ισχυρό οιστρογόνο 17β – οιστραδιόλη παράγεται από κοινού στα κοκκιώδη κύτταρα και στα κύτταρα της θήκης (Hall, 2017).

## Ωοθυλάκια

Τα ωοθυλάκια ωριμάζουν στην ωοθήκη, ένα κάθε φορά, με το πέρας ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου. Τα ωοθυλάκια προκύπτουν από τη διεργασία της



**Εικόνα IV.**

Διαφοροποίηση των αρχέγονων γενετικών ακρολοφιών. Στον άνδρα αναπτύσσονται οι μεσонеφρικοί πόροι ή πόροι του Wolf και υποστρέφουν οι παραμεσонеφρικοί πόροι.

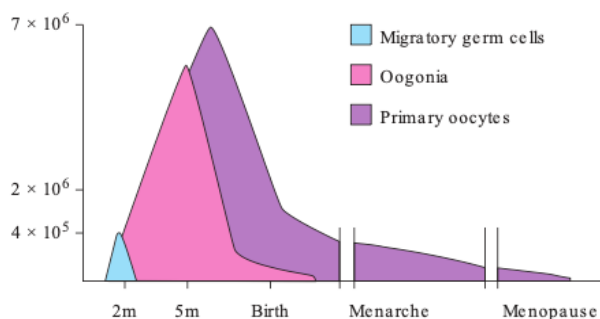
Στη γυναίκα εκφυλίζονται οι πόροι του Wolf και αναπτύσσονται οι παραμεσонеφρικοί πόροι ή πόροι του Müller οι οποίοι θα σχηματίσουν τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τη μήτρα, τον τράχηλο και το άνω τμήμα του κολού. (Netter, 2018)

ωογένεσης η οποία με τη σειρά της έχει προκύψει από τη διαδικασία της μείωσης. Στις γυναίκες η μείωση πραγματοποιείται μια φορά κατά την εμβρυική ηλικία (Λουτράδης Δ, 2017).

Κατά την 7<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, το έμβryo φέρει ταυτόχρονα τους γεννητικούς πόρους του άρρενος (πόροι του Wolf ή μεσонеφρικοί) και του θήλεος (πόροι του Müller ή παραμεσонеφρικοί). Σε ένα φυσιολογικό θηλυκό έμβryo, οι πόροι του Wolf υποστρέφουν και οι πόροι του Müller εξελίσσονται σε ωαγωγούς, μήτρα και ωοθήκες. Η κάθε ωοθήκη περιέχει αρχέγονα γαμετικά κύτταρα τα οποία διαιρούνται. Με το πέρας των πρώτων 20 μιτωτικών διαιρέσεων περίπου προκύπτουν τα ωογόνια (κύτταρα του ωοθηκικού φλοιού). Το ωογόνιο αποτελεί το βασικό κύτταρο του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου (Nussbaum, et al., 2011).

Κατά την 11- 12<sup>η</sup> εβδομάδα, τα ωογόνια διαφοροποιούνται και

σχηματίζονται πρωτογενή ωοθυλάκια από τα οποία θα προκύψουν τα πρωτογενή ωοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου τα ωογόνια εξελίσσονται σε πρωτογενή, δευτερογενή και προ – άντρου ωοκύτταρα μέσω ενδογενών ωοθηκικών παραγόντων δίχως την επίδραση ορμονών. Έπειτα, τα περισσότερα πρωτογενή ωοκύτταρα εισέρχονται στην πρόφαση της μείωσης I. (Nussbaum, et al., 2011).



**Εικόνα V.**

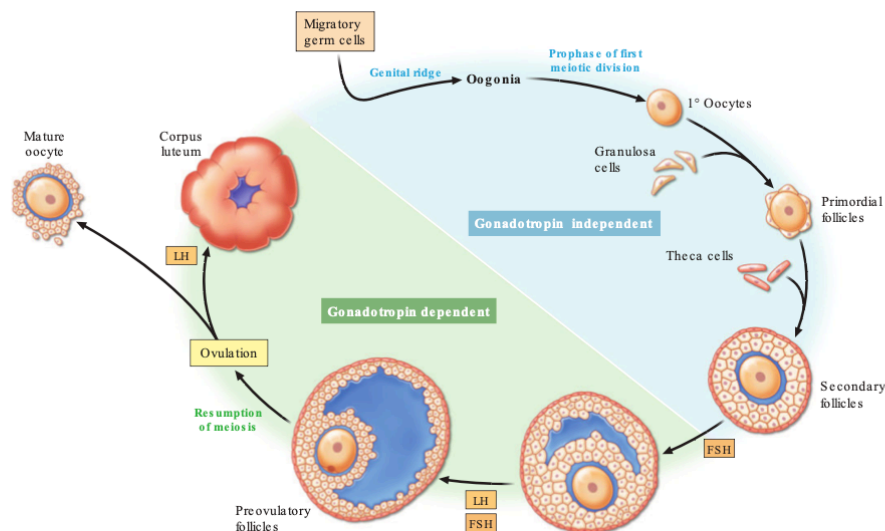
Το πλήθος των αρχέγονων κυττάρων, τα ωογόνια και τα πρωτογενή ωοκύτταρα σε συνάρτηση με την ηλικία της γυναίκας. (Jameson, 2017)

Κατά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, τα πρωτογενή ωοκύτταρα ανέρχονται περίπου στα 6 με 7 εκατομμύρια. Τότε ξεκινά η διαδικασία της απόπτωσης, με αποτέλεσμα το πλήθος των πρωτογενών ωοκυττάρων να μειώνεται δραματικά. Μέχρι τη γέννηση, μειώνονται φτάνοντας περίπου τα 1 – 2 εκατομμύρια, ενώ, έως την έναρξη της εφηβείας ανέρχονται σε 400.000 εντός της ωοθήκης. Εξ' αυτών περίπου 400 –

500 ωοθυλάκια ωριμάζουν και προχωρούν στην ωοθυλακιωρρηξία (Nussbaum, et al., 2011). Στη γέννηση, σχεδόν όλα τα πρωτογενή ωοκύτταρα έχουν ολοκληρώσει την πρόφαση I της μειωτικής διαίρεσης και παραμένουν σε αυτήν την φάση μέχρι την ωορρηξία.

Κατά την εφηβεία, τα ωοθυλάκια αυξάνονται σε μέγεθος και ωριμάζουν για να ολοκληρώσουν την ωορρηξία. Ακριβώς πριν την ωορρηξία, το πρωτογενές ωοκύτταρο ολοκληρώνει τη μείωση I, ώστε να προκύψει το δευτερογενές ωοκύτταρο. Αμέσως μετά ξεκινά η μείωση II, η οποία σταματά στο στάδιο της μετάφασης II λόγω της ωοθυλακιωρρηξίας. Η μείωση II θα ολοκληρωθεί μόνο αν συμβεί η γονιμοποίηση. (Nussbaum, et al., 2011) Σε αυτό το στάδιο, τα ωοθυλάκια γίνονται ευαίσθητα στην FSH, περνούν στη φάση της ωρίμανσης (άντρου), χωρίς ακόμα να επηρεάζονται από τις κυκλικές μεταβολές της. (Λουτράδης Δ, 2017)

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοθυλακίων είναι μια δυναμική διαδικασία και επηρεάζεται από την κυκλική δράση των γοναδοτροπινών (ωχρινοτρόπος ορμόνη, Luteinizing Hormone – LH και ωοθυλακιότροπος ορμόνη, Follicle – Stimulating Hormone – FSH). Κάθε μήνα, ένα μικρό πλήθος ωοθυλακίων αναπτύσσεται μέσω της δράσης της FSH, έως ότου επικρατήσει το κυρίαρχο την 5<sup>η</sup> ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ωθείται στην ωοθυλακιωρρηξία ενώ τα υπόλοιπα αποπίπτουν. Από αυτό θα προκύψει το γραφιανό ωοθυλάκιο. Η LH είναι υπεύθυνη για την επαγωγή της ωοθυλακιωρρηξίας και να διατηρεί το ωχρό σωματίο. (Λουτράδης Δ, 2017)



**Εικόνα VIII.**

Η σχηματική απεικόνιση των σταδίων ανάπτυξης και ωρίμανσης του ωογονίου μέχρι την ωοθυλακιωρρηξία. (Jameson, 2017)

## Ωοθηκικός Κύκλος

Ως ωοθηκικός κύκλος καλείται η ωρίμανση του ωοθυλακίου, η ωορρηξία και ο επακόλουθος σχηματισμός του ωχρού σωματίου. Αυτή η δραστηριότητα ρυθμίζεται από τις γοναδοτροπίνες LH και FSH. Ο ωοθηκικός κύκλος χωρίζεται σε 3 φάσεις: την ωοθυλακική φάση, την ωοθυλακιορρηξία και την ωχρινική φάση. Η ωοθυλακιορρηξία παρεμβάλλεται μεταξύ των της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης (14<sup>η</sup> μέρα) (Hall, 2017).

Κατά την ωοθυλακική φάση «επιλέγεται» το επικρατές ωοθυλάκιο από το οποίο θα προκύψει το ωάριο για γονιμοποίηση. Η ωοθυλακική φάση, ανάλογα με τα φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα, διακρίνεται σε 3 επιμέρους φάσεις: την Πρώιμη Ωοθυλακική, την Ενδιάμεση Ωοθυλακική και την Όψιμη Ωοθυλακική φάση (Barrett, et al., 2014).

Στην Πρώιμη Ωοθυλακική φάση τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα. Η FSH παρουσιάζει μια μικρή αύξηση ( 3<sup>η</sup> μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου) για να ξεκινήσει η στρατολόγηση των ωοθυλακίων. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια εκκρίνουν ινχιμπίνη Β (αναστέλλει την περαιτέρω έκκριση FSH) και ακτιβίνη. Η ακτιβίνη ρυθμίζει την παραγωγή υποδοχέων FSH, LH και την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Τέλος, παρατηρείται αύξηση των αιχμών LH. (Barrett, et al., 2014; Λουτράδης Δ, 2017)

Κατά την Ενδιάμεση Ωοθυλακική φάση, η FSH προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων έως το στάδιο του άντρου. Σε αυτό το στάδιο, τα ωοθυλάκια αποτελούνται από υπερτροφικά κοκκιώδη κύτταρα και υπό την επίδραση της ινχιμπίνης Β και της αρωματάσης παράγουν οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την έκκριση FSH μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Η FSH, με τη σειρά της, αναστέλλει την περαιτέρω ανάπτυξη των ωοθυλακίων εκτός του κυρίαρχου ωοθυλακίου. (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017)

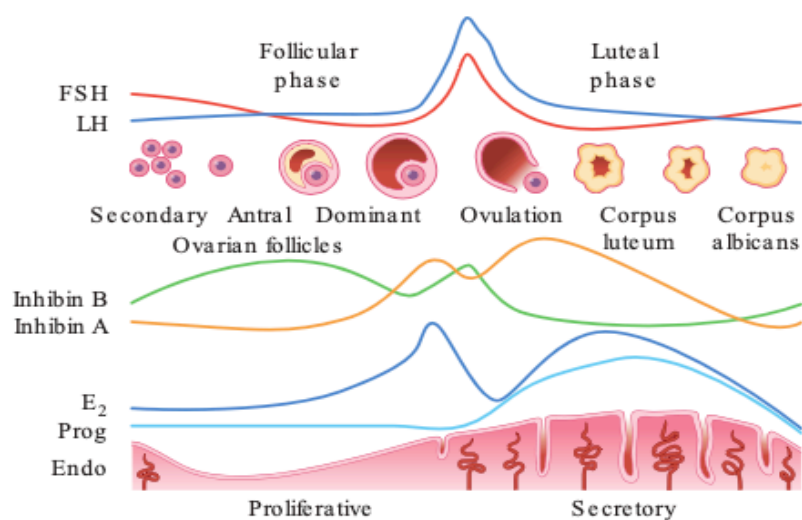
Στην Όψιμη Ωοθυλακική φάση το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φέρει τους περισσότερους υποδοχείς FSH και συνεχίζει να παράγει οιστρογόνα σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ωοθυλάκια. Η δράση της FSH οδηγεί στην αύξηση των υποδοχέων LH και την έκκριση ενδογενών αυξητικών παραγόντων. (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017)

Η Ωχρινική φάση επέρχεται μετά την ωοθυλακιορρηξία. Χαρακτηρίζεται από την παραγωγή και τη διατήρηση του ωχρού σωματίου και την έκκριση προγεστερόνης. Η φάση διακρίνεται σε 2 επιμέρους στάδια: την ενδιάμεση και την τελική ωχρινική φάση. (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017; Λουτράδης Δ, 2017).

Κατά την Ενδιάμεση Ωχρινική φάση, το ραγέν ωοθυλάκιο έχει εκφυλιστεί και έχει μετατραπεί σε ωχρό σωματίο. Στο ωχρό σωματίο ξεκινά η στεροειδογένεση με την παραγωγή κυρίως προγεστερόνης και ινχιμπίνης Α, αντί της ινχιμπίνης Β. Η προγεστερόνη είναι υπεύθυνη για την αναστολή της έκκρισης LH (Hall, 2017).

Στην τελική ωχρινική φάση, η πτώση της LH οδηγεί σε μείωση των επιπέδων προγεστερόνης και οιστρογόνων από το ωχρό σωματίο εφόσον δεν έχει συμβεί η γονιμοποίηση του ωαρίου. Στη συνέχεια, η πτώση της προγεστερόνης οδηγεί σε απόπτωση του ενδομήτριου και ακολούθως στην έμμηνο ρύση. Παράλληλα, η πτώση

των οιστρογόνων προκαλεί νέα αύξηση της FSH και επομένως την έναρξη ενός νέου εμμηνορρυσιακού κύκλου (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017; Λουτράδης Δ, 2017).



**Εικόνα IX.**

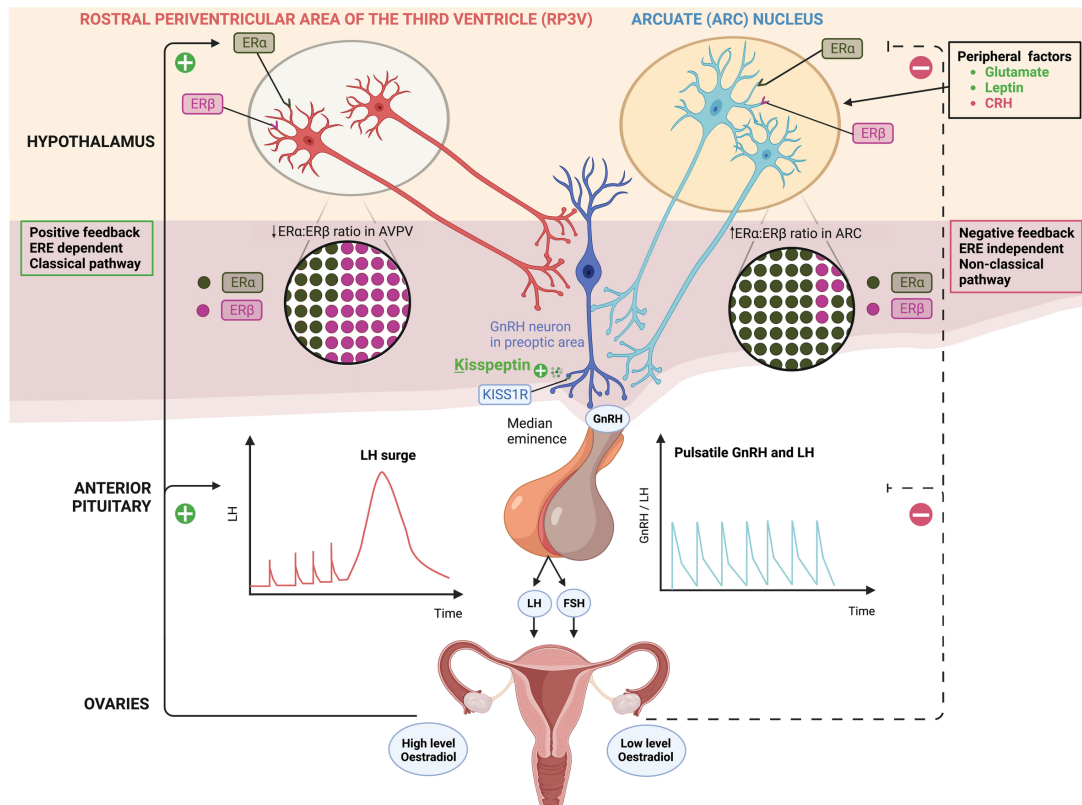
Συσχέτιση επιπέδων γοναδοτροπινών, ωρίμανσης ωοθυλακίου, εκκρινόμενων ορμονών από τις ωοθήκες και αλλαγών του ενδομήτριου κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο.

E<sub>2</sub>: εστραδιόλη, Endo: Ενδομήτριο, Prog: Προγεστερόνη (Jameson, 2017)

### Κεντρική ρύθμιση ΕΚ

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος ρυθμίζεται από τον άξονα Υποθάλαμος – Υπόφυση – Γονάδες. Αναλυτικότερα, στον Υποθάλαμο εδράζονται δύο ομάδες νευρικών κυττάρων που καλούνται Kiss1. Οι νευρώνες Kiss1 είναι υπεύθυνοι για τη διέγερση των κυττάρων που εκκρίνουν GnRH. Παράλληλα, παράγουν ορμόνες, τις kiss – πεπτίνες, οι οποίες κωδικοποιούνται από το γονίδιο KISS1 (Λουτράδης Δ, 2017) . Η μια ομάδα των νευρικών κυττάρων Kiss1 εδράζεται στον τοξοειδή πυρήνα του εγκεφάλου (ARC) και ρυθμίζεται από μέτρια επίπεδα οιστρογόνων μέσω αρνητικής ανάδρασης. Η δεύτερη ομάδα εδράζεται στον πρόσθιο κοιλιακό περικοιλιακό πυρήνα (AVPV) και ρυθμίζεται από υψηλή συγκέντρωση οιστρογόνων μέσω θετικής ανάδρασης. (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017; Navarro, 2020).

Ένα μέρος του πληθυσμού Kiss1 που εντοπίζεται στον τοξοειδή πυρήνα, καλούνται KNDy νευρώνες, κωδικοποιούν νευροδιαβιβαστές οι οποίοι ελέγχουν την έκκριση GnRH και των γοναδοτροπινών. Οι νευροδιαβιβαστές περιλαμβάνουν τη νευροκίνη (NKB) και τη δυνορφίνη, οι οποίες ρυθμίζουν την παλμική έκκριση της GnRH. Η παραγωγή της NKB και της δυνορφίνης ρυθμίζεται μέσω παλίνδρομης ρύθμισης των KNDy νευρώνων από τη συγκέντρωση των στεροειδών ορμονών (Barrett, et al., 2014; Λουτράδης Δ, 2017; Navarro, 2020).



**Εικόνα X.**

Άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Ωοθήκες.

Οι διαφορετικοί πληθυσμοί των νευρώνων Kiss1 ρυθμίζονται με διαφορετική παλίνδρομη ρύθμιση βάσει της συγκέντρωσης οιστρογόνων (Stevenson, et al., 2022)

Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτιδίο το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο GnRH1 και εδράζεται στο χρωμόσωμα 8. Δρα ως νευροορμόνη η οποία μεταφέρεται μέσω του πυλαιίου δικτύου στον πρόσθιο λοβό της Υπόφυσης και στα γοναδοτρόπα κύτταρα. Οι δυο γοναδοτροπίνες LH και FSH είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες φέρουν δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες (α και β υπομονάδα). Η α αλυσίδα είναι κοινή ενώ η β μεταβάλλεται εκτενώς. Τα γονίδια που κωδικοποιούν για τις υπομονάδες εδράζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα (χρωμόσωμα 7 και 19 αντίστοιχα). (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017)

Η συγκέντρωση GnRH μεταβάλλεται με βάση τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η έκκριση της γίνεται κατά ώσεις καθώς έχει μικρό χρόνο ημιζωής (2 – 4 λεπτά) (Barrett, et al., 2014). Κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση παρατηρούνται συχνές, χαμηλού εύρους αιχμές GnRH, ενώ στην όψιμη ωοθυλακική φάση οι αιχμές αυξάνονται. Στην ωχρινική φάση υπάρχει σταδιακή μείωση του εύρους και της συχνότητας των αιχμών της. Η έκκριση της GnRH επηρεάζεται από τις ωοθηκικές ορμόνες. Στην ωοθυλακική φάση, η οιστραδιόλη δρα ανασταλτικά στην έκκριση της (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση) ενώ κατά τη φάση της ωοθυλακιορρηξίας (12<sup>η</sup> – 14<sup>η</sup> ημέρα) δρα διεγερτικά μέσω θετικής παλίνδρομης ρύθμισης στον Υποθάλαμο. Στην ωχρινική φάση, η προγεστερόνη δρα εξίσου ανασταλτικά στην έκκριση της GnRH (Barrett, et al., 2014; Λουτράδης Δ, 2017).

Η GnRH έχει διαφορετική επίδραση στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Η ωχρινοτρόπος ορμόνη – LH είναι πιο ευαίσθητη στις μεταβολές συγκέντρωσης της GnRH σε σχέση με την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη – FSH. Από την άλλη πλευρά, οι χαμηλές συχνότητες αιχμής GnRH ευνοούν τη σύνθεση της FSH ενώ η αυξημένη συχνότητα έκκρισης ευνοεί τη σύνθεση της LH (Barrett, et al., 2014) (Hall, 2017). Παρατηρείται, ωστόσο, ότι το εύρος των αιχμών LH είναι αντιστρόφως ανάλογο της συχνότητας αιχμών της GnRH. Συνολικά, η έκκριση της LH ρυθμίζεται αποκλειστικά από τις αιχμές GnRH αφού είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μικρές αλλαγές συγκέντρωσης της, ενώ η FSH δεν είναι τόσο ευαίσθητη στις αιχμές GnRH και ρυθμίζεται από πολλαπλούς παράγοντες. (Barrett, et al., 2014; Hall, 2017; Λουτράδης Δ, 2017)

Οι δύο γοναδοτροπίνες ρυθμίζονται παλίνδρομα από τις ωοθηκικές ορμόνες και τους διάφορους αυτοκρινείς ή παρακρινείς παραγόντες (Barrett, et al., 2014; Λουτράδης Δ, 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι ακτιβίνες διεγείρουν τη σύνθεση και την έκκριση της FSH. Παράγονται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης και δρουν με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο (Navarro, 2020). Από την άλλη πλευρά, οι ινχιπίνες δρουν ως εκλεκτικοί ανταγωνιστές στη δράση των ακτιβίνων στην FSH. Οι ινχιπίνες παράγονται από την υπόφυση και την ωοθήκη, δρώντας με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, τα αρχέγονα ωοθυλάκια εκκρίνουν ινχιπίνη Β στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, η οποία δρα ανασταλτικά στην έκκριση FSH (Stevenson, et al., 2022). Τέλος, η φολλιστατινή (πρωτεΐνη που παράγεται στην υπόφυση) διαδραματίζει καίριο ρόλο στην κατά ώσεις έκκριση της FSH. Η φολλιστατινή συνδέεται με τους υποδοχείς της ακτιβίνης περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την έκκριση της FSH (Navarro, 2020; Stevenson, et al., 2022).

### *Anti – Müllerian Hormone (AMH)*

Η Αντιμυλλέριος Ορμόνη (Anti – Müllerian Hormone – AMH) είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη, μέλος της οικογένειας αυξητικών παραγόντων TGFβ (Lebkowska & Kowalska, 2017). Κατά την εμβρυογένεση, η απουσία της AMH οδηγεί στην υποστροφή των μεσονεφρικών πόρων και προάγει τη διαφοροποίηση των παραμεσονεφρικών πόρων προς το σχηματισμό των ωαγωγών, της μήτρας και της ανώτερης μοίρας του κολεού (Barrett, et al., 2014). Η παραγωγή AMH ξεκινά κατά τη 36<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης μέχρι την εμμηνόπαυση (Λουτράδης Δ, 2017).

Κατά την Ωοθυλακική φάση, το ωοθυλάκιο αναπτύσσεται μέσω της επίδρασης της FSH. Η AMH συμβάλλει αυξάνοντας την ευαισθησία των ωοθυλακίων σε αυτήν, δηλαδή, μέσω αύξησης των υποδοχέων FSH. Το ωοθυλάκιο που φέρει τους περισσότερους υποδοχείς οδηγείται στην ωρίμανση και μετατρέπεται στο γρααφιανό (επικρατές ωοθυλάκιο). (Λουτράδης Δ, 2017)



Η εκδήλωση του συνδρόμου είναι πολυσυστηματική και ποικίλει φαινοτυπικά μεταξύ των νοσούντων γυναικών. Η συχνότητα των φαινοτύπων μεταβάλλεται με βάση την εθνικότητα, την ηλικία και τα χαρακτηριστικά της κάθε πάσχουσας. Αυτή η ποικιλομορφία έχει στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών σε γονιδιακό επίπεδο ώστε να εντοπιστούν οι αλλαγές του γονιδιώματος που αφορούν μεταβολικές οδούς, ένζυμα που εμπλέκονται στην παθολογική συγκέντρωση ανδρογόνων και γοναδοτροπινών στο πλάσμα, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερινσουλιναιμία και την παχυσαρκία (Khan, et al., 2019). Πολλές μελέτες έχουν λάβει χώρα ανάμεσα σε μέλη οικογενειών (συμπεριλαμβανομένου και μελέτες διδύμων) όσο και σε τυχαίο δείγμα γυναικών με ΣΠΩ (Rosenfield, 2020). Παρόλα αυτά, δεν έχει εντοπιστεί κάποιο γονίδιο το οποίο να συνδέεται άμεσα με το σύνδρομο κυρίως λόγω έλλειψης σαφούς ορισμού του (Saddick, 2020).

Σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον εντοπισμό πολυμορφισμών που συσχετίζονται με το σύνδρομο (genome – wide association studies, GWAS). Πλέον, είναι γνωστοί βιοδείκτες και πολυμορφισμοί της αλληλουχίας του γονιδιώματος τύπου SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms - μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί αντικατάσταση μιας βάσης στο γονιδίωμα), VNTRs (Variable Number Tandem Repeats – εκατοντάδες επαναλήψεις μιας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας μήκους 10 – 100 επαναλήψεων) και STRPs (Short Tandem Repeat Polymorphisms – διαδοχικά αντίγραφα ολιγονουκλεοτιδίων) (Hiam, et al., 2019).

Εξίσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η επίδραση του περιβάλλοντος έχει αντίκτυπο στην έκφραση των γονιδίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και κατά το διάστημα της εμβρυικής ηλικίας, μπορεί να επηρεαστεί η έκφραση των γονιδίων χωρίς να υπάρχει κάποια γονιδιακή μετάλλαξη (επιγενετικές τροποποιήσεις) (Diamanti-Kandarakis, et al., 2006; Rosenfield, 2020).

### *Στεροειδογένεση*

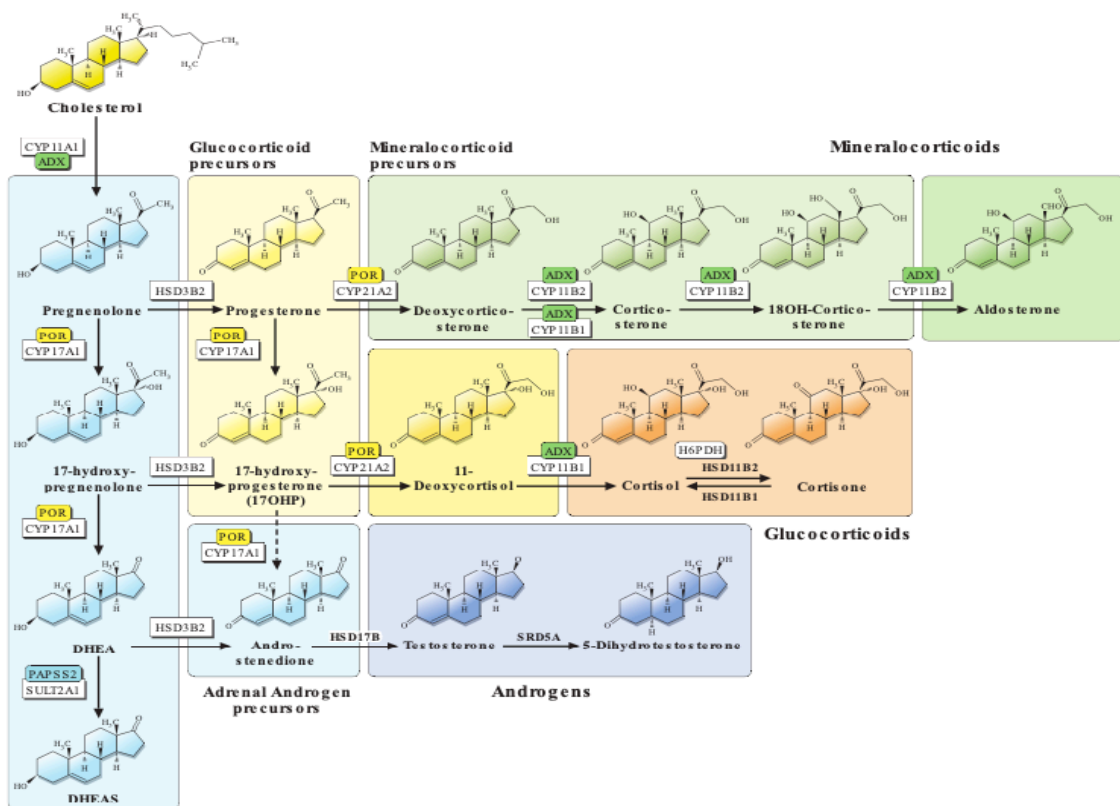
Η πιο κοινή διαταραχή του συνδρόμου είναι η υπερανδρογοναιμία. Η στεροειδογένεση λαμβάνει χώρα κατά βάση στα επινεφρίδια πέρα από τις ωοθήκες και τον λιπώδη ιστό. Η πρόδρομη ένωση για την παραγωγή των ορμονών είναι η χοληστερόλη η οποία προσλαμβάνεται από το πλάσμα μέσω ειδικού υποδοχέα που εντοπίζεται στα κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων. Έπειτα, μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα με τη διαδικασία της ενδοκυττάρωσης, εστεροποιείται και υπό βασικές συνθήκες περιβάλλοντος ξεκινά η παραγωγή των λιποδιαλυτών ορμονών (Barrett, et al., 2014).

Όλες οι επινεφριδιακές ορμόνες έχουν τυπική δομή δακτυλίου και διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

- I. Γλυκοκορτικοειδή (όπως η κορτιζόλη)
- II. Αλατοκορτικοειδή (όπως η αλδοστερόνη)

- III. Ανδρογόνα (κυρίως τεστοστερόνη)
- IV. Οιστρογόνα (όπως οιστραδιόλη και η οιστρόνη)
- V. Προγεσταγόνα (κυρίως προγεστερόνη)

Οι μεταβολικές οδοί, που οδηγούν στην μετατροπή της χοληστερόλης στις παραπάνω στεροειδείς ορμόνες, καταλύονται από ένζυμα της οικογένειας του κυττοχρώματος P450. Τα ένζυμα κωδικοποιούνται από μια οικογένεια γονιδίων τα οποία εντοπίζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Οι αντιδράσεις χρειάζονται, επιπλέον, NADH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen – Νικοτιναμιδο Αδενινο Δινουκλεοτίδιο), μοριακό οξυγόνο και αδρενοξίνη (πρωτεΐνη που περιέχει σίδηρο) (Jameson, 2017).



Εικόνα XI.

Μεταβολικές οδοί για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών στα επινεφρίδια (Jameson, 2017).

*Γονίδια που συσχετίζονται με τη στεροειδογένεση*

### CYP11a

Το γονίδιο CYP11A1 κωδικοποιεί για το ένζυμο P450 και εδράζεται στο χρωμόσωμα 15, συγκεκριμένα στον γενετικό τόπο 15q23-24. Η συσχέτιση με το ΣΠΩ φέρεται να είναι με την επαναλαμβανόμενη αλληλουχία (TTTTA) που εντοπίζεται στο 5' UTR του μεταγράφου του γονιδίου (Jameson, 2017). Τα δεδομένα από τις διάφορες μελέτες είναι αντικρουόμενα. Από τη μια πλευρά, αναφέρεται ότι ανάλογα με το

πλήθος των επαναλήψεων του πεντανουκλεοτιδίου υπάρχει θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη του συνδρόμου. Ωστόσο, το δεδομένο αυτό δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες (Saddick, 2020).

Επιπρόσθετα, έχει εντοπισθεί ένας πολυμορφισμός, ο rs4077582, που εδράζεται στο γενετικό τόπο 15q24.1 ο οποίος σε συνδυασμό με κλινικές διαταραχές της συγκέντρωσης LH και ανδρογόνων, έχει στατιστικά σημαντική επίπτωση μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ (Siddiqui, et al., 2022).

### **CYP21**

Στη μεταβολική οδό για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών περιλαμβάνεται η αντίδραση μετατροπής της 17 – υδροξυπρογεστερόνης σε 11 – δεοξυκορτιζόλη, η οποία καταλύεται από το ένζυμο που κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP21. Διαφορετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου οδηγούν σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου και επομένως αναστέλλουν την μεταβολική οδό παραγωγής των ορμονών. Ως εκ τούτου αποτελεί πιθανό γενετικό τόπο που συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου (Ajmal, et al., 2019).

### **CYP17**

Το γονίδιο CYP17 κωδικοποιεί το ένζυμο P450c14a που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της πρεγνενολόνης σε 17 – υδροξυπρογνενολόνη και της προγεστερόνης σε 17 – υδροξυπρογεστερόνη. Αναλυτικότερα, το γονίδιο εδράζεται στο γενετικό τόπο 10q24.3 και συνδέεται με την παραγωγή ανδρογόνων (DHEA) (Saddick, 2020; Siddiqui, et al., 2022). Υπάρχουν μελέτες που επιβεβαιώνουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του ΣΠΩ λόγω παρουσίας πολυμορφισμών στο γονίδιο CYP17. Τα ποσοστά συσχέτισης μεταβάλλονται ανάλογα με την εθνικότητα (Saddick, 2020).

### **CYP19**

Η αρωματάση P450 κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP19 που εντοπίζεται στο γενετικό τόπο 15q21.2 του χρωμοσώματος 15. Η εν λόγω αρωματάση διαδραματίζει βασικό ρόλο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Ο πολυμορφισμός rs2414096 έχει εντοπιστεί εντός ιντρονίου του γονιδίου και φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εικόνας ΣΠΩ (Ajmal, et al., 2019). Επιπλέον, έχουν εντοπισθεί πολυμορφισμοί τύπου SNP τόσο σε εξώνια όσο και σε εσώνια του γονιδίου που επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση των παραλλαγών του γονιδίου CYP19 με την ανάπτυξη ΣΠΩ. (Siddiqui, et al., 2022)

### **StAR γονίδιο**

Το γονίδιο StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) κωδικοποιεί μια ενδοκυτταρική πρωτεΐνη – προσδέτη η οποία συνδέεται με τη χοληστερόλη με σκοπό να τη μεταφέρει στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου για την έναρξη της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών. Το γονίδιο εδράζεται στο γονιδιακό τόπο 8p11.2 (Saddick, 2020). Διάφοροι πολυμορφισμοί έχουν εντοπιστεί μεταξύ του πέμπτου και του εβδόμου εξωνίου του γονιδίου χωρίς να είναι ξεκάθαρη η επίπτωση τους (Zou, et al., 2022). Συνολικά, η πρωτεΐνη StAR ξεκίνα τη διαδικασία της στεροειδογένεσης με την μετακίνηση της χοληστερόλης στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Η οποιαδήποτε διαταραχή της πρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσει στην παθολογική συγκέντρωση των ορμονών.

### **HSD17B5**

Το ένζυμο 17β – υδροξυστεροειδική δεϋδρογονάση τύπου 5 καταλύει την αντίδραση μετατροπής της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη που λαμβάνει χώρα στα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης εντός της ωοθήκης μεταβάλλεται καθώς διαφορετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου (όπως rs12529, rs1937845) μπορούν να αυξάνουν ή να μειώνουν τη δράση του ενζύμου είτε την ποσότητα του με αποτέλεσμα την εμφάνιση της υπερανδρογοναιμίας (Saddick, 2020).

*Γονίδια που συσχετίζονται με τη δράση των Στεροειδών Ορμονών*

### **AR γονίδιο**

Το γονίδιο AR κωδικοποιεί τον υποδοχέα των στεροειδών ορμονών που υπάρχει στην κυτταροπλασματική μεμβράνη κυττάρων σε διάφορους ιστούς. Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα X και οι επαναλήψεις της αλληλουχία CAG του εξωνίου 1 του γονιδίου, φαίνεται να ποικίλουν μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ. Η ύπαρξη ή μη του υποδοχέα έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών στους άνδρες και την αρρενοποίηση των γυναικών (Saddick, 2020). Επιπλέον, έχει συσχετιστεί με αντιστροφή φαινοτύπου καθώς η μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην τεστοστερόνη κατά την εμβρυική περίοδο μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη θηλυκού φαινοτύπου. Η υπερέκφραση του γονιδίου AR εμπλέκεται στην εκδήλωση δασυτριχισμού, τις ανωμαλίες του εμμηνορρυσιακού κύκλου και την ακμή (Ajmal, et al., 2019; Siddiqui, et al., 2022).

### **SHBG γονίδιο**

Όπως προαναφέρθηκε αναλυτικότερα, η SHBG είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με την τεστοστερόνη του ορού του αίματος. Το γονίδιο που την κωδικοποιεί εδράζεται στο γενετικό τόπο 17p13 - p12 του χρωμοσώματος 17 και έχουν προταθεί πολλαπλοί πολυμορφισμοί κατά το μήκος του που εμπλέκονται με την παθοφυσιολογία

του ΣΠΩ (Khan, et al., 2019). Αρχικά, η επέκταση του ολιγονουκλεοτιδίου TAAAA σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της ήβης φαίνεται να συσχετίζεται με τις ορμονικές διακυμάνσεις του ΣΠΩ (Saddick, 2020). Αντίθετα, ο μεταβολισμός της SHBG φαίνεται να επηρεάζεται από την ύπαρξη πολυμορφισμού στο όγδοο εξώνιο του γονιδίου. Ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αλλαγή του αμινοξέος ασπαραγίνης σε ασπαρτικό οξύ με συνοδό αποτέλεσμα την αύξηση της ημιζωής της SHBG (Ajmal, et al., 2019). Επιπρόσθετα, άλλοι πολυμορφισμοί όπως ο E326K οδηγούν σε μείωση της συγκέντρωσης της SHBG στον ορό ενώ οι rs1799941 και rs727428 δεν θεωρείται πλέον να παίζουν ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του ΣΠΩ. (Siddiqui, et al., 2022).

*Γονίδια που συσχετίζεται με τις Γοναδοτροπίνες*

### **Γονίδια LH / υποδοχέα LH**

Οι διαταραχές στην έκκριση της LH είναι από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται πολυμορφισμοί τόσο στο γονίδιο της ωχρινοτρόπου ορμόνης όσο και στον υποδοχέα της (Zou, et al., 2022). Μια σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την β υπομονάδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (Trp8Arg και Ilg15Thr) έχει εντοπιστεί σε γυναίκες με ΣΠΩ. Ωστόσο, στο 15% του υγιούς γυναικείου πληθυσμού η συγκεκριμένη μετάλλαξη αποτελεί φυσιολογική διακύμανση χωρίς να προκαλεί σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου (Khan, et al., 2019).

### **AMH**

Η AMH είναι η ορμόνη που φυσιολογικά συμβάλλει στην ωοθυλακιορρηξία. Το γονίδιο που το κωδικοποιεί εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 και αποτελείται από 5 εξώνια. Έχουν προταθεί διάφοροι πολυμορφισμοί που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΣΠΩ (Khan, et al., 2019; Saddick, 2020; Siddiqui, et al., 2022).

### **Γονίδιο υποδοχέα FSH (FSHR)**

Το γονίδιο του υποδοχέα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης εδράζεται στο χρωμόσωμα 2 και φέρει 14 εξώνια. Ο υποδοχέας είναι μια G πρωτεΐνη απαραίτητη για το σχηματισμό των γονάδων. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου έχουν διαφορετική κατανομή στον παγκόσμιο πληθυσμό με ασαφή επίδραση ή προδιάθεση για την εμφάνιση του συνδρόμου (Ajmal, et al., 2019; Saddick, 2020; Siddiqui, et al., 2022).

### **Γονίδιο Ινσουλίνης**

Το γονίδιο που κωδικοποιεί για την ινσουλίνη εντοπίζεται στο γενετικό τόπο 11p15.5. Πληθώρα ερευνών έχουν λάβει χώρα με στόχο να αποσαφηνιστεί η σχέση μεταξύ της αντίστασης της ινσουλίνης και του αυξημένου βάρους στις γυναίκες με ΣΠΩ. Μια ένδειξη φαίνεται να είναι ο πολυμορφισμός τύπου VNTR που βρίσκεται στον υποκινητή του γονιδίου (Khan, et al., 2019). Δύο αλληλόμορφα (κλάσης I και III) φέρονται συσχετίζονται με την ανάπτυξη υπερινσουλιναίμιας και διαβήτη τύπου II. Πιο συγκεκριμένα, ο γονότυπος που είναι ομόζυγος για το αλληλόμορφο κλάσης III (III/III) συνδέεται με τα προαναφερόμενα χαρακτηριστικά καθώς επίσης και με το αυξημένο βάρος γέννησης και την ανωορρηξία. Το πρότυπο κληρονομησης του πολυμορφισμού είναι συχνότερο από ετερόζυγους πατέρες (Ajmal, et al., 2019). Το γεγονός αυτό ενισχύει ακόμη περισσότερο τη θεώρηση ότι οι παράγοντες (γενετικοί και μη) που δρουν κατά την εμβρυική περίοδο μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΣΠΩ στην ενήλικη ζωή.

Αντίθετα, το αλληλόμορφο κλάσης I βρίσκεται στο 5' άκρο ανοδικά του γονιδίου της ινσουλίνης και δρα στη ρύθμιση της έκφρασης του. Φαίνεται να εμπλέκεται τόσο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου II, όσο και στην υπερινσουλιναίμια των γυναικών με κεντρική παχυσαρκία. Στον γενετικό τόπο παρατηρείται επίσης μια διτροπική κατανομή όπου τα αλληλόμορφα κλάσης I είναι βραχύτερα (μέσος όρος περίπου 40 επαναλήψεων) από τα αλληλόμορφα κλάσης III τα οποία είναι ιδιαίτερα εκτεταμένα (περίπου 160 επαναλήψεις) (Siddiqui, et al., 2022).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κλινική εικόνα της υπερανδρογοναιμίας, της αντίστασης της ινσουλίνης και της χρόνιας ανωορρηξίας δεν χαρακτηρίζει όλες τις πάσχουσες γυναίκες με ΣΠΩ. Για αυτό το λόγο, προτάθηκε ότι το φαινόμενο οφείλεται σε γενετική συνιστώσα ενώ παράλληλα η διαφορά στους φαινοτύπους εξαρτάται από τη διεισδυτικότητα των συγκεκριμένων αλληλομόρφων αλλά και άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Siddiqui, et al., 2022).

### **Γονίδιο Υποδοχέα Ινσουλίνης**

Η ινσουλίνη δρα στα κύτταρα – στόχους μέσω των εξειδικευμένων υποδοχέων που υπάρχουν στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Η ινσουλίνη προσδένεται στον υποδοχέα της και ενδοκυττάρωνεται με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων γεγονότων προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης από το κύτταρο, την πρωτεϊνοσύνθεση και τη στεροειδογένεση. Ο υποδοχέας αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες οι οποίες έχουν τη δράση ενζύμου κινάσης τυροσίνης (Alberts, et al., 2021). Όταν ενεργοποιείται ο υποδοχέας, αυτοφωσφοριλιώνεται (προσθήκη φωσφορικής ομάδας) στο αντίστοιχο κατάλοιπο τυροσίνης. Η συγκεκριμένη τροποποίηση οδηγεί σε ένα καταρράκτη ενδοκυττάρων αντιδράσεων. Στην περίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη η φωσφοριλίωση γίνεται στο κατάλοιπο σερίνης από μια κινάση σερίνης παρεμποδίζοντας τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης (Khan, et al., 2019).

Μετά την αλληλούχιση του γονιδίου, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα σε υπερινσουλιαιμικές γυναίκες με ΣΠΩ, δεν βρέθηκε κάποια μετάλλαξη στον τομέα του με δράση κινάσης τυροσίνης. Όσον αφορά την κωδική αλληλουχία εντοπίστηκαν κοινοί πολυμορφισμοί στο εσώνιο 5 και στο εξώνιο 3, χωρίς να εντοπίζονται μεταλλάξεις που να έχουν επίπτωση στη λειτουργία του υποδοχέα (Siddiqui, et al., 2022).

Από άλλη μελέτη προέκυψε συσχέτιση μεταξύ του βιοδείκτη D19S884 που εδράζεται στο τελομερές του γονιδίου (στη θέση 19p13.2) του υποδοχέα και του ΣΠΩ (Khan, et al., 2019). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αλληλουχία αυτή δρα ρυθμιστικά στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης στις γονάδες. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη διεγείρει την έκκριση ανδρογόνων, επομένως, οι αλλαγές αυτές στην έκφραση μπορεί να προδιαθέτουν για την εμφάνιση του συνδρόμου.

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πολυμορφισμός τύπου SNP μόνο σε γυναίκες με ΣΠΩ φυσιολογικού BMI ( $<27 \text{ kg/m}^2$ ) σε σχέση με μη πάσχουσες αντίστοιχου BMI (Zou, et al., 2022). Δεν υπήρξαν, ωστόσο, δεδομένα γιατί ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν εμφανίζεται σε παχύσαρκες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Τέλος, έχουν εντοπιστεί και άλλοι γενετικοί τόποι που συσχετίζονται με την ενδοκυττάρια μεταφορά της γλυκόζης η οποία εμπλέκεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ωθητική υπερανδρογοναιμία. Ένα τέτοιο αλληλόμορφο είναι το G972R του υποδοχέα της ινσουλίνης που εμφανίζεται ιδιαίτερα σε γυναίκες με πρόωμη εμμηναρχή όπως, επίσης, ο πολυμορφισμός Pro12Ala (προλίνη 12 – αλανίνη) βρέθηκε να λειτουργεί προστατευτικά στην ανάπτυξη ΣΠΩ (Siddiqui, et al., 2022).

Όλα αυτά τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης ότι οι πολυμορφισμοί συμβάλλουν στην ήπια αλλαγή του υποδοχέα και ακολούθως της λειτουργίας του που οδηγεί σε ΣΠΩ. Η ύπαρξη κάποιας μετάλλαξης είναι μάλλον απίθανη δεδομένου της πλειοτροπίας του φαινοτύπου για τη ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη σε γυναίκες με ΣΠΩ.

### **INSL3**

Το INSL3 (Insulin – like Factor 3) είναι μια ορμόνη που εντοπίζεται στο ωχρό σωματίο και στα κύτταρα θήκης της ωοθήκης. Παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του στις πάσχουσες γυναίκες με φαινότυπο ΣΠΩ. Επιπλέον, πολυμορφισμοί τύπου SNP εντοπίστηκαν εντός του γονιδίου και φαίνεται να επηρεάζουν τη διαδικασία της στεροειδογένεσης (Ajmal, et al., 2019). Τέλος, τα επίπεδα INSL3 συσχετίζονται με την έκκριση LH, τη συγκέντρωση των ανδρογόνων στις γυναίκες με ΣΠΩ και αποτελεί πιθανός ρυθμιστικός παράγοντας για την υπερανδρογοναιμία κυρίως στις πάσχουσες γυναίκες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (Saddick, 2020; Abbott & Dumesic, 2021).

## **CAPN10**

Το συγκεκριμένο γονίδιο βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 2 και φέρει 12 εξόνια. Κωδικοποιεί για μια ετεροδιμερή πρωτεΐνη κυστεΐνης που εξαρτάται από το ασβέστιο. Ο ρόλος της εντός κυττάρου είναι να ρυθμίζει το μεταβολισμό και την έκκριση της ινσουλίνης. Για αυτό το λόγο φέρεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 1 και άρα μεταλλάξεις που μεταβάλλουν την αλληλουχία του γονιδίου πιθανότατα συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΣΠΩ (Khan, et al., 2019; Ajmal, et al., 2019).

*Άλλα Γονίδια*

## **Γονίδιο Φολλιστατίνης**

Η φολλιστατίνη είναι μια πρωτεΐνη που δρα στην ακτιβίνη (προσδένεται πάνω της) η οποία φυσιολογικά προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων παρεμποδίζοντας παράλληλα την παραγωγή ανδρογόνων. Τα αυξημένα επίπεδα φολλιστατίνης φαίνεται επιδρούν ανασταλτικά στην ακτιβίνη με συνοδό αποτέλεσμα της αύξηση παραγωγής των ανδρογόνων στην ωοθήκη όπως επίσης την αναστολή έκκρισης ινσουλίνης (Khan, et al., 2019).

Από διάφορες μελέτες που διεξάχθηκαν προέκυψε το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει κάποια άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα φολλιστατίνης και του συνδρόμου αφού τα αλληλόμορφα που εντοπίστηκαν είναι εξαιρετικά σπάνια στον πληθυσμό και επομένως δεν μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη της νόσου. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα συγκέντρωσης της φολλιστατίνης είναι εξίσου υψηλά και σταθερά τόσο στα φυσιολογικά άτρητα ωοθυλάκια μη πασχόντων γυναικών όσο των γυναικών με ΣΠΩ (Siddiqui, et al., 2022).

## **FTO**

Το γονίδιο FTO (Fat Mass Obesity) κωδικοποιεί για ένα ένζυμο που καλείται α – κετογλουταράτη, εδράζεται στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 16 και αναφέρεται ότι έχει θετική συσχέτιση με το Διαβήτη τύπου 2 και την παχυσαρκία. Σε μελέτη που διεξάχθηκε εντοπίστηκε ο πολυμορφισμός τύπου SNP, rs9939609, ο οποίος βρέθηκε να υπάρχει περισσότερο στις πάσχουσες γυναίκες με ΣΠΩ (Ajmal, et al., 2019; Khan, et al., 2019)

## **PCOS 1**

Ένα από τα πρώτα γονίδια που συσχετίστηκαν με το σύνδρομο εντοπίστηκε το 1971 και είναι το PCOS1 το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 (συγκεκριμένα στο γενετικό τόπο 19p13.2). Η μελέτη επαναλήφθηκε το 2005 επιβεβαιώνοντας τη συσχέτιση (Khan, et al., 2019).



## **SRD5A 2/ SRD5A 1**

Το γονίδιο SRD5A εντοπίζεται στο γενετικό τόπο 2p23.1. Κατά την πρώτη ανάλυση παρατηρήθηκε ότι το εν λόγω γονίδιο υπερεκφραζόταν στις γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις μη πάσχουσες. Σε δεύτερο χρόνο, εντοπίστηκαν οι δυο επιμέρους γενετικοί τόποι SRD5A2 και SRD5A1 σε γυναίκες με δασυτριχισμό. Διάφορες παραλλαγές του πρώτου φαίνεται να λειτουργούν προστατευτικά στην εκδήλωση του συνδρόμου ενώ, παραλλαγές του δεύτερου αυξάνουν τον κίνδυνο για υπερανδρογοναιμία και δασυτριχισμό και επομένως για την εμφάνιση ΣΠΩ (Khan, et al., 2019; Ajmal, et al., 2019).

## ***Επιγενετική***

Εκτός από τις άμεσες αλλαγές του γονιδιώματος από τυχαίες (de novo) μεταλλάξεις ή πολυμορφισμού της αλληλουχίας, είναι γνωστό πλέον ότι πραγματοποιούνται χημικές αλλαγές κατά μήκος αλληλουχιών που έχουν ως στόχο την παροδική αύξηση ή μείωση της έκφρασης του αντίστοιχου τμήματος (Nussbaum, et al., 2011). Τέτοιου είδους αλλαγές είναι η προσθήκη ακετυλο – ομάδων, φωσφορικών ομάδων, με την πιο συχνή να είναι η προσθήκη (ή αφαίρεση) μεθυλίων (μεθυλίωση). Η προσθήκη μεθυλίων συνήθως οδηγεί σε μείωση ή αναστολή έκφρασης των γονιδίων.

Διάφορες μελέτες τύπου GWAS έχουν εντοπίσει απομεθυλιωμένα γονίδια που εμπλέκονται με την παρουσία του ΣΠΩ (Sadeghi, et al., 2022). Ένα από αυτά είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα της ωχρινότροπου ορμόνης (LHCGR). Το μειωμένο πρότυπο μεθυλίωσης οδηγεί στην υπερέκφραση του γονιδίου και επομένως στην αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων στη δράση της (Ibanez, et al., 2017). Ένα άλλο γονίδιο που βρέθηκε να είναι υπομεθυλιωμένο είναι το EPHX1 το οποίο κωδικοποιεί την υδρολάση 1 του εποξειδίου (Jacobsen, et al., 2019). Το συγκεκριμένο ένζυμο είναι απαραίτητο για την αποδόμηση των αρωματικών καταλοίπων. Επιπλέον, φέρεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση της συγκέντρωσης εστραδιόλης. Επομένως, η μειωμένη έκφραση του γονιδίου (άρα και παραγωγή του ενζύμου) συσχετίζεται με τη μειωμένη στεροειδογένεση στις γονάδες. Τέλος, αναφέρονται αυξημένα επίπεδα μεθυλίωσης στο γονίδιο CYP19A1 στις γυναίκες με ΣΠΩ (Saddick, 2020). Η αναστολή της παραγωγής της αρωματάσης αναστέλλει την παραγωγή των οιστρογόνων με αποτέλεσμα τη συνοδό υπερανδρογοναιμία. Στην λειτουργία των γονάδων εμπλέκεται, επίσης, και το προϊόν το γονιδίου PPARG1 όπου εντοπίζονται αλλαγές στον τύπο μεθυλίωσης της αλληλουχίας (Ajmal, et al., 2019; Khan, et al., 2019; Siddiqui, et al., 2022).

Πρόσφατα έχει αρχίσει να αποσαφηνίζεται ο ρόλος των μη κωδικοποιητικών RNA στην έκφραση των γονιδίων. Άλλοτε δρουν θετικά και άλλοτε ανασταλτικά στην έκφραση τους (Stener-Victorin & Deng, 2021; Dapas & Dunaif, 2022). Έχει εντοπιστεί ένα μεγάλο πλήθος microRNAs που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία του ΣΠΩ όπως το miRNA – 592 που φέρεται να ρυθμίζει το γονίδιο LHCGR στις γυναίκες με φαινότυπο ΣΠΩ (Ilie & Georgescu, 2015; Ibanez, et al., 2017).

**ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

Το πιο κοινό σύμπτωμα που έχουν οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι η ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια (Cunningham, 2017). Ως ολιγομηνόρροια ορίζεται ο εμμηνορρυσιακός κύκλος ο οποίος διαρκεί πάνω από 35 ημέρες (Nicolaidis, et al., 2020). Αντίθετα, ο όρος αμηνόρροια περιγράφει την απουσία της έμμηνου ρύσης για ένα διάστημα που υπερβαίνει τους τρεις συνεχόμενους μήνες (Λουτράδης Δ, 2017). Ένας άλλος ορισμός που έχει δοθεί για την ολιγομηνόρροια / αμηνόρροια είναι 8 ή λιγότεροι κύκλοι ανά έτος (Konacs & Norman, 2007). Και οι δύο καταστάσεις οφείλονται σε διαταραχές της ωρίμανσης των ωοθυλακίων με εμφάνιση ανωορρηκτικών κύκλων. Οι διαταραχές οφείλονται στη δυσλειτουργία ή στην απουσία επικοινωνίας μεταξύ της ωοθήκης και του άξονα Υπόφυσης – Υποθαλάμου (Λουτράδης Δ, 2017).

Τα συμπτώματα ξεκινούν κατά την εφηβεία (Nicolaidis, et al., 2020). Αρχικά, η έμμηνος ρύση είναι τακτική είτε παρουσιάζει μια ελάχιστη καθυστέρηση με ακανόνιστους κύκλους. Αργότερα μπορεί να εμφανίζεται διαταραχή της κυκλικότητας σε συνδυασμό με αύξηση σωματικού βάρους (Tranouliis, et al., 2020). Η απώλεια βάρους έχει παρατηρηθεί να ομαλοποιεί την κυκλικότητα του κύκλου σε παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός που οδηγεί στο εν λόγω αποτέλεσμα (Joshi, 2024)

Τέλος, υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ολιγομηνόρροιας / αμηνόρροιας των γυναικών με ΣΠΩ με την υπερπλασία και τον καρκίνο του ενδομήτριου ενώ δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική σχέση για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών (Neven, et al., 2018; Wattar, et al., 2021; Zhu & Goodarzi, 2022).

**ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ**

Ο δασυτριχισμός είναι από τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζονται και οδηγούν τις γυναίκες στην εξέταση. Η κλινική εξέταση είναι απαραίτητη για να αξιολογηθεί η έκταση του. Η ηλικία έναρξης, η κατανομή της τριχοφυΐας, ο βαθμός του δασυτριχισμού συσχετίζονται άμεσα με τα αίτια εμφάνισης του (Dadachanji, et al., 2018). Ως δασυτριχισμός ορίζεται η αύξηση των τελικών τριχών σε ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές στις γυναίκες (Cunningham, 2017). Αυτές είναι το άνω χείλος, οι παρειές, το πηγούνι, η μέση γραμμή του στήθους, οι μαστοί, το υπογάστριο, η ράχη, οι γλουτοί και η έσω πλευρά των μηρών. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό γυναικών ανέρχεται στο 5% με 15% και από αυτές περίπου το 15% δεν έχουν υψηλά επίπεδα ανδρογόνων ενώ το 70% με 80% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία εμφανίζουν δασυτριχισμό (Neven, et al., 2018). Ο δασυτριχισμός πρέπει να διαχωρίζεται από την υπερτρίχωση, η οποία εμφανίζεται σε όλο το σώμα (Guarnotta, et al., 2020). Η γενικευμένη τριχοφυΐα μπορεί να οφείλεται σε γενετική

προδιάθεση είτε σε λήψη φαρμάκων όπως γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη και φουνοτοΐνη (Williams, et al., 2016).

Η έκταση του δασυτριχισμού εξαρτάται άμεσα από την παραγωγή των ανδρογόνων στην ωθήκη και τα επινεφρίδια και τη συγκέντρωσή τους στο αίμα (Witchel, et al., 2019). Τα αυξημένα ανδρογόνα μετατρέπονται σε πιο ισχυρά ανδρογόνα όπως τη διυδροτεστοστερόνη (DHT) και τη 3 – άλφα γλυκουρονική ανδροστενδιόνη (3 – alpha diol – glucuronide). Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο 5 – άλφα αναγωγάση (5 – alpha reductase) στον θύλακα της τρίχας. Η δράση του ενζύμου εξαρτάται από τα επίπεδα ινσουλίνης και του παράγοντα IGF (Sadeghi, et al., 2022).

Ο βαθμός και η έκταση της τριχοφυΐας στο δασυτριχισμό αξιολογείται μέσω της κλίμακας Ferriman – Gallway (Witchel, et al., 2019). Στη συγκεκριμένη κλίμακα ποσοτικοποιείται η τριχοφυΐα στις περιοχές που εξαρτώνται από ανδρογόνα. Η βαθμονόμηση ξεκινά από το μηδέν (καθόλου τριχοφυΐα) έως τέσσερα (πυκνή τριχοφυΐα). Συνολικό άθροισμα ίσο ή μεγαλύτερο του 8 αποτελεί διαγνωστικό όριο της κλίμακας (Nicolaidis, et al., 2020).

## ΑΚΜΗ

Η υπερανδρογοναιμία στην περιοχή του δέρματος προκαλεί στη διαφοροποίηση των τριχοσηγηματογόνων μονάδων σε σηγηματογόνους αδένες. Η αυξημένη παραγωγή σημήματος οδηγεί σε απόφραξη των εκφορητικών οδών και στην ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής με αποτέλεσμα την ακμή (Carmina, et al., 2022). Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Στη μεταβολική οδό φαίνεται να εμπλέκεται το ένζυμο 5 – άλφα αναγωγάση (5 – alpha reductase) και η 3 – άλφα γλυκουρονική ανδροστενδιόνη (3 – alpha diol – glucuronide) που εντοπίζονται στους σηγηματογόνους αδένες. Τα ένζυμα καταλύουν την συγκεκριμένη αντίδραση μετατροπής ανδρογόνων σε διυδροτεστοστερόνη (DHT) (Makrantonaki & Zouboulis, 2020). Το ένζυμο 3 – άλφα γλυκουρονική ανδροστενδιόνη εντοπίζεται σε δύο ισομορφές (τύπου 1 και 2) και εκφράζεται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Λόγου χάρη, στο πρόσωπο υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα της ισομορφής τύπου 1 σε σχέση με τα άλλα σημεία του σώματος που είναι επιρρεπή στην ακμή (ράχη, ώμοι) (Goodman, et al., 2015).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και άλλα ένζυμα που λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό των ανδρογόνων στο αίμα και επομένως πιθανολογείται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ακμής (Cussen, et al., 2022). Η 17β – υδροξυστεροειδο – δεϋδρογονάση (17β – HSD) και η 3β – υδροξυστεροειδο – δεϋδρογονάση (3β – HSD) είναι τα κυριότερα. Η 17β – HSD και η 5 – άλφα αναγωγάση έχουν διαφορετική ενεργότητα ανάλογα με το σημείο εντόπισης των σηγηματογόνων αδένων (Zeng, et al., 2019). Ωστόσο, και οι δυο έχουν έντονη δράση στο πρόσωπο με αποτέλεσμα την τοπική παραγωγή περισσότερων ισχυρών ανδρογόνων.

Η ακμή θεωρείται δείκτης υπερανδρογοναιμίας, ωστόσο, δεν υπάρχει κλίμακα για την ποσοτικοποίηση της. Συνήθως χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή

ανάλογα με την έκταση της (Schmidt & Shinkai, 2015). Ο χαρακτηρισμός αυτός δεν συσχετίζεται με την ένταση της υπερανδρογοναιμίας ούτε αποτελεί δείκτη του ΣΠΩ είτε κάποιας άλλης ενδοκρινολογικής διαταραχής. Τέλος, έχει βρεθεί ότι η εμμένουσα ακμή έως και τη δεύτερη δεκαετία ζωής είναι συχνό εύρημα στο γενικό πληθυσμό (12,3%) χωρίς να υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ και χωρίς ΣΠΩ (Carmina, et al., 2022).

## **ΑΝΔΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΛΩΠΕΚΙΑ**

Η ανδρογενής αλωπεκία στις γυναίκες εμφανίζεται με μείωση του όγκου και της πυκνότητας του τριχωτού της κεφαλής στις μετοποκροταφικές περιοχές και τη κυκλική αραίωση του τριχωτού στην κορυφή της κεφαλής (Starace, et al., 2019). Η σχέση μεταξύ του ανδρογενετικού τύπου αλωπεκίας και της υπερανδρογοναιμίας δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο, η επικρατέστερη θεωρία για την ανάπτυξη της αλωπεκίας αναφέρει ότι η συγκέντρωση των ανδρογόνων είναι ιδιαίτερα αυξημένη στο θυλάκιο της τρίχας. Αυτό επιβεβαιώνεται καθώς τα ένζυμα 5 – αλφα αναγωγάση και 17 – β HSD έχουν αυξημένη ενεργότητα στο θύλακο της τρίχας με αποτέλεσμα την αυξημένη μετατροπή των πρόδρομων ενώσεων σε τεστοστερόνη (Makrantonaki & Zouboulis, 2020). Ένα επιπλέον εύρημα που συνηγορεί υπέρ της θεωρίας είναι η αυξημένη έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν για τους υποδοχείς ανδρογόνων στις γυναίκες με υπερανδρογοναιμία (Starace, et al., 2019).

Ως προς τον τρόπο μεταβίβασης του χαρακτηριστικού, τα υπάρχοντα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία έχει γενετική βάση, με πολυγονιαδικό τύπο κληρονομησης ποικίλης διεισδυτικότητας, η οποία εξαρτάται από τα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα (Starace, et al., 2019; Makrantonaki & Zouboulis, 2020).

## **ΣΗΜΕΙΑ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗΣ**

Σε σπάνιες περιπτώσεις, σε γυναίκες με ΣΠΩ παρατηρείται ανάπτυξη παθολογικών δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και σημεία αρρενοποίησης όπως ανδρικού τύπου σωματότυπος, εμβάθυνση της φωνής, κλειτοριδομεγαλία (Makrantonaki & Zouboulis, 2020). Τα συγκεκριμένα κλινικά σημεία θα πρέπει να αποτελέσουν έναρξη ενδελεχούς διερεύνησης για να διαλευκανθεί κατά πόσο η εμφάνιση τους οφείλεται στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είτε συνυπάρχει κάποια άλλη παθολογία (όπως αρρενοποιητικοί όγκοι) (Makrantonaki & Zouboulis, 2020; Cussen, et al., 2022).

## ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ

Η μελανίζουσα ακάνθωση αποτελεί δερματική έκφραση της υπερσουλιναιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Radu, et al., 2022). Εμφανίζεται ως υπερκεράτωση του δέρματος με καφεοειδείς ή μελανίζουσες θηλωματώδεις πλάκες οι οποίες δεν έχουν σαφή όρια και κυρίως στις δερματικές πτυχές του σώματος, στον αυχένα, τις μασχάλες όσο και στη γεννητική περιοχή (Makhija, et al., 2023). Υπολογίζεται ότι το 5% - 10% των γυναικών που πάσχουν από ΣΠΩ θα εμφανίσουν μελανίζουσα ακάνθωση (O'Brien, et al., 2020).

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, όπως έχει ήδη τονιστεί, αποτελεί αναπαραγωγική και μεταβολική διαταραχή. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται στο 30% - 40% ενώ η παχυσαρκία και το αυξημένο BMI εντοπίζονται έως και στο 80% των γυναικών με ΣΠΩ, αν και δεν αποτελούν απαραίτητο γνώρισμα (Osibogun, et al., 2020). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα συγκεκριμένα ποσοστά μεταβάλλονται με βάση την εθνικότητα του πληθυσμού αναφοράς (Chen & Pang, 2021). Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε γυναίκες με ΣΠΩ κυμαίνεται μεταξύ 66% και 80% στη Δύση και περίπου 23% στην Κίνα (Zhu & Goodarzi, 2022).

Επιπρόσθετα, βάση πρόσφατης μελέτης του 2022 παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός διαφέρει ανάλογα με το φαινότυπο του συνδρόμου (Dapas & Dunaif, 2022). Το 29% των γυναικών με τον κλασικό φαινότυπο (διαταραχές εμμήνου ρύσεως και υπερανδρογοναιμία) είναι παχύσαρκες ενώ μόλις το 8% των γυναικών με ΣΠΩ και χωρίς εμμηνορρυσιακές διαταραχές είναι παχύσαρκες. Αντίστροφα, μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών εντοπίζεται τετραπλάσιος επιπολασμός του συνδρόμου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Barrea, et al., 2021; Dapas & Dunaif, 2022).

Η πλειοψηφία των γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν ανδρικού τύπου παχυσαρκία, δηλαδή συσσώρευση σπλαχνικού λίπους στην κοιλιακή χώρα που καλείται κεντρική παχυσαρκία (central obesity, CO) (Calcaterra, et al., 2021). Το CO αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οξειδωτικού στρες το οποίο υποδηλώνει ότι η συνύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας και ΣΠΩ επιδεινώνουν την κλινική εικόνα της ασθενούς.

Τέλος, φαίνεται ότι το αυξημένο BMI και σπλαχνικό λίπος σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα των ενδοκρινικών διαταραχών, τα υψηλά ποσοστά ανωοθυλακιορρηξίας, τις επιλοκές κατά την εγκυμοσύνη, τις καθ' έξιν αποβολές όπως, επίσης, τα υψηλά ποσοστά αποτυχίας των θεραπειών γονιμότητας (Calcaterra, et al., 2021; Barrea, et al., 2021).

## ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι γυναίκες που πάσχουν από το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, καλούνται να αντιμετωπίσουν μακροχρόνιες επιπλοκές οι οποίες απορρέουν από τις μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, οι ορμονικές διαταραχές συσσωρευτικά μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακά, αυτοάνοσα και άλλα νοσήματα. Οι ψυχολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές είναι εξίσου πιθανές και παρουσιάζουν αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ακράδαντες αποδείξεις για την άμεση συσχέτιση των εν λόγω νοσημάτων με το ΣΠΩ, παρακάτω παρατίθενται αναλυτικά οι συχνότερες μακροχρόνιες διαταραχές που εντοπίζονται στις ασθενείς.

### **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Το Μεταβολικό Σύνδρομο (παλαιότερα σύνδρομο X) χαρακτηρίζεται από δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και ακόλουθη υπερινσουλιναιμία, υπέρταση και παχυσαρκία (Bovolini, et al., 2020). Η εμφάνιση του Μεταβολικού Συνδρόμου φέρεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (cardiovascular disease – CVD), Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, εγκεφαλικού και καρδιακού επεισοδίου (Fahed , et al., 2022). Η διάγνωση του τίθεται μέσω μέτρησης τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, LDL, HDL, γλυκόζης στον ορό του αίματος. Συνήθως οι τιμές ξεπερνούν τα ανώτατα φυσιολογικά όρια εκτός από την τιμή HDL η οποία είναι χαμηλή. Επιπλέον, μετριέται η Αρτηριακή Πίεση, η οποία είναι επίσης αυξημένη, και ανευρίσκεται κεντρική παχυσαρκία κατά την κλινική εξέταση (Bovolini, et al., 2020; Fahed , et al., 2022).

Το Μεταβολικό Σύνδρομο συνδέεται με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών καθώς στο δεύτερο υπάρχει διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων, της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Σε μετά – ανάλυση του 2019 βρέθηκε ότι υπάρχει τριπλάσια αύξηση εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου σε γυναίκες με ΣΠΩ (Lim, et al., 2019). Αυτό φαίνεται να συσχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης δηλαδή την ηλικία, την καταγωγή, το φαινότυπο ΣΠΩ καθώς, επίσης, το αυξημένο σωματικό βάρος και το BMI.

Η συνύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου και του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών μπορεί να τριπλασιάσει ή ακόμα και τετραπλασιάσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και να ενισχύσει τα προβλήματα γονιμότητας όπως και τις επιπλοκές κατά την κύηση (He, et al., 2019; Lim, et al., 2019). Η αντιμετώπιση του έγκειται σε παρεμβάσεις στην καθημερινή ζωή των νοσούντων (ισορροπημένη διατροφή και σωματική άσκηση) όσο και σε φαρμακευτική αγωγή όταν κριθεί αναγκαία (χαρακτηριστικό παράδειγμα οι στατίνες, η μετορμίνη, τα ανάλογα GLP-1) ακόμη και στη διενέργεια βαριατρικής επέμβασης σε παχύσαρκες γυναίκες (Sanchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020).

## **ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2**

Οι μεταβολικές διαταραχές σχετιζόμενες με την ινσουλίνη, το λιπιδαιμικό προφίλ, η παχυσαρκία και το αυξημένο ΒΜΙ φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες με ΣΠΩ (Di Lorenzo, et al., 2023). Από μετά – ανάλυση του 2016 προέκυψε ότι ευγλυκαιμικές γυναίκες με ΣΠΩ (δηλαδή γυναίκες οι οποίες δεν είχαν παθολογικά επίπεδα γλυκόζης στον ορό του αίματος τους) ήταν 30% λιγότερο ευαίσθητες στην ινσουλίνη σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου (Cassar , et al., 2016). Πολλαπλές μελέτες έχουν εντοπίσει ως παράγοντα κινδύνου την αντίσταση στην ινσουλίνη (Tong, et al., 2022; Di Lorenzo, et al., 2023), ωστόσο, δεν έχει βρεθεί γενετική συνιστώσα που συνδέει άμεσα το ΣΠΩ με το ΣΔ τύπου 2 είτε κάποια άλλη επιπλοκή όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Zhu, et al., 2021). Επομένως, προκύπτει ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 πιθανολογείται να είναι επιπλοκή των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών χωρίς να έχει εντοπιστεί κάποια γενετική συνιστώσα. Για τους παραπάνω λόγους μελλοντικά είναι σημαντική η αποσαφήνιση της συσχέτισης μεταξύ των δύο νοσημάτων.

## **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Η αρχική κλινική προσέγγιση των γυναικών με ΣΠΩ συνήθως επικεντρώνεται στη διαχείριση της υπογονιμότητας, των διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της υπερανδρογοναιμίας. Το ΣΠΩ, ωστόσο, περιλαμβάνει επιπλέον ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Osibogun, et al., 2020).

Η καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease – CVD) μπορεί να υφίσταται για αρκετό χρονικό διάστημα πριν εμφανιστούν οι κλινικές εκδηλώσεις (υποκλινική εικόνα). Η υποκλινική εικόνα περιλαμβάνει τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία (ήπια έως αυξημένη της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, CRP), τα υψηλά επίπεδα LDL, τριγλυκεριδίων και τις χαμηλές συγκεντρώσεις HDL, στην απευαισθητοποίηση των κυττάρων στην ινσουλίνη και την υπεργλυκαιμία με αποτέλεσμα την κλινική εικόνα CVD (Guan, et al., 2022). Η αξιολόγηση της υποκλινικής κατάστασης μπορεί να γίνει μέσω δεικτών εκτίμησης της δυσλειτουργίας του επιθηλίου των αγγειακών τοιχωμάτων (Sangaraju, et al., 2022; Gomez, et al., 2022). Δείκτες τέτοιου είδους είναι:

1. Το Flow-mediated Dilation (FMD), ένας μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.
2. Η αρτηριακή σκληρία που μετρείται μέσω καθορισμού της ταχύτητας του όγκου παλμού (Pulse Wave Velocity – PWV).
3. Η μέτρηση του πάχους του έσω χιτώνα των καρωτίδων (Carotid Intima-media Thickness – CIMT) μέσω υπερηχογραφίας.
4. Το σπλαχνικό και επικάρδιακο λίπος (Visceral and Epicardial Fat Thickness)
5. Ο προσδιορισμός του ασβεστίου στη στεφανιαία αρτηρία (Coronary Artery Calcium – CAC), ο οποίος γίνεται με αξονική τομογραφία και συσχετίζεται με αθηροσκλήρωση.

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον καθορισμό του κινδύνου εμφάνισης CVD σε γυναίκες με ΣΠΩ χρησιμοποιώντας τους παραπάνω δείκτες. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (Kazemi, et al., 2019; Sadeghi, et al., 2022). Κρίνεται, λοιπόν, αναγκαίο οι γυναίκες αυτές να ελέγχονται, ακόμη και σε επίπεδο screening, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση.

#### ***ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ – ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ HASHIMOTO***

Η συσχέτιση μεταξύ των θυρεοειδικών διαταραχών και του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Η γενετική συνιστώσα που συνδέει τις θυρεοειδοπάθειες και συγκεκριμένα τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto με το ΣΠΩ έχει αποσαφηνιστεί χωρίς ωστόσο να είναι γνωστή η παθοφυσιολογία που τα συνδέει (Batog, et al., 2023). Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του θυρεοειδή αδένα και την παρουσία των θυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό (anti-TPO, anti-TG, anti-TSH) (Wang, et al., 2023).

Σε μελέτη που έγινε στην Ευρώπη και την Ασία φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto κατά 3.27 και 4.56 φορές αντίστοιχα, σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (Ho, et al., 2020). Σε μετα – ανάλυση του 2022, η οποία περιλάμβανε 20 μελέτες, επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θυρεοειδίτιδας Hashimoto και αντίστροφα, οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΠΩ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό γυναικών (Hu, et al., 2022).

Ωστόσο, ακόμη δεν έχουν καθοριστεί οι μηχανισμοί που συνδέουν τις δύο νόσους και αν η μια ασθένεια μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη της άλλης (Batog, et al., 2023). Θεωρείται ότι η παρουσία του ΣΠΩ και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα καθώς στην πρώτη περίπτωση υπάρχει χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση λόγω υπερινσουλιναϊμίας σε συνδυασμό με άλλες ορμονικές διαταραχές. Στη δεύτερη περίπτωση, τα αντισώματα κατά του θυρεοειδή αδένα οδηγούν σε επιπλέον διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα σοβαρότερες μεταβολικές και αναπαραγωγικές διαταραχές (Wang, et al., 2023; Batog, et al., 2023).

Σε πρόσφατες μελέτες έχει διερευνηθεί η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού όσο και του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού λόγω θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε γυναίκες με ΣΠΩ. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ και υποθυρεοειδισμό τείνουν να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα και σπουδαιότερα προβλήματα γονιμότητας σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν μόνο ΣΠΩ (Fan, et al., 2023; Gencer, et al., 2023; Zhao, et al., 2021). Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση τις παθογενετικών μονοπατιών που συνδέουν τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, καθώς επίσης των επιπτώσεων τους με στόχο τη μελλοντική αξιοποίηση των δεδομένων στην πρόληψη και τη θεραπεία των αναμενόμενων επιπλοκών.



### **ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ/ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών (Greenwood, et al., 2019). Από μελέτη ανασκόπησης προέκυψε ότι η επίπτωση της κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής είναι σαφώς υψηλότερη σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (Damone, et al., 2018). Το εύρος των ψυχιατρικών διαταραχών εκτείνεται από ήπια συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους, μεταβολές διάθεσης έως διπολική διαταραχή και ψυχωτικά επεισόδια (Hoeger, et al., 2021).

Οι ψυχολογικές μεταπτώσεις που μπορεί να έχουν βιώσει ασθενείς με ΣΠΩ χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

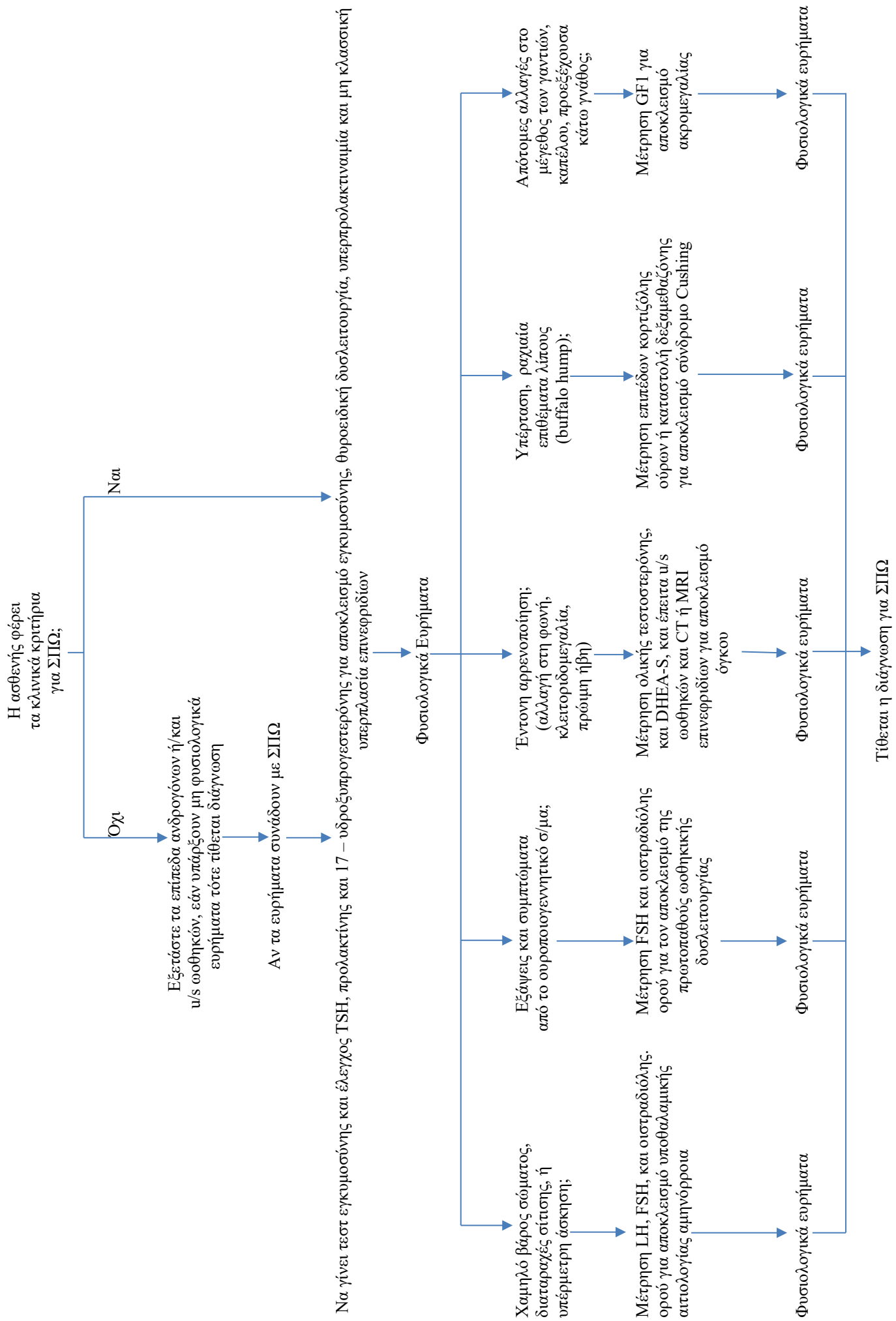
1. Ψυχολογικές διαταραχές που συσχετίζονται με την κλινική εικόνα του συνδρόμου (παχυσαρκία, ζητήματα γονιμότητας, αλλαγές στην καθημερινότητα λόγω θεραπευτικής προσέγγισης και copying mechanisms) (Alur-Gupta, et al., 2019; Ilie, 2020).
2. Ψυχιατρικές διαταραχές όπως αλλαγές διάθεσης (mood disorders), μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, διπολική διαταραχή, διαταραχές σίτισης και οριακή διαταραχή προσωπικότητας. Πέρα της κληρονομικής προδιάθεσης για την εμφάνιση αυτών των ψυχιατρικών νοσημάτων, η διαταραχή στους νευροδιαβιβαστές που λαμβάνουν χώρα στο ΣΠΩ φέρεται να επιδρά στην εμφάνιση τους (Chaudhari & Namproothiri, 2017). Αναλυτικότερα, οι αλλαγές των επιπέδων σεροτονίνης, επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης συνδράμουν στην εμφάνιση συμπτωμάτων και επομένως την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών (Chaudhari, et al., 2018; Ilie, 2020).

Η διάγνωση του ΣΠΩ αποτέλεσε μια ιδιαίτερη πρόκληση στους κλινικούς ιατρούς. Οι γυναίκες με συμπτώματα και κλινική εικόνα με διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου ή / και αμηνόρροια, δασυτριχισμό και άλλες μεταβολικές διαταραχές διαγιγνώσκονταν με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών χωρίς, όμως, να εμφανίζουν όλες τον ίδιο φαινότυπο είτε την ίδια βαρύτητα συμπτωμάτων. Με βάση τα συγκεκριμένα δεδομένα, πολλές προσπάθειες καταβλήθηκαν από την επιστημονική κοινότητα με στόχο τη σύνταξη διαγνωστικών κριτηρίων που θα κατατάσσουν τις ασθενείς τόσο στο ΣΠΩ όσο και στον αντίστοιχο φαινότυπο του.

Κατά την εφηβεία, τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν φυσιολογικές μεταβολές για την ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος των έφηβων γυναικών (Nicolaidis, et al., 2020). Επιπλέον, πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου ή / και ο δασυτριχισμός να αποτελούν απόρροια άλλων παθήσεων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της διαφοροδιάγνωσης, η οποία περιλαμβάνει ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, η υπερπρολακτιναιμία, το σύνδρομο Cushing, η υπερπλασία επινεφριδίων, την εγκυμοσύνη και τις κακοήθειες (Williams, et al., 2016). Ο αποκλεισμός γίνεται με αναλυτική καταγραφή ιστορικού, την κλινική εξέταση τις ασθενούς και τις βιοχημικές ή και απεικονιστικές εξετάσεις.

Αναλυτικότερα, τα κοινά συμπτώματα του ΣΠΩ και του υποθυρεοειδισμού είναι ο ασταθής εμμηνορρυσιακός κύκλος. Για να αποκλειστεί ο υποθυρεοειδισμός απαιτείται η μέτρηση των επιπέδων TSH στον ορό του αίματος (Hoeger, et al., 2021). Η φυσιολογική συγκέντρωση 0,4 - 4,12 mIU/L συνδράμει υπέρ του ΣΠΩ καθώς στον υποθυρεοειδισμό η τιμή είναι αυξημένη (Λουτράδης Δ, 2017). Αντίθετα, στην περίπτωση της υπερπρολακτιναιμίας, η οποία έχει κοινό σύμπτωμα με το ΣΠΩ την γαλακτόρροια, η συγκέντρωση της προλακτίνης θα πρέπει να ξεπερνά 200μg/L (Lizneva, et al., 2016). Στο σύνδρομο Cushing και στη συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων (congenital adrenal hyperplasia – CAH) παρουσιάζεται υπερπαραγωγή κορτιζόλης. Για την επιβεβαίωση του πρώτου πρέπει να υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης στον ορό από δείγμα εικοσιτετραώρου. Η ύπαρξη της CAH επιβεβαιώνεται με συγκέντρωση της 17 – υδροξυπρογεστερόνης > 500ng/dL ενώ τιμή μικρότερη των 200 μg/dl αποκλείει τη διάγνωση (Nicolaidis, et al., 2020). Τέλος, η εγκυμοσύνη μπορεί να αποκλειστεί με τη μέτρηση της β – χοριακής γοναδοτροπίνης ενώ οι κακοήθειες αποκλείονται με μέτρηση καρκινικών δεικτών και απεικονιστικές εξετάσεις (Λουτράδης Δ, 2017).

## Διαγνωστική Προσέγγιση Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών



### *Διαγνωστικά κριτήρια*

Το 1990 πραγματοποιήθηκε η πρώτη προσπάθεια από το National Institutes of Health για τον ορισμό και τη θέσπιση των διαγνωστικών κριτηρίων (NIH κριτήρια) (Zawadski & Dunaif, 1992). Με βάση αυτά τα κριτήρια, η διάγνωση τίθεται όταν η ασθενής έχει ολιγομηνόρροια και κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία. Αποτελεί διάγνωση εκ αποκλεισμού καθώς πρέπει να αποκλειστούν πρώτα όλα τα υπόλοιπα αίτια που προκαλούν την υπερανδρογοναιμία.

Το 2003 προστέθηκε ως επιπλέον κριτήριο η υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικής ωοθήκης (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Η διάγνωση τίθεται όταν υφίστανται τουλάχιστον δύο από τα τρία κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά ονομάζονται κριτήρια του Rotterdam και εισάχθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) και την Αμερικανική Εταιρία Ιατρικής της Αναπαραγωγής (American Society for Reproductive Medicine – ASRM).

Το 2006, η Androgen Excess and PCOS society (AE – PCOS) επισήμανε τη διαρκή ύπαρξη της υπερανδρογοναιμίας (κλινικής ή βιοχημικής) ως βασικό σύμπτωμα σε συνδυασμό με τις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου στις γυναίκες με ΣΠΩ. Ως εκ τούτου, η υπερανδρογοναιμία θα έπρεπε να αποτελεί απαραίτητως το ένα εκ των δύο κριτηρίων για να τεθεί η διάγνωση, με προϋπόθεση να έχουν αποκλειστεί οι υπόλοιπες αιτίες που οδηγούν σε αυτήν (Azziz, *et al.*, 2006; Adashi, *et al.*, 2023).

Τέλος, το 2012, έγινε εκ νέου αναθεώρηση των κριτηρίων NIH στην οποία αναφέρεται ότι είναι απαραίτητη η ύπαρξη δύο εκ των τριών κριτηρίων (υπερανδρογοναιμία, ολιγομηνόρροια, υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικής ωοθήκης) για να τεθεί η διάγνωση ΣΠΩ με προϋπόθεση να έχει αποκλειστεί οποιαδήποτε άλλη αιτία, ενώ παράλληλα λαμβάνονται υπόψιν οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ( 4 πιθανοί φαινότυποι ) (National Institutes of Health, 2012; Meczekalski, 2023).

Πίνακας 1 - Κριτήρια για τη διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών

| ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ                  |   |                |   |
|---------------------------------|---|----------------|---|
|                                 | Υπερανδρογοναιμία<br>(κλινική ή<br>βιοχημική) | Ολιγομηνόρροια | Υπερηχογραφική<br>εικόνα<br>πολυκυστικής<br>ωοθήκης |
| <b>ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ<br/>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b> |   |                |   |
| 1990 NIH                        | +   | +              | N/A   |
| 2003 Rotterdam                  | +/-   | +/-            | +/-   |
| 2006 AE-PCOS                    | +   | +/-            | +/-   |
| 2012<br>Αναθεώρηση<br>NIH       | +/-   | +/-            | +/-   |

#### Φαινότυποι

Οι κύριοι φαινότυποι του συνδρόμου είναι 4. Καθορίζονται από την κλινική συμπτωματολογία των ασθενών.

Αρχικά, σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH (1990) παρουσιάστηκαν 3 φαινότυποι (Lizneva, et al., 2016; Nicolaidis, et al., 2020):

- I. Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία και δασυτριχισμό (oligo – anovulation – OA, hyperandrogenism – HA, hirsutism)
- II. Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία χωρίς εκδήλωση δασυτριχισμού (OA + HA)
- III. Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία και δασυτριχισμό (OA + hirsutism)

Οι φαινότυποι καθιερώθηκαν σε 4 αφού εισάχθηκε ως κριτήριο η υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικής ωοθήκης (polycystic ovarian morphology – PCOM) με τα κριτήρια Rotterdam. Συνεπώς οι 4 φαινότυποι είναι:

- I. *Φαινότυπος Α*: Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία και υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικής ωοθήκης (OA + HA + PCOM)
- II. *Φαινότυπος Β*: Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία (OA + HA)
- III. *Φαινότυπος Γ*: Ασθενής με υπερανδρογοναιμία και υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικής ωοθήκης (HA + PCOM)
- IV. *Φαινότυπος Δ*: Ασθενής με ολιγοωοθυλακιορρηξία και υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικής ωοθήκης (OA + PCOM) (Lizneva, et al., 2016; Nicolaidis, et al., 2020)

Πίνακας 2 - Φαινότυποι του ΣΠΩ

| ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ   |    |    |      |
|--------------|----|----|------|
| ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ   | ΟΑ | ΗΑ | PCOM |
| Φαινότυπος Α | +  | +  | +    |
| Φαινότυπος Β | +  | +  | -    |
| Φαινότυπος Γ | -  | +  | +    |
| Φαινότυπος Δ | +  | -  | +    |

Πίνακας 3 - Φαινότυποι του ΣΠΩ βάσει κριτηρίων

| ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ          |              |              |              |              |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                     | Φαινότυπος Α | Φαινότυπος Β | Φαινότυπος Γ | Φαινότυπος Δ |
| <b>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>     |              |              |              |              |
| 1990 NIH            | X            | X            | -            | -            |
| 2003 Rotterdam      | X            | X            | X            | X            |
| 2006 AE - PCOS      | X            | X            | X            | -            |
| 2012 Αναθεώρηση NIH | X            | X            | X            | X            |

### Διάγνωση κατά την Εφηβεία

Η διάγνωση του συνδρόμου κατά την εφηβεία ακολουθεί κατά κανόνα τα κριτήρια που υπάγονται στους ενήλικες. Ωστόσο, οφείλει να ληφθεί υπόψιν ότι κατά την εφηβεία λαμβάνουν χώρα διάφορες ορμονικές και αναπαραγωγικές μεταβάσεις στο σώμα των εφήβων με συνοδό αποτέλεσμα να μην εμφανίζονται όλες οι αναμενόμενες εκδηλώσεις στο ίδιο εύρος με των ενήλικων γυναικών με ΣΠΩ (Nicolaidis, et al., 2020). Κάποιες έφηβες μπορούν εξαρχής να εμφανίσουν συμπτώματα όπως ο ασταθής κύκλος ή έντονη αμηνόρροια είτε έντονη τριχοφυΐα ενώ άλλες να τα εμφανίζουν σε ακόμη ηπιότερη μορφή. Κατά μέσο όρο μέχρι την ηλικία των 18 ετών, οι έφηβες με ΣΠΩ θα έχουν αναπτύξει πλήρως τον αντίστοιχο φαινότυπο (Witchel, et al., 2019).

Δεν είναι απίθανο πολλές νεαρές γυναίκες να διαγνωστούν μετά την πρώτη εικοσαετία ζωής. Σημεία τα οποία είναι ενδεικτικά του συνδρόμου κατά την περίοδο της εφηβείας αποτελούν φυσιολογικά ευρήματα. Τέτοιου είδους, για παράδειγμα, είναι η αύξηση του όγκου των ωθηκών και οι ωθήκες με πολλαπλές κύστεις που εντοπίζονται περίπου στο 26% των εφήβων (Witchel, et al., 2019). Επιπλέον, η ανωμαλία στον ωθηκικό κύκλο αποτελεί φυσιολογικό εύρημα και η παράταση του

μέχρι την ενηλικίωση συσχετίζεται θετικά με την ωθηκική δυσλειτουργία κατά την ενήλικη ζωή (Lizneva, et al., 2016).

Την τελευταία δεκαετία έχουν προταθεί δύο ομάδες κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου στον εν λόγω πληθυσμό. Η πρώτη έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και την Αμερικανική Εταιρία Ιατρικής της Αναπαραγωγής (ASRM) και η δεύτερη από την Ενδοκρινολογική Κοινότητα (Endocrine Society). Και οι δύο συμφωνούν στο γεγονός ότι εάν δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση του ΣΠΩ με τα κριτήρια των ενηλίκων τότε πρέπει να τεθεί με βάση:

- i. την ύπαρξη του δασυτριχισμού ή τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος των ασθενών
- ii. με τη ολιγομηνόρροια διάρκειας τουλάχιστον 2 ετών μετά την εμμηναρχή ή με εμφάνιση πρωτοπαθούς αμηνόρροιας έως την ηλικία των 16 ετών
- iii. όγκο ωοθηκών που ξεπερνά 10 cm<sup>3</sup> (Nicolaidis, et al., 2020).

Βασική προϋπόθεση αποτελεί ο αποκλεισμός άλλων αιτιών με παρόμοιο φαινότυπο.

Πίνακας 4 - Διαγνωστικά Κριτήρια Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών στην Εφηβεία

|  | ESHRE/ ASRM<br>2012  | Endocrine Society<br>2013   |
|--|--|---|
| <b>ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία<sup>a</sup></li> <li>2. Ολιγο / αμηνόρροια<sup>b</sup></li> <li>3. Πολυκυστική μορφολογία<sup>d</sup></li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία<sup>a</sup></li> <li>2. Παρατεταμένη ολιγο / αμηνόρροια<sup>c</sup></li> <li>3. Πολυκυστική μορφολογία<sup>d</sup></li> </ol> |
|  | <p>Να πληρούνται και τα τρία κριτήρια ενώ έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες</p>   | <p>Να πληρούνται δύο από τα τρία κριτήρια ενώ έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες</p>  |
| <p><i>Υποσημείωση:</i></p> <p><sup>a</sup> Υπαρξη του δασυτριχισμού ή αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος</p> <p><sup>b</sup> Ολιγο / αμηνόρροια διάρκειας τουλάχιστον 2 ετών μετά την εμμηναρχή</p> <p><sup>c</sup> Πρωτοπαθή αμηνόρροια έως την ηλικία των 16 ετών</p> <p><sup>d</sup> Όγκος ωοθηκών &gt; 10 cm<sup>3</sup></p> |  |   |

Η θεραπεία του συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών έγκειται στη θεραπεία σημείων και συμπτωμάτων που εμφανίζονται στο αναπαραγωγικό σύστημα (Escobar-Morreale, 2018). Κάποιες θεραπείες περιλαμβάνουν τη διαχείριση των μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες συνδέονται άμεσα με τη παθογένεση του συνδρόμου, και μακροπρόθεσμα μπορεί να μειώσουν τις επιπλοκές αυτού. Η διαχείριση του μπορεί να είναι είτε συντηρητική είτε επεμβατική (Jin & Xie, 2018). Η αρχική προσέγγιση είναι κυρίως συντηρητική έχοντας ως στόχο την αλλαγή της καθημερινής ζωής της ασθενούς, ενώ η φαρμακευτική αντιμετώπιση εισάγεται για να ενισχύσει ή και να αντικαταστήσει την ανεπάρκεια αυτής. Επί αποτυχίας των προαναφερόμενων, εξετάζονται οι επεμβατικές θεραπείες.

#### *Μη φαρμακευτική θεραπεία*

### **ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΟΤΗΤΑ**

Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι το 80% των γυναικών με ΣΠΩ έχουν Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI)  $> 30\text{kg/m}^2$  το οποίο συσχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση ανδρογόνων, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία (Escobar-Morreale, 2018; Jin & Xie, 2018). Οι παρεμβάσεις για την αλλαγή των καθημερινών συνηθειών είναι η ισορροπημένη διατροφή και η άσκηση που έχουν ως στόχο τη μείωση του βάρους και την ευαισθητοποίηση των κυττάρων στην ινσουλίνη (Kshetrimayum, et al., 2019). Επιπρόσθετα, δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (Low glycaemic index diet – GI) φαίνεται να είναι ευεργετικές στη ρύθμιση της περιοδικότητας του εμμηνορρυσιακού κύκλου καθώς και στην ενίσχυση της πρόσληψης ινσουλίνης από τα κύτταρα (Cunningham, 2017). Οι παραπάνω λόγοι καθιστούν τις συγκεκριμένες δίαιτες απαραίτητες για τον περιορισμό επιδείνωσης του συνδρόμου. Τέλος, έχει δειχθεί ότι η ελάττωση της καθιστικής ζωής, η ενσωμάτωση της άσκησης στην καθημερινότητα και η ισορροπημένη διατροφή συσχετίζεται με μείωση του σωματικού βάρους, βελτιστοποίηση στην απόκριση των κυττάρων στην ινσουλίνη και την ομαλοποίηση της περιοδικότητας του εμμηνορρυσιακού κύκλου (Rashid, et al., 2022).

#### *Φαρμακευτική θεραπεία*

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ**

Στις γυναίκες που δεν θέλουν να τεκνοποιήσουν, η φαρμακευτική αγωγή εκλογής είναι η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών χαπιών (oral contraceptive pill – OCP) ή προγεστερόνης (Williams, et al., 2016). Και τα δύο χρησιμοποιούνται για τη εξομάλυνση των ορμονολογικών διαταραχών που έχουν ως αντίκτυπο τις



διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Τα αντισυλληπτικά χάπια δρουν μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης για την έκκριση της LH και ακολούθως μειώνεται η παραγωγή ανδρογόνων από την ωθήκη (Rashid, et al., 2022). Επιπλέον, δρουν ως ανταγωνιστές στους υποδοχείς ανδρογόνων των επινεφριδίων, δεσμεύουν την τεστοστερόνη και τη διυδροτεστοστερόνη, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η περιφερική έκκριση ανδρογόνων (Nicolaidis, et al., 2020). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα OCP έχουν παρενέργειες όπως την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αύξηση στην αντίσταση της ινσουλίνης και της φλεγμονώδους αντίδρασης σε γυναίκες με ή και χωρίς σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Επίσης, θα πρέπει να δίνονται με μεγάλη προσοχή σε γυναίκες με δυσλιπιδαιμία επειδή αυξάνουν τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο αίμα (Ibanez, et al., 2017). Τα νεότερης γενιάς OCP περιέχουν προγεσταγόνα (δηλαδή φυλετικά στεροειδή) με λιγότερη ανδρογονικότητα (δεσογεστρέλη, νοραιθιστερλone, νορελγεστρομίνη) ενώ δύο προγεσταγόνα δρουν ως ανταγωνιστές ανδρογονικών υποδοχέων (οξική κυπροτερόνη σε χαμηλές δόσεις και δροσπιρενόνη) έχοντας ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση της υπερανδρογοναιμίας (Rashid, et al., 2022). Η δροσπιρενόνη και η εθυλεστραδιολη είναι ένας συνδυασμός που θεωρείται ιδανικός για τη θεραπεία του ΣΠΩ.

#### **ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ – ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ**

Για τα συμπτώματα του δασυτριχισμού χρησιμοποιούνται αντιαδρογόνα, όπως παραδείγματος χάρη η σπιρονολακτόνη, φλουταμίδη και φυναστερίδη, τα οποία μειώνουν τη συγκέντρωση των ανδρογόνων (Rashid, et al., 2022). Τα αντιαδρογόνα δρουν σε διαφορετικές οδούς έχοντας όμως τον ίδιο αντίκτυπο, τον περιορισμό της υπερανδρογοναιμίας. Η σπιρονολακτόνη, δρα ως αναστολέας με την πρόσδεση της στους υποδοχείς ανδρογόνων (Nicolaidis, et al., 2020). Η πρόσδεση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε θηλυκό φαινότυπο ενός αρσενικού εμβρύου στην περίπτωση που η ασθενής μείνει έγκυος. Για αυτόν το λόγο, η σπιρονολακτόνη δίνεται σε συνδυασμό με τα αντισυλληπτικά χάπια.

Η φλουταμίδη είναι ένα μη στεροειδές αντιαδρογόνο δίχως προγεσταγόνο δράση που αντιμετωπίζει αποτελεσματικά το δασυτριχισμό. Παρόλα αυτά, συνταγογραφείται σπάνια λόγω της ηπατοτοξικότητας που μπορεί να προκαλέσει και του υψηλού κόστους της. Η φυναστερίδη αποτελεί αναστολέα της παραγωγής της διυδροτεστοστερόνης και η χρήση της οδηγεί σε αποτελεσματικό περιορισμό του δασυτριχισμού (Williams, et al., 2016; Rashid, et al., 2022).

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, τα αντισυλληπτικά χάπια συμβάλλουν άμεσα στον περιορισμό τόσο της κλινικής όσο και της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας και επομένως αποτελούν βασικό κομμάτι της θεραπείας του δασυτριχισμού.

## ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ/ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αντιδιαβητική αγωγή είναι στο προσκήνιο για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους των γυναικών με ΣΠΩ όταν οι αλλαγές στη διατροφή και η άσκηση δεν έχουν τις επιθυμητές εκβάσεις.

Ένα είδος αντιδιαβητικών φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στις γυναίκες με ΣΠΩ είναι οι αγωνιστές GLP – 1. Οι αγωνιστές GLP – 1 μιμούνται τη δράση των ινκρετινών (incretins) οι οποίες είναι ορμόνες που εκκρίνονται από το έντερο ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής και αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος (Rashid, et al., 2022). Οι αγωνιστές GLP – 1 έχουν διττό ρόλο: μειώνουν την υπεργλυκαιμία και το σωματικό λίπος σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Δύο αγωνιστές έχουν μελετηθεί για το ΣΠΩ μέχρι στιγμής: η λιραγλουτίδη (liraglutide) και η εξανατίδη(exenatide) (Nicolaidis, et al., 2020).

Η λιραγλουτίδη έχει φανεί να μειώνει το σωματικό βάρος, την παραγωγή τεστοστερόνης και βελτιώνει την ωοθυλακιορρηξία στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Σε σύγκριση με τη μετοφομίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη στην απώλεια βάρους και στη βελτίωση της ανοχής στην ινσουλίνη. Από την άλλη πλευρά, έχουν καταγραφεί, μετά τη διακοπή της θεραπείας, περιπτώσεις επανάκτησης του βάρους (Rashid, et al., 2022). Συνολικά, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη φαρμακευτική ουσία η οποία μέλει να εκτιμηθεί για τη θεραπεία του ΣΠΩ.

Η εξανατίδη φέρεται να έχει θετική επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους και ειδικά στη μείωση της κεντρικής συσσώρευσης αδιποκυττάρων, στη μείωση της κατανάλωσης τροφής, στη σταθεροποίηση του ωοθηκικού κύκλου και επομένως στην επίτευξη εγκυμοσύνης (Williams, et al., 2016). Σε μελέτη που έλαβαν μέρος παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, μετρήθηκε η επίδραση της μετοφομίνης (δοσολογία 1g δύο φορές την ημέρα) έναντι της εξανατίδης (10ug δύο φορές την ημέρα) και παράλληλα η αποτελεσματικότητά τους αν συνδυαστούν σε θεραπευτικό σχήμα (μετοφομίνη 1g + εξανατίδη 10ug δύο φορές την ημέρα) (Rashid, et al., 2022). Τα αποτελέσματα της υποδεικνύουν ότι το συνδυαστικό σχήμα θεραπείας έχει σαφώς περισσότερα οφέλη στην ωοθυλακιορρηξία και τη σταθεροποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η θεραπευτικής της αξία μέλει να εξακριβωθεί με τη διεξαγωγή μελλοντικών μελετών που θα περιλαμβάνουν περισσότερες ασθενείς με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Ένα επιπλέον αντιδιαβητικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται είναι οι αναστολείς DPP – 4. Σε μοριακό επίπεδο, ενισχύουν τα επίπεδα της ινκρετίνης η οποία αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα και άρα μειώνει τα επίπεδα της στο αίμα. Στο σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έχουν μελετηθεί οι εξής τρεις αναστολείς DPP – 4: η σιταγλιπτίνη (sitagliptin), αλογλιπτίνη (alogliptin), και η λιναγλιπτίνη (linagliptin) (Rashid, et al., 2022). Ο πρώτος μελετήθηκε σε περιπτώσεις υπέρβαρων γυναικών με ΣΠΩ οι οποίες δεν κατάφεραν να χάσουν σωματικό βάρος με αλλαγές στην καθημερινότητά τους, ενώ, παράλληλα δεν ανέχτηκαν τη μετοφομίνη ως θεραπευτική λύση. Τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι αποτελεί πιθανή θεραπευτική ουσία, ωστόσο, περαιτέρω μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας πρέπει να διεξαχθούν μελλοντικά για να επιβεβαιωθούν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα. Τέλος, ο

συνδυασμός των αναστολέων φαίνεται να έχει συνεργατική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης και την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου (Nicolaidis, et al., 2020).

Ένα άλλο είδος αναστολέων, οι SGLT2, πιθανολογείται να έχουν θετική επίδραση στην υπεργλυκαιμία. Οι αναστολείς SGLT2 δρουν με τελείως διαφορετικό μηχανισμό από όσους έχουν προηγηθεί επειδή δεν σχετίζονται με την ενίσχυση της παραγωγής και έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας (Nicolaidis, et al., 2020). Αντίθετα, στοχεύουν υποδοχείς που βρίσκονται στα εγγύς σωληνάκια των νεφρώνων με σκοπό τον περιορισμό της επαναρρόφησης της γλυκόζης και του νατρίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποδοτικότερη απέκκριση γλυκόζης, την μεγαλύτερη απώλεια βάρους και ελαττώνουν τον κίνδυνο επιπλοκών από το διαβήτη τύπου 2. Τέτοιος αναστολέας είναι η Empagliflozin, η οποία έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικότερη από τη Μετφορμίνη στην απώλεια βάρους, την μείωση του BMI και στη συγκέντρωση αδιποκυττάρων. Παρόλα αυτά, η επίδραση της στην υπερανδρογοναιμία είναι παρόμοια με της μετφορμίνης (Rashid, et al., 2022). Τα ευρήματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Πρόσφατα, ένας αναστολέας που καλείται λουσεογλιφλοζίνη (luseogliflozin) δρα στους υποδοχείς SGLT 1 και 2 και φέρεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του ΣΠΩ. Η ευεργετικότητα του μέλλει να διαλευκανθεί μελλοντικά (Williams, et al., 2016; Rashid, et al., 2022).

### *Συμπληρωματικές Θεραπείες*

Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος είναι συμπληρώματα διατροφής όπως οι βιταμίνες καθώς και άλλες φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για περιορισμό του κινδύνου επιπλοκών του ΣΠΩ. Στην κατηγορία των βιταμινών, η Βιταμίνη D διαδραματίζει καίριο ρόλο και ο συνδυασμός της με το ασβέστιο συσχετίζεται με τον περιορισμό της κλινικής υπερανδρογοναιμίας, τη βελτίωση της ωοθυλακιόρρηξίας, την ομαλοποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου (Jin & Xie, 2018). Ταυτόχρονα φαίνεται να σταθεροποιεί τη ΑΜΗ στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις της και πιθανότατα οδηγεί στην φυσιολογική ωρίμανση των ωοθυλακίων στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ (Rashid, et al., 2022).

Επιπρόσθετα, η ινοσιτόλη φαίνεται να συνδράμει στην διαχείριση των μεταβολικών και ενδοκρινολογικών διαταραχών που απαντώνται στο ΣΠΩ (Pkhaldze, et al., 2021). Η θεραπεία με δυο ισομερή ινοσιτόλης, την μυο – ινοσιτόλη (MI) και την D – chiro – ινοσιτόλη (DCI) προτιμάται επειδή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ελαττώνουν τη συγκέντρωση των ανδρογόνων στον ορό και άλλα σημεία του μεταβολικού συνδρόμου (Rashid, et al., 2022). Ο κύριος ρόλος τους είναι να δρουν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι και έχουν διαφορετικούς ενδοκυττάρους στόχους. Η MI μετατρέπεται σε μια φωσφογλυκάνη ινοσιτόλης (MI – IPG) που εμπλέκεται στην ενδοκυττάρωση της γλυκόζης ενώ η DCI μετατρέπεται σε ένα δεύτερο αγγελιοφόρο DCI – IPG ο οποίος εμπλέκεται στη σύνθεση της γλυκόζης. Η DCI σε χαμηλές ποσότητες μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα

των ανδρογόνων, αντίθετα η ΜΙ συγκεντρώνεται κυρίως στις ωοθήκες και ενισχύει το σηματοδοτικό μονοπάτι της FSH (Nicolaidis, et al., 2020). Συνολικά, και τα δυο ισομερή ινοσιτόλης μειώνουν τα επίπεδα της LH, την αναλογία LH / FSH στην ωοθήκη και τα επίπεδα της τεστοστερόνης. Τα δύο ισομερή MI/ DCI μπορούν να χορηγηθούν μαζί οδηγώντας σε υψηλότερη αποτελεσματικότητα με αναλογία 40:1 (Merviel, et al., 2021).

Σε in vitro πειράματα στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών έχει παρατηρηθεί ότι οι στατίνες περιορίζει την παραγωγή των φυλο – συσχετιζόμενων στεροειδών ορμονών τόσο σε φυσιολογικές ωοθήκες όσο και σε πολυκυστικές ανεξαρτήτου συγκέντρωσης χοληστερόλης (Nicolaidis, et al., 2020). Επιπρόσθετα, φαίνεται να περιορίζει τη δυσλιπιδαιμία και τη φλεγμονώδη αντίδραση. Όλοι οι παραπάνω λόγοι οδήγησαν τις στατίνες να εγκαθιδρυθούν και να εισαχθούν στα πρωτόκολλα θεραπείας του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (Jin & Xie, 2018; Witchel, et al., 2019; Rashid, et al., 2022).

Πέρα από τις φαρμακευτικές ουσίες, οι γυναίκες με ΣΠΩ καταφεύγουν σε άλλες εναλλακτικές θεραπείες για τον περιορισμό των συμπτωμάτων κυρίως της ακμής και του δασυτριχισμού. Και στις δυο περιπτώσεις μια κοινή εναλλακτική είναι η χρήση λέιζερ για την απομάκρυνση σημαδιών ακμής και της τριχοφυΐας (Witchel, et al., 2019).

Πίνακας 5 - Φαρμακευτική Αγωγή στο ΣΠΩ

| ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ                                | ΕΠΙΔΡΑΣΗ   | ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ   |
|---|--|--|
| Μετφορμίνη  | Υπερινσουλιναίμια, υπερανδρογοναιμία, ανωοθυλακιορρηξία                            | Ναυτία, έμετος, διάρροια, μεταλλική γεύση, γαλακτική οξέωση      |
| Αντισυλληπτικά χάπια (OCP)                        | Ρύθμιση ωοθηκικού κύκλου, δασυτριχισμός, πρόληψη καρκίνου του ενδομητρίου          | Αύξηση βάρους, κατακράτηση υγρών                                 |
| Κλομφαίνη   | Ωοθυλακιορρηξία  | Διαταραχές διάθεσης, διαταραχές όρασης, πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία |
| Ανάλογα Γοναδοτροπινών                            | Ωοθυλακιορρηξία  | Ωοθηκική υπερδιέγερση, πολλαπλές εγκυμοσύνες                     |
| Μυο – ινοσιτόλη (MI), D – chiro – ινοσιτόλη (DCI) | Υπερανδρογοναιμία, ανωοθυλακιορρηξία   | Ναυτία, διαταραχές ύπνου, πονοκέφαλος, κόπωση                    |
| Σπιρονολακτόνη                                    | Δασυτριχισμός, ακμή  | Απορρύθμιση ωοθηκικού κύκλου, υπερκαλιαιμία, υπόταση             |
| Λιραγλουτίδη (liraglutide), Εξανατίδη(exenatide). | Ελάττωση σωματικού βάρους, ανωοθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία, υπερινσουλιναίμια | Ναυτία, στομαχικές διαταραχές                                    |

|                                      |  |   |
|--------------------------------------|--|---|
| Sitagliptin, Alogliptin, Linagliptin | Υπερινσουλιναίμια, παχυσαρκία                    | Πονοκέφαλος, επιρρέπεια σε λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού |
| Empagliflozin                        | Παχυσαρκία, υπερανδρογοναιμία, υπερινσουλιναίμια | Ναυτία, πονοκέφαλος   |
| Στατίνες                             | Υπερανδρογοναιμία, δυσλιπιδαιμία                 | -   |
| Βιταμίνη D                           | Ρύθμιση ωθητικού κύκλου, υπερανδρογοναιμία       | Απώλεια βάρους, μειωμένη όρεξη                              |
| Ασβέστιο                             | Ρύθμιση ωθητικού κύκλου, ανωοθυλακιορρηξία       | Ξηροστομία, πονοκέφαλος                                     |

---

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

---

Ως Υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης έπειτα από 1 χρόνο συστηματικών προσπαθειών χωρίς τη χρήση αντισύλληψης (WHO, 2024). Υπολογίζεται ότι το 84% των ζευγαριών θα επιτύχουν εγκυμοσύνη στον πρώτο χρόνο προσπαθειών ενώ το 92% στο δεύτερο χρόνο (Carson & Kallen, 2022). Τα ποσοστά εμφάνισης υπογονιμότητας ποικίλουν ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι το 17,5% του ενήλικου πληθυσμού πλήττεται από αυτήν (WHO, 2023). Σε βάθος τριάντα ετών (1990 – 2021) βρέθηκε ότι στην Ευρώπη το ποσοστό έφτασε στο 34%, στην Ωκεανία στο 39,7% και στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου στο 15,2% (Sexual and Reproductive Health and Research, 2023). Σε δημοσίευση του CDC (Centers for Disease Control and Prevention) φαίνεται ότι η υπογονιμότητα επηρεάζει το 13,4% των γυναικών στις Η.Π.Α. ηλικίας 15 έως 49 ετών (Centers for Disease Control and Prevention, 2023).

### ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

---

Όσα ετερόφυλα ζευγάρια δεν έχουν επιτύχει εγκυμοσύνη μετά από ένα χρόνο προσπαθειών χωρίς αντισύλληψη, τότε, θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω εκτίμηση. Η πρωταρχική εκτίμηση περιλαμβάνει το αναλυτικό ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις κατάλληλες εργαστηριακές ή και απεικονιστικές εξετάσεις που θα καθарίσουν αν η υπογονιμότητα είναι αντρικής ή γυναικείας αιτιολογίας (Farquhar, et al., 2019).

Στην εκτίμηση του ανδρικού παράγοντα λαμβάνονται στοιχεία από το ιστορικό για τυχόν διαταραχές στα επίπεδα τεστοστερόνης (λίμπινο, πιθανή στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία) και τη δυσλειτουργία των όρχεων (ιστορικό σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, τραυματισμός, ακτινοθεραπείες). Σε επίπεδο εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να διενεργηθεί μέτρηση τεστοστερόνης, FSH, LH, και σπερμοδιάγραμμα (Thurston, et al., 2019).

Ο γυναικείος παράγοντας ελέγχεται ενδελεχώς. Αναλυτικότερα, είναι σημαντικό να παρθεί αναλυτικό ιστορικό, το οποίο θα περιλαμβάνει πλήρη καταγραφή ιστορικού εμμηνορρυσιακού κύκλου (ηλικία εμμηναρχής, μέσο διάστημα εμμηνορρυσιακού κύκλου, αριθμός εμμηνορρυσιακών κύκλων το χρόνο, ιστορικό χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων), διαγνωσμένα νοσήματα που επηρεάζουν τη γονιμότητα (θυρεοειδίτιδες, Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων – CAH, Υποθαλαμική Αμηνόρροια – HA), αλλαγές στο σωματικό βάρος (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη), ιστορικό δυσμηνόρροιας και δυσπαρεύνιας που αποτελούν ενδείξεις ενδομητρίωσης και ύπαρξη φλεγμονωδών νόσων της πυέλου (πόνος, εκκρίσεις, Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενα Νοσήματα) (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021). Όσο αναφορά την κλινική εξέταση, επικεντρώνεται στην αξιολόγηση του BMI, του βαθμού υπερτρίχωσης μέσω της κλίμακας Ferriman – Gallwey, της ακμής και την πυελική εξέταση. Τέλος, για τον προσδιορισμό της υπογονιμότητας μπορούν να διενεργηθούν

εργαστηριακές εξετάσεις για τον αποκλεισμό νοσημάτων που έχουν προκύψει από τη διαφοροδιάγνωση όπως η μέτρηση TSH, FSH, LH, οιστραδιόλης, 17 – OH διυδροπρογεστερόνης , προλάκτινης, AMH ορού όσο και απεικονιστικές εξετάσεις (u/s πυέλου και γεννητικών οργάνων) (Thurston, et al., 2019; Cedars, 2022).

Πίνακας 6 - Αρχική Προσέγγιση Υπογόνιμου Ζευγαριού

|                        | Γυναίκες   | Άντρες   |
|------------------------|--|--|
| <b>ΙΣΤΟΡΙΚΟ</b>        |  |  |
|                        | <b>Εμμηνορρυσιακός κύκλος:</b><br>μέσος όρος διάρκειας κύκλου ανά μήνα,<br>πλήθος εμμηνορρυσιακών κύκλων το χρόνο,<br>ιστορικό αγωγής με αντισυλληπτικά δισκία | <b>Επίπεδα τεστοστερόνης:</b><br>λίμπιντος,<br>στυτική δυσλειτουργία,<br>γυναίκομαστία   |
|                        | <b>ΗΑ:</b><br>απώλεια βάρους,<br>υπέρμετρη σωματική άσκηση,<br>άγχος,<br>ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού  | <b>Παράγοντες κινδύνου για δυσλειτουργία όρχεων:</b><br>ιστορικό ορχίτιδας,<br>επιδιδυμίτιδας, ΣΜΝ,<br>τραυματισμού,<br>προηγούμενες ακτινοθεραπείες |
|                        | <b>ΣΠΩ / ΣΑΗ:</b><br>δασυτριχισμός,<br>ακμή,<br>ολιγομηνόρροια   |  |
|                        | <b>Ενδομητρίωση:</b><br>δυσμηνόρροια, δυσπαρέυνια,<br>πυελικός πόνος   |  |
|                        | <b>Φλεγμονώδης Νόσος της Πυέλου:</b><br>πόνος, εκκρίσεις, ΣΜΝ  |  |
| <b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ</b> |  |  |
|                        | <b>Σημεία Υπερανδρογονισμού:</b><br>βαθμός υπερτρίχωσης μέσω κλίμακας Ferriman – Gallwey,<br>ακμή  | Εξέταση ορχικού όγκου με ορχιδόμετρο Prader,<br>εξέταση επιδιδυμίδας   |
|                        |  | πυελική εξέταση  |
| <b>ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ</b>       | <b>Έλεγχος για Rubella</b>   | <b>Σπερμοδιάγραμμα</b>   |
| ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ          | Μέτρηση προγεστερόνης,<br>FSH, LH, οιστραδιόλης,<br>SHBG, AMH, 17-OHP στην ωοθυλακική φάση,<br>τεστοστερόνης, προλακτίνη                                       | Μέτρηση FSH, LH, SHBG,<br>τεστοστερόνη   |
| ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ         | Ενδοκολπικός υπέρηχος (TVUS),<br>Υπέρηχο-σαλπιγγογραφία (HyCoSy),<br>Υστεροσαλπιγγογραφία (HSG)  | U/S όσχεου για ύπαρξη κισκοκήλης ή κάποιας απόφραξης   |



Το National Institute for Health and Care Excellence – NICE αναφέρει ότι οι πιο κοινές αιτίες υπογονιμότητα είναι ο ανδρικός παράγοντας στο 30% των περιπτώσεων, ο γυναικείος παράγοντας στο 55% με τις διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας (25%), ανωμαλίες σαλπίγγων (20%) και μήτρας (10%). Στο 15% των περιπτώσεων η υπογονιμότητα παραμένει άγνωστης αιτιολογίας παρά την καθιερωμένη προσέγγιση (NICE, 2017).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει ταξινομήσει σε υποκατηγορίες τους παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα των γυναικών με στόχο τη βέλτιστη διαχείριση της (Farquhar, et al., 2019).

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

---

Με γνώμονα μόνο το γυναικείο παράγοντα, η βασική κατηγοριοποίηση της Υπογονιμότητας είναι η ακόλουθη:

- I. Ωοθηκικής Αιτιολογίας Υπογονιμότητα
- II. Σαλπινγικής Αιτιολογίας Υπογονιμότητα
- III. Ανωμαλίες μήτρας

#### I. Ωοθηκικής Αιτιολογίας Υπογονιμότητα

Στις περιπτώσεις Υπογονιμότητας που οφείλονται στην Ωοθήκη, υπάρχει διαταραχή στη διαδικασία ωρίμανσης του ωοθυλακίου. Ο τυπικός εμμηνορρυσιακός κύκλος διαρκεί 25 – 35 ημέρες. Οποιοσδήποτε εμμηνορρυσιακός κύκλος < 21 ημερών και > 35 ημερών πρέπει να διερευνάται. Γυναίκες δίχως έμμηνο ρύση καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους έχουν πρωτοπαθή αμηνόρροια. Μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή ανάπτυξη των γονάδων είτε σε ανεξήγητες αιτίες. Ως δευτεροπαθής αμηνόρροια καλείται η ύπαρξη έμμηνο ρύσεως με διαστήματα ανοωθυλακιορρηξίας > 6 μηνών. Κοινές αιτίες που οδηγούν σε δευτεροπαθή αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια είναι ενδοκρινολογικές διαταραχές του υποθαλάμου, της υπόφυσης, του θυρεοειδούς αδένου, των επινεφριδίων και των ωοθηκών (Klein, et al., 2019; Farquhar, et al., 2019).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τις διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας σε 3 κατηγορίες (World Health Organization, 1973):

- Group I: Ανεπάρκεια άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης
- Group II: Ανεπάρκεια άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθήκης
- Group III: Ανεπάρκεια Ωοθήκης

#### *Group I: Ανεπάρκεια άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης*

Η Ανεπάρκεια του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή GnRH και ακολούθως τη μειωμένη έκκριση LH και FSH. Η Υποθαλαμική Αμηνόρροια (Hypothalamic Amenorrhoea – HA) αποτελεί απόρροια

δυσλειτουργίας του Υποθαλάμου επομένως και του άξονα κι η αντιμετώπιση της έγκειται στις αλλαγές της καθημερινής ζωής (αύξηση BMI σε περιπτώσεις λιποβαρούς γυναικών, μείωση έντονης σωματικής άσκησης, αντιμετώπιση διαταραχών σίτισης), στη θεραπεία υποκατάσταση με οιστρογόνα και προγεστερόνη. Αν αποτύχουν οι προηγούμενες παρεμβάσεις τότε μπορεί να αξιοποιηθεί η τεχνητή γονιμοποίηση (Assisted Reproduction Technology – ART) (Roberts, et al., 2020). Επιπλέον, γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, δηλαδή επίπεδα προλακτίνης > 20 ng/ml, μπορούν εμφανίσουν υπογονιμότητα κι η θεραπεία εκλογής είναι οι αγωνιστές ντοπαμίνης (Delcour, et al., 2019; Thara & Bhusal, 2023). Γυναίκες με ανεπαρκώς ανεπτυγμένα πρωτογενή και δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου πιθανώς να πάσχουν από Συγγενή Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό (Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism – CHH). Η ατελής ανάπτυξη των γονάδων είναι αποτέλεσμα διαταραχής του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης και πρέπει να διεξαχθεί MRI εγκεφάλου, γενετική ανάλυση καθώς επίσης λήψη αναλυτικού οικογενειακού ιστορικού (Raivio & Miettinen, 2019; Fanis, et al., 2023).

#### *Group II: Ανεπάρκεια άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθήκης*

Η πιο κοινή νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθήκης είναι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Το 70% των γυναικών με ανωοθυλακιωρηξία διαγιγνώσκονται με ΣΠΩ (Carson & Kallen, 2022). Η θεραπεία εκλογής είναι οι παρεμβάσεις που σχετίζονται με μείωση του σωματικού βάρους, υγιεινή διατροφή, άσκηση για πρόληψη επιπλοκών όπως η υπερινσουλιναιμία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο. Στην περίπτωση που αποτύχουν οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις τότε η φαρμακευτική αγωγή εκλογής είναι η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών χαπιών και η μετφορμίνη.

#### *Group III: Ανεπάρκεια Ωοθήκης*

Το πλήθος και η ηλικία των ωοθυλακίων αποτελούν ένδειξη γονιμότητας. Με την πάροδο της ηλικίας της γυναίκας το πλήθος των ωοθυλακίων που βρίσκονται στην ωοθήκη μειώνονται καθώς είναι πεπερασμένος ο αριθμός τους (400 – 500 κατά τη γέννηση). Ο αριθμός των ωοθυλακίων (ωοθηκική εφεδρεία) μπορεί να μετρηθεί μέσω υπερήχου είτε με τη μέτρηση της AMH στον ορό του αίματος (Buratini, et al., 2022).

Από την άλλη πλευρά, τα ωοθυλάκια τα οποία παραμένουν στην ωοθήκη για μεγάλο χρονικό διάστημα διατρέχουν τον κίνδυνο αλλοίωσης (Ahmed, et al., 2020). Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, ωστόσο, θεωρείται ότι η γενετική πληροφορία αλλοιώνεται με το πέρασμα του χρόνου λόγω επίδρασης του περιβάλλοντος (στρες, φαρμακευτικές ουσίες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου) με αποτέλεσμα τις μεταλλάξεις σε επίπεδο γονιδιώματος (Snider & Wood, 2019; Wang, et al., 2021). Το αποτέλεσμα αυτών των μεταλλάξεων μπορεί να είναι η εμφάνιση συνδρομικών εμβρύων, οι αποβολές και γενικότερα προβλήματα γονιμότητας στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Επιπλέον, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός, ο οποίος φαίνεται να εμπλέκεται στην αλλοίωση της γενετικής πληροφορίας είναι ο μη διαχωρισμός των ανασυνδιασμένων χρωμοσωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, φυσιολογικά κατά την μειωτική διαίρεση των αρχέγονων γαμετικών κυττάρων προς τη δημιουργία των τελικώς διαφοροποιημένων γαμετών, των ωοκυττάρων, τα ομόλογα χρωμοσώματα (τα χρωμοσώματα που κωδικοποιούν για την ίδια γενετική πληροφορία) ανταλλάσσουν γενετική πληροφορία με τη διαδικασία του ομόλογου ανασυνδιασμού (Nussbaum, et al., 2011). Στα σημεία όπου έχει γίνει ο ανασυνδιασμός τα ομόλογα χρωμοσώματα συγκρατούνται μέσω δομών που καλούνται χιάσματα. Αυτά τα χιάσματα συνεχίζουν να υφίστανται μέχρι να γίνει η έναρξη της μειωτικής διαίρεσης II, η οποία ξεκινά κατά την ωοθυλακιορρηξία και την ωρίμανση του ωαρίου. Όσο περισσότερο παραμένει το ωάριο στην μειωτική διαίρεση I τόσο αυξάνεται η πιθανότητα μη διαχωρισμού των χρωματίδων με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανευπλοειδίας και αυτόματων αποβολών (MacLennan, et al., 2015; Nakagawa & FitzHarris, 2017).

Σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε ποντίκια φαίνεται ότι η απώλεια των τελομερών (επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA στο τέλος των χρωμοσωμάτων) με την πάροδο της ηλικίας συσχετίζεται με τη μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία και τη δυσκολία επίτευξης κύησης (Farquhar, et al., 2019). Τέλος, άλλοι μηχανισμοί που μπορεί να συμβάλλουν στην υπογονιμότητα είναι οι επιγενετικές τροποποιήσεις του γονιδιώματος, η απώλεια της πρωτεόστασης, οι μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA και οι πολυμορφισμοί SNP (Baudat, et al., 2019; Singh, et al., 2021; Kumar, et al., 2024).

Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις γυναικών των οποίων οι ωοθηκικές εφεδρείες μηδενίζονται πρόωρα πριν την εμμηνόπαυση. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται Πρωτοπαθής Ανεπάρκεια Ωοθηκών (Primary Ovarian Insufficiency – POI ή Premature Ovarian Failure – POF) (NICHD Information Resource Center, 2022). Τα αίτια που οδηγούν στην POI είναι ποικίλα όπως το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Εύθραυστου X (Fragile X Syndrome), κυτταροτοξικές θεραπείες ή ιδιοπαθή αίτια (Endocrine Society, 2022). Στο Σύνδρομο Turner παρατηρείται αυξημένος ρυθμός απόπτωσης αρχέγονων γαμετικών κυττάρων κατά την 18<sup>η</sup> εβδομάδα εμβρυικής ζωής ή κατά την περιγεννητική περίοδο (National Human Genome Research Institute, 2013; Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER), 2024). Αντίθετα, στο σύνδρομο Εύθραυστου X η εμφάνιση του POI εξαρτάται από το πλήθος επαναλήψεων του τρινουκλεοτιδίου CGG. Αναλυτικότερα, το σύνδρομο Εύθραυστου X οφείλεται στην επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου CGG πάνω από 200 φορές στο γονίδιο FMR1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα X. Η αυξημένη επανάληψη του κωδικονίου σχετίζεται θετικά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμμηνορρυσιακών διαταραχών, POI, ανευπλοειδίας και αποβολών (NICHD Information Resource Center, 2021; Centers for Disease Control and Prevention., 2024).

Τέλος, το POI εμφανίζεται ακόμη και σε γυναίκες με επαρκή αριθμό ωαρίων τα οποία δεν ωριμάζουν ποτέ, καθώς εντοπίζεται κώλυμα στις βιοχημικές οδούς ωρίμανσης (ανεπάρκεια ενζύμων, συμπαραγόντων) (NICHD Information Resource Center, 2022).

## II. Σαλπινγκικής Αιτιολογίας Υπογονιμότητα

Η βατότητα των Σαλπίνγων μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα των γυναικών. Η υπογονιμότητα σαλπινγκικής αιτιολογίας μπορεί να περιλαμβάνει από ελαφριά αλλοίωση των ωαγωγών μέχρι την απόφραξη ή την ολική απουσία τους. Τα αίτια των αλλοιώσεων ποικίλουν, μπορεί να οφείλονται σε λοιμώξεις (όπως γονόρροια, χλαμύδια και φλεγμονώδεις νόσους της πυέλου), σε προηγούμενα χειρουργεία που έχουν διεξαχθεί στην πύελο (ενδομητρίωση, σκωλικοειδεκτομή, γενετικές διαταραχές) και σε καρκίνο της μήτρας ή του τραχήλου (Centers for Disease Control and Prevention., 2024). Η απόφραξη των σαλπίνγων μπορεί να είναι είτε μονόπλευρη είτε αμφοτερόπλευρη. Σε μερικές περιπτώσεις η απόφραξη μπορεί να περιορίζεται στο κοιλιακό στόμιο της σάλπιγγας, το οποίο γεμίζει διαυγές υγρό (υδροσάλπιγγα) (Farquhar, et al., 2019). Τέλος, η γενικότερη δυσλειτουργία των ωαγωγών για τη μεταφορά του ωαρίου από την ωοθήκη προς τη μήτρα συσχετίζεται με την έκπτωση της γονιμότητας.

Η ενδομητρίωση είναι από τις συχνότερες καταστάσεις που συσχετίζονται γυναικεία υπογονιμότητα. Υπολογίζεται ότι περίπου το 25% - 50% των γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας θα διαγνωστούν με ενδομητρίωση (Gruber & Mechsner, 2021). Ως ενδομητρίωση καλείται η νόσος κατά την οποία το στρώμα του ενδομητρίου, που φυσιολογικά εντοπίζεται στη μήτρα, αναπτύσσεται εκτός αυτής, συνήθως εντός του περινέου (ωαγωγοί, ωοθήκες) (Department of Health and Human Services, Office on Women's Health, 2020). Μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία ουλών ή αλλοιώσεων στις ωοθήκες ή τις σάλπιγγες, ανάλογα με τον τόπο ανάπτυξης, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η συνέχεια του επιθηλίου είτε να καθίσταται αδύνατη η μεταφορά του ωαρίου εκτός της ωοθήκης προς τις σάλπιγγες (Vercellini, et al., 2023). Ακόμη, η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που παρουσιάζεται τοπικά επειδή εντοπίζεται διαφορετικός ιστός εντός της ωοθήκης ή του ωαγωγού, έχει ως αποτέλεσμα την τοπική συγκέντρωση κυτοκινών, προσταγλαδινών και μακροφάγων. Η τοπική συσσώρευση αυτών συνδράμει στην αναστολή ή τη διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας, στην παρεμπόδιση της μεταφοράς του ωοκυττάρου, της γονιμοποίησης του ωαρίου από το σπερματοζώαριο και της εμφύτευσης του ζυγωτού στη μήτρα (Horne & Missmer, 2022). Η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης εξαρτάται από τον αριθμό, το μέγεθος, το σημείο και το βάθος ανάπτυξης του εξωμήτριου ιστού και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν για την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης (χειρουργική αντιμετώπιση, ιατρικός υποβοηθούμενη αναπαραγωγή – ART).

## III. Ανωμαλίες μήτρας

Οποιαδήποτε διαταραχή στην ανάπτυξη των πόρων του Muller (παραμεσονεφρικοί πόροι) μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη μορφολογία της μήτρας καθώς του υπόλοιπου γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Συγκεκριμένα, οι πόροι του Muller διαφοροποιούνται σε ωοθήκες, σάλπιγγες, μήτρα και τράχηλο μήτρας οπότε οποιαδήποτε μεταλλαγή στα γονίδια που κωδικοποιούν για την ανάπτυξη του γυναικείου ουρογεννητικού συστήματος μπορεί να συμβάλλει στην υπογονιμότητα.

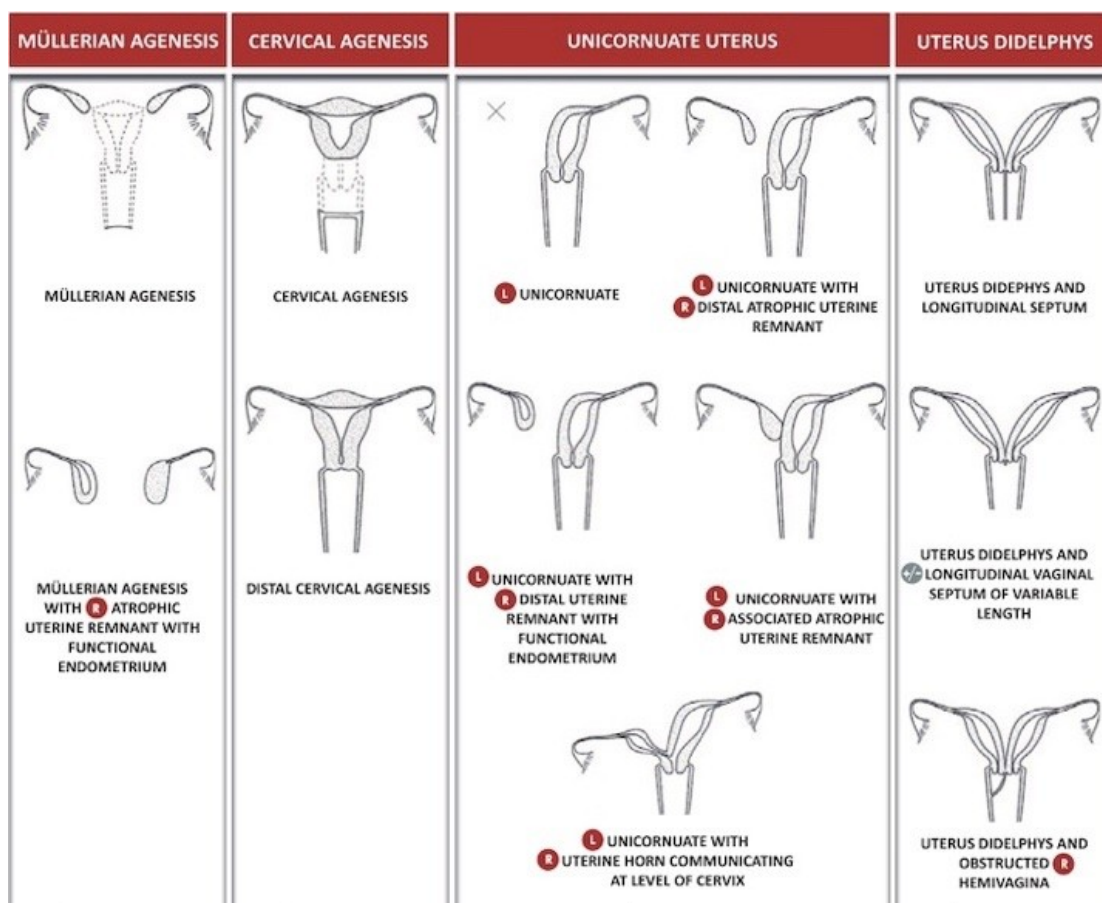
Το Σύνδρομο Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα αδυναμίας ανάπτυξης των πόρων του Muller. Πιο αναλυτικά, το σύνδρομο MRKH χαρακτηρίζεται από απλασία της μήτρας, του άνω τμήματος του κόλπου ενώ αναπτύσσονται φυσιολογικά τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Συναντάται σε 1 στα 5000 θηλυκά ζώντα νεογνά και έχουν εντοπιστεί πολλαπλές μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια που οδηγούν σε αυτό (Herlin, et al., 2020; Kyei-Barffour, et al., 2021).

Επιπλέον, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας είναι μια ομάδα μορφολογιών της μήτρας που σχετίζονται με ανώμαλη ανάπτυξη των πόρων του Muller. Ο επιπολασμός ανέρχεται στο 8% των υπογόνιμων γυναικών, 13,3% των γυναικών με ιστορικό αποβολής και έως το 24,5% των γυναικών με ιστορικό υπογονιμότητας και αποβολών (Akhtar, et al., 2020). Οι συχνότεροι τύποι συγγενών ανωμαλιών όπως κατατάσσονται από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) είναι:

- η μονόκερος μήτρα (ανάπτυξη μόνο της μισής μήτρας και της μιας σάλπιγγας),
- η δίκερος μήτρα (στην εξωτερική επιφάνεια της μήτρας υπάρχει μια εγκοπή με αποτέλεσμα το εσωτερικό τμήμα της μήτρας να χωρίζεται σε δύο κοιλότητες),
- η δίδελφου μήτρα (αποτυχία ένωσης των δύο τμημάτων των πόρων του Muller με αποτέλεσμα να υπάρχουν δύο μήτρες και δύο τράχηλοι) και
- το ατελές ή πλήρες διάφραγμα της μήτρας (φυσιολογική η εξωτερικής επιφάνεια αλλά το εσωτερικό χωρίζεται μερικώς ή πλήρως σε δύο ενδομήτριες κοιλότητες) (ASRM, 2021).

Τέλος, άλλες αιτίες που εμπλέκονται στις ανωμαλίες μήτρας είναι τα ινομώματα, οι πολύποδες ή η αδеноμύωση (διείσδυση ενδομήτριου ιστού στο μυομήτριο με συνοδή αιμορραγία και πόνο κατά την έμμηνο ρύση) (Centers for Disease Control and Prevention., 2024). Τα προαναφερόμενα συνδέονται άμεσα με καθεξιν αποβολές, αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ρήξης υμένων όμως δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν επηρεάζουν τη γονιμοποίηση (Pirtea, et al., 2023; Pados, et al., 2023).

Στο 30% των αναφερόμενων υπογόνιμων ζευγαριών, ενώ έχει ολοκληρωθεί η καθιερωμένη προσέγγιση, δεν εντοπίζεται κανένα παθολογικό εύρημα είτε στον άντρα είτε στη γυναίκα και η κατάσταση αυτή καλείται ανεξήγητη υπογονιμότητα (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2019; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020). Με βάση το International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) ως ανεξήγητη υπογονιμότητα (unexplained infertility – UI) ορίζεται η υπογονιμότητα στην οποία όσο αναφορά το γυναικείο παράγοντα υπάρχει φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών, των ωαγωγών, της μήτρας και του τραχήλου. Όσο αναφορά τον αντρικό παράγοντα υπάρχει φυσιολογική λειτουργία των όρχεων και φυσιολογική ανατομία του ουρογεννητικού συστήματος με τακτική συχνότητα συνουσίας (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, 2017).



**Εικόνα XII.**

Κατάταξη συχνότερων συγγενών ανωμαλιών της μήτρας με βάση την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) (ASRM, 2021)

Η διάγνωση της υπογονιμότητας βασίζεται στη λήψη εκτενούς ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση, οι αιματολογικές, οι βιοχημικές και οι απεικονιστικές εξετάσεις. Όπως προαναφέρθηκε αναλυτικά κατά την πρωταρχική προσέγγιση, η λήψη του γυναικείου ιστορικού πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη καταγραφή ιστορικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, διαγνωσμένα νοσήματα που επηρεάζουν τη γονιμότητα, αλλαγές στο σωματικό βάρος και στις καθημερινές συνήθειες, ιστορικό δυσμηνόρροιας, δυσπαρεύνιας και ύπαρξη φλεγμονωδών νόσων της πυέλου. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει κυρίως την αξιολόγηση του BMI, το βαθμό υπερτρίχωσης, της ακμής και την πυελική εξέταση. Με βάση τις οδηγίες του UnitedHealthcare, οι εργαστηριακές εξετάσεις που είναι αποδεδειγμένα χρήσιμες για τη διάγνωση της υπογονιμότητας είναι ο καθορισμός της συγκέντρωσης της AMH, της FSH, της LH, της εστραδιόλης, της προγεστερόνης, της προλακτίνης και της TSH (UnitedHealthCare Commercial Medical Policy, 2024). Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι εξειδικευμένες και περιλαμβάνουν τον ενδοκολπικό υπέρηχο (Transvaginal Ultrasound – TVUS), την Υστεροσαλπιγγογραφία (Hysterosalpingogram – HSG), την Υπέρηχο-σαλπιγγογραφία (Hysterosalpingo Contrast Sonography – HyCoSy), τη λαπαροσκόπηση και σε μερικές περιπτώσεις τη μαγνητική τομογραφία (MRI).

#### *Ενδοκολπικός υπέρηχος (Transvaginal Ultrasound – TVUS)*

Αρχικά, η λιγότερη επεμβατική μέθοδος είναι ο ενδοκολπικός υπέρηχος (TVUS). Εάν από το ιστορικό και τη διαφοροδιάγνωση υπάρχει υποψία παθογένειας στο ουρογεννητικό σύστημα, τότε μπορεί να διεξαχθεί TVUS το οποίο μπορεί να εντοπίσει ανωμαλίες της μήτρας, ινομυώματα και αδеноμύσεις. Επιπρόσθετα, απεικονίζονται οι ωοθήκες και πιθανές αλλοιώσεις ή ανωμαλίες καθώς, επίσης, μπορεί να εκτιμηθεί ο αριθμός των ωοθυλακίων. Η ευαισθησία της μεθόδου εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 52,6% και 77,2%, ενώ για την ανίχνευση ανωμαλιών της μήτρας φτάνει έως και το 90,6% (Farquhar, et al., 2019).

#### *Υστεροσαλπιγγογραφία (Hysterosalpingogram – HSG)*

Μια άλλη εξειδικευμένη απεικονιστική μέθοδος είναι η Υστεροσαλπιγγογραφία (HSG). Κατά την HSG γίνεται έγχυση ραδιονουκλιδίου διαμέσου του τραχήλου με στόχο την εκτίμηση της βατότητας των ωαγωγών. Η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 53% και της ειδικότητα στο 87%. Η HSG είναι δυνατόν να ανιχνεύσει πιθανή απόφραξη των ωαγωγών ενώ δεν ενδείκνυται για ανίχνευση άλλων παθολογικών καταστάσεων των ωαγωγών (Dishuck, et al., 2019; Genovese, et al., 2021).

### *Υπέρηχο-σαλπιγγογραφία (Hysterosalpingo Contrast Sonography – HyCoSy)*

Η Υπέρηχο-σαλπιγγογραφία (HyCoSy) είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος από την HSG. Σε αυτήν την περίπτωση, γίνεται έγχυση σκιαγραφικού κατά τον ενδοκολπικό υπέρηχο ώστε να απεικονιστεί η μήτρα και οι σάλπιγγες. Η ευαισθησία της HyCoSy κυμαίνεται στο 80% και η ειδικότητα στο 84% για τη διάγνωση διαταραχών των σαλπίγγων (Campbell, 2019; Xu, et al., 2023).

### *Λαπαροσκόπηση*

Για τον έλεγχο της βατότητας ή ανωμαλιών των ωαγωγών η μέθοδος που θεωρείται gold standard είναι η λαπαροσκόπηση. Πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία και επιτρέπει την απεικόνιση όλου του περινέου και παράλληλα δίνει τη δυνατότητα άμεσης παρέμβασης στις περιπτώσεις ενδομητρίωσης ή απόφραξης των ωαγωγών. Παρόλα αυτά, αποτελεί μια επεμβατική μέθοδο η οποία διατρέχει τους κινδύνους της γενικής αναισθησίας, τον τραυματισμό των παρακείμενων ιστών και είναι ιδιαίτερα ακριβή (Norris, et al., 2020; The Guideline Group on Unexplained Infertility, et al., 2023).

### *Μαγνητική τομογραφία (MRI)*

Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μαγνητική τομογραφία για την απεικόνιση συγγενών ανωμαλιών του ουρογεννητικού συστήματος, των ινομυωμάτων και της ενδομητρίωσης (Chapron, et al., 2019; Szubert, et al., 2021).



Η θεραπευτική προσέγγιση που θα υιοθετηθεί εξαρτάται από τους παράγοντες υπογονιμότητας του ζευγαριού. Οι συχνότερες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες είναι μεταξύ άλλων η φαρμακολογική πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών και η ομόλογη ή ετερόλογη Ενδομητρική Σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination – IUI). Επί αποτυχίας αυτών, η επόμενη επιλογή είναι η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization – IVF) ή Μικρογονιμοποίηση (Intracytoplasmic Sperm Injection – ICSI or Intracytoplasmic Morphologically–selected Sperm Injection – IMSI). Σε περιπτώσεις που είτε το γυναικείο είτε το αντρικό δείγμα φέρουν σοβαρές διαταραχές μπορεί να χρησιμοποιηθεί γενετικό υλικό τρίτου ατόμου (donor) για την επίτευξη εγκυμοσύνης (third – party reproduction).

### *Φαρμακολογική Θεραπεία*

Στις περιπτώσεις όπου το κώλυμα εντοπίζεται στην ωοθυλακιορρηξία, όπως στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, η φαρμακολογική θεραπεία εκλογής είναι η από του στόματος χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης. Η κιτρική κλομιφαίνη αποτελεί αναστολέα οιστρογόνων ο οποίος δρα στον άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθηκών με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή του ωοκυττάρου. Η κιτρική κλομιφαίνη μπορεί να συνδυαστεί με αναστολείς αρωματάσης όπως η λετροζόλη. Ο συνδυασμός τους έχει ως στόχο την αποφυγή πρόκλησης πολύδυμης κύησης ή του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS) (Carson & Kallen, 2022). Ως δεύτερη θεραπεία εκλογής χρησιμοποιούνται τα ανάλογα γοναδοτροπινών με παράλληλη καταγραφή του κύκλου για τον εντοπισμό του «γόνιμου παραθύρου» (timed intercourse). Σε ανασκοπική μελέτη του 2019 της βάσης δεδομένων Cochrane προέκυψε ότι η χρήση γοναδοτροπινών οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά κύσεων με γέννηση ζώντος εμβρύου σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τη χορήγηση της κιτρικής κλομιφαίνης (Weiss, et al., 2019). Ωστόσο, η αξιοποίηση των γοναδοτροπινών πρέπει να γίνεται με προσοχή και στην αρχή σε μικρές δόσεις με σταδιακή αύξηση, εάν κριθεί απαραίτητο, καθώς οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πολύδυμων κύσεων ή OHSS και επομένως καθίσταται επιτακτική η ανάγκη παρακολούθησης τους από ενδοκρινολόγο καθόλη τη διάρκεια της κύησης. (Collée, et al., 2021).

### *Ελεγχόμενη Διέγερση Ωοθηκών*

Η διέγερση των ωοθηκών έχει ως στόχο την ωρίμανση άνω του ενός ωοθυλακίου ανά ωοθηκικό κύκλο ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες γονιμοποίησης με τη συνουσία. Η διέγερση μπορεί να πραγματοποιηθεί με χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης, αναστολέων αρωματάσης, γοναδοτροπινών ή συνδυασμό αυτών όπως στις διαταραχές ανωοθυλακιορρηξίας που προαναφέρθηκαν. Ωστόσο, συνήθως

επιλέγεται στις περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας και συνδυάζεται με την IUI (The Guideline Group on Unexplained Infertility, et al., 2023). Για την πραγματοποίηση της ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών αξιοποιούνται 4 βασικά πρωτόκολλα: το Μακρύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστή, το Βραχύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστή, το πρωτόκολλο με GnRH ανταγωνιστή και το Ήπιο πρωτόκολλο διέγερσης.

Πίνακας 7 - Πρωτόκολλα Ελεγχόμενης Διέγερσης Ωοθηκών

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| ΜΑΚΡΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕ<br>GnRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ | <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Έναρξη του GnRH αγωνιστή τη 2<sup>η</sup> ή την 21<sup>η</sup> ημέρα από την τελευταία έμμηνο ρύση, καθημερινή λήψη του για 10 - 14 ημέρες και προγραμματισμός 1<sup>ου</sup> u/s.</li> <li>ii. Εάν στο u/s δεν ανιχνευτεί κύστη &gt;15mm και πάχος ενδομητρίου &lt;5mm, τότε έναρξη καθημερινής υποδόριας χορήγησης γοναδοτροπίνης δοσολογίας 225 - 300 I.U.</li> <li>iii. Συνεχίζεται η λήψη του αγωνιστή για να προληφθεί ένα πρόωρο κύμα της LH και η δόση του αγωνιστή συνήθως μειώνεται στο μισό.</li> <li>iv. Η ικανοποιητική δράση του αγωνιστή διαπιστώνεται μέσω μέτρησης της οιστραδιόλης 10 με 14 μέρες από την έναρξη χορήγησής του (η τιμή πρέπει να είναι &lt; 30 pg/ml).</li> <li>v. Εάν η τιμή της οιστραδιόλης είναι &gt; 30 pg/ml αλλά τα ευρήματα στο u/s είναι ικανοποιητικά, τότε συνεχίζεται η χορήγηση του αγωνιστή για 3 ημέρες και εάν τότε η οιστραδιόλη ελαττωθεί, ξεκινά η διέγερση.</li> <li>vi. Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής καταστολής συνεχίζεται η χορήγηση του αγωνιστή για ακόμα 7 ημέρες και πρέπει να γίνει νέο u/s.</li> <li>vii. Εάν υπάρχει κύστη, πραγματοποιείται επανάληψη του u/s σε 1 εβδομάδα ενώ παράλληλα συνεχίζεται η χορήγηση του αγωνιστή για την καταστολή της υπόφυσης.</li> <li>viii. Εάν η κύστη παραμένει 1 εβδομάδα αργότερα στις ίδιες διαστάσεις, τότε γίνεται παρακέντηση της κύστης ή ακυρώνεται ο κύκλος.</li> <li>ix. Εάν η οιστραδιόλη είναι &lt; 30 pg/ml αλλά το πάχος του ενδομητρίου είναι &gt; 5 mm, γίνεται επανάληψη του u/s ή υστεροσκόπηση για αποκλεισμό ενδομητρικού πολύποδα, ο οποίος αφαιρείται με υστεροσκόπηση ή απόξεση.</li> <li>x. Αφού ξεκινήσει η χορήγηση της γοναδοτροπίνης, τότε προγραμματίζεται νέο u/s μετά από 9-10 ημέρες. Η δοσολογία της γοναδοτροπίνης μπορεί</li> </ul> |
|--------------------------------------|--|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p>να τροποποιηθεί ανάλογα με την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την τιμή της οιστραδιόλης.</p> <p>xi. Τα ωοθυλάκια κρίνονται ώριμα όταν:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>υπερηχογραφικά τουλάχιστον 2 με μέγεθος τουλάχιστον 18 mm και εφόσον το ενδομήτριο &gt; 7 mm</li> <li>η οιστραδιόλη = 200 pg/mL (ή 734 pmol/L) για κάθε ώριμο ωοθυλάκιο.</li> </ol> <p>xii. Δίνεται μια δόση των 250 mcg ανασυνδυασμένης hCG ή 5.000 με 10.000 IU hCG χορηγείται 34 -36 ώρες πριν την ωοληψία.</p>  |
| ΒΡΑΧΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕ GNRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ | <ol style="list-style-type: none"> <li>Η χορήγηση GnRH αγωνιστή ξεκινά την 3<sup>η</sup> ημέρα της έμμηνης ρύσης</li> <li>Η χορήγηση της γοναδοτροπίνης ξεκινά μετά από 1-2 ημέρες σε δοσολογία μέχρι και 600 I.U</li> <li>Τα 2 φάρμακα συνεχίζονται έως την ημέρα χορήγησης της hCG.</li> <li>Η υπόλοιπη παρακολούθηση είναι όπως στο Μακρύ Πρωτόκολλο Διέγερσης.</li> <li>2<sup>ο</sup> υπερηχογράφημα διενεργείται την 9<sup>η</sup>, 10<sup>η</sup> ή 11<sup>η</sup> ημέρα, ενώ τα υπόλοιπα κάθε 2 - 3 ημέρες, ανάλογα με την ανάπτυξη των ωοθυλακίων.</li> </ol>   |
| ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕ GNRH ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ    | <ol style="list-style-type: none"> <li>Γίνεται u/s τη 2<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου.</li> <li>Αν <b>δεν</b> ανιχνευθεί κύστη &gt; 15mm και πάχος ενδομητρίου &lt; 5mm τότε ξεκινάει η χορήγηση FSH.</li> <li>Εάν η κύστη &gt; 15mm και το ενδομήτριο &gt; 5mm αναστέλλεται η έναρξη χορήγησης της FSH και προγραμματίζεται νέο u/s σε 1 με 2 ημέρες.</li> <li>2<sup>ο</sup> u/s προγραμματίζεται την 5<sup>η</sup> ή 6<sup>η</sup> ημέρα της διέγερσης.</li> <li>Εάν ανιχνευθεί έστω ένα ωοθυλάκιο &gt; 14mm, τότε ξεκινάει η χορήγηση του ανταγωνιστή ώστε να εμποδιστεί πρώιμο κύμα LH.</li> <li>Εφόσον ωοθυλάκιο &lt; 14mm, τότε συνεχίζεται η χορήγηση FSH και προγραμματίζεται νέο u/s κάθε 1 με 2 ημέρες μέχρι να εντοπιστεί ωοθυλάκιο &gt; 14 mm.</li> <li>Μετά την προσθήκη του ανταγωνιστή γίνεται u/s κάθε 2 - 3 ημέρες μέχρι να εντοπισθούν τουλάχιστον 2 ωοθυλάκια με μέγεθος τουλάχιστον 18 mm και πάχος ενδομητρίου τουλάχιστον 7 mm και προγραμματίζεται η ωοληψία.</li> <li>Η τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων γίνεται με τη χρήση των GnRH αγωνιστών (1- 4 mg αγωνιστών σε μια δόση ή σε δύο δόσεις με απόσταση 12 ωρών)</li> </ol> |
| ΎΠΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ          | <ol style="list-style-type: none"> <li>Ημερήσια χορήγηση δισκίων κυττρικής κλομιφαίνης 100 mg από την 3<sup>η</sup> έως την 7<sup>η</sup> ημέρα.</li> </ol>   |

|                                    |     |  |
|------------------------------------|-----|--|
|                                    | ii. | Μία μόνο ενδομυϊκή χορήγηση 250 IU ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG) την 9 <sup>η</sup> ημέρα  |
| ΆΛΛΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ<br>ΉΠΙΑΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ | i.  | Κιτρική κλομιφαίνη με γοναδοτροπίνες (χορήγηση καθημερινά 150 IU από την 8 <sup>η</sup> μέρα του κύκλου) και ανταγωνιστή GnRH (από τη 10 <sup>η</sup> ημέρα) |
|                                    | ii. | Κιτρική κλομιφαίνη με γοναδοτροπίνες (από την 8 <sup>η</sup> μέρα του κύκλου μέρα παρά μέρα) και GnRH αγωνιστή (για τελική ωρίμανση των ωαρίων)              |

(European Society of Human Reproduction and Embryology, 2019; Popovic-Todorovic, et al., 2019; Guan, et al., 2021)

### Ενδομητρική Σπέρματέγχυση (Intrauterine Insemination – IUI)

Κατά την Ενδομητρική Σπέρματέγχυση (Intrauterine Insemination – IUI) το επεξεργασμένο δείγμα σπερματοζωαρίων εγχέεται στη μήτρα μέσω ενός λεπτού και εύκαμπτου καθετήρα. Διακρίνεται σε ομόλογη και ετερόλογη Ενδομητρική Σπέρματέγχυση. Στην ομόλογη IUI το δείγμα του σπέρματος που εγχέεται είναι του συντρόφου ενώ στην ετερόλογη εγχέεται δείγμα δότη καθώς εντοπίζεται σοβαρό κώλυμα στο δείγμα του συντρόφου (Danhof, et al., 2021). Απαραίτητη προϋπόθεση για την διενέργεια της έγχυσης IUI είναι η εμπεριστατωμένη βατότητα των ωαγωγών όπως επίσης η ηλικία της γυναίκας να μην ξεπερνά τα 45 έτη και το BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>. Στην περίπτωση που το BMI κυμαίνεται μεταξύ 30 – 35 kg/m<sup>2</sup> τότε κρίνεται αναγκαίο η γυναίκα να μειώσει το σωματικό της βάρος τουλάχιστον κατά 10% (Schlegel, et al., 2021). Η έγχυση γίνεται μεταξύ 24 και 36 ωρών μετά τη διεξαγωγή τεχνητής ή μη ωοθυλακιορρηξίας. Η IUI είναι θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις όπου η υπογονιμότητα οφείλεται στον αντρικό παράγοντα (ήπιος / μέτριος βαθμός όλιγο - ασθενοσπερμίας), σε ενδομητρίωση I ή II βαθμού ή σε ανεξήγητης αιτιολογίας υπογονιμότητα. Επιπλέον, η IUI μπορεί να προτιμηθεί από το ζευγάρι επειδή δεν θέλει να προβεί σε IVF για οικονομικούς, ηθικούς ή θρησκευτικούς λόγους (Gekka, et al., 2022; Ka-Yan Man, et al., 2023).

### Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization – IVF)

Η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization – IVF) φαίνεται να είναι η πιο ελεγχόμενη και αποτελεσματική θεραπεία στα αναφερόμενα υπογόνιμα ζευγάρια τα οποία δεν έχουν επιτύχει εγκυμοσύνη με τις προηγούμενες μεθόδους. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι έως και το 6% των γεννήσεων στην Ευρώπη είναι αποτέλεσμα IVF (The European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2022). Οι συνηθέστερες ενδείξεις για IVF είναι η υπογονιμότητα σαλπινγκικής αιτιολογίας (απόφραξη) (Anyalechi, et al., 2021), η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας, ο σοβαρός ανδρικός

παράγοντας, η ανεξήγητη υπογονιμότητα και η ανάγκη προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου (Carson & Kallen, 2022).

Τα βασικά στάδια της IVF είναι 5.

- Στο 1<sup>ο</sup> στάδιο πραγματοποιείται ελεγχόμενη ωθηκική διέγερση με τη χορήγηση γοναδοτροπινών. Παράλληλα, δίνονται αγωνιστές GnRH για να καταστείλουν το φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο. Οι αγωνιστές προτιμώνται έναντι των ανταγωνιστών επειδή δεν συνδέονται με συμβάντα σχετιζόμενα με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν οποιαδήποτε στιγμή της ωοθυλακικής φάσης. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις τα ποσοστά ζώντων εμβρύων είναι παρόμοια. Καθόλη τη διάρκεια της ωθηκικής διέγερσης γίνεται παρακολούθηση μέσω υπερήχου για να εκτιμάται ο βαθμός ωρίμανσης των ωοκυττάρων και να προληφθεί το OHSS.
- Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο γίνεται η ωοληψία με την καθοδήγηση του ενδοκολπικού υπερήχου ενώ η ασθενής είναι υπό τοπική ή γενική αναισθησία.
- Στο 3<sup>ο</sup> στάδιο τα ωάρια μεταφέρονται σε καλλιεργητικό υλικό το οποίο περιέχει 100.000 κινητά σπερματοζωάρια ανά ml και τοποθετούνται σε επωαστή. Εάν η συγκέντρωση και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων του δείγματος είναι μικρή τότε μπορεί να διενεργηθεί Μικρογονιμοποίηση ICSI.
- Το 4<sup>ο</sup> στάδιο περιλαμβάνει την καλλιέργεια των γονιμοποιημένων ωαρίων για 2 – 6 ημέρες *in vitro*.
- Τέλος, στο 5<sup>ο</sup> στάδιο γίνεται η εμβρυομεταφορά συνήθως ενός εμβρύου (σπάνια δύο) για να εμφυτευτεί στη μήτρα. Ενδείκνυται η χορήγηση προγεστερόνης ή hCG λόγω ωχρινικής ανεπάρκειας από την χρήση αναλόγων γοναδοτροπινών. Τα πλεονάζοντα έμβρυα που πιθανόν να προκύψουν μπαίνουν στη διαδικασία κρυοσυντήρησης και μπορούν να χρησιμοποιηθούν επί αποτυχίας εγκυμοσύνης είτε εάν το ζευγάρι επιθυμεί και άλλη κύηση (Schirmer III, et al., 2019; Abdullah, et al., 2023).

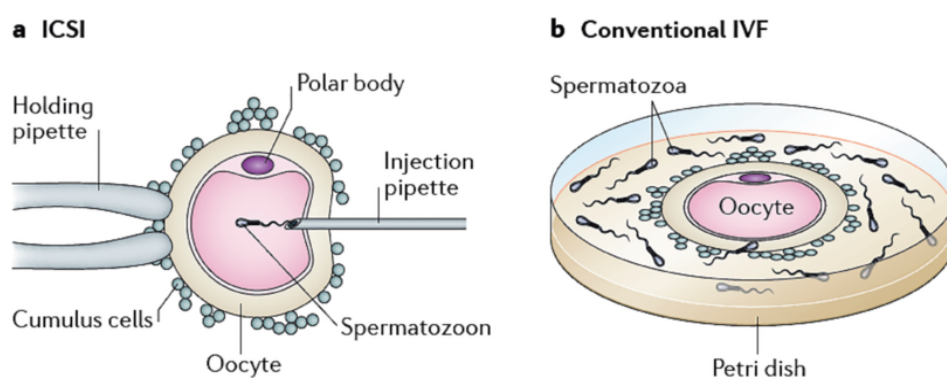
Παρόλο που τα ποσοστά επιτυχίας της τεχνικής έχουν αυξητική τάση, η IVF έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στην κύηση. Αυτό οφείλεται κυρίως στην μεγαλύτερη συχνότητα πολύδυμων κυήσεων η οποία εξακολουθεί να υφίσταται και στις μονήρεις κυήσεις. Αντίθετα, σε σύγκριση με κυήσεις από αυτόματη σύλληψη, στις IVF κυήσεις υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος για χαμηλό βάρος γέννησης, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη – IUGR, περιγεννητική θνησιμότητα, ήπιες υπερτασικές διαταραχές, διαβήτη κύησης (Chang, et al., 2023). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ανωτέρω δεν ανευρίσκονται σε κυήσεις από ICSI, υποδεικνύοντας ότι ίσως οφείλονται στην υποβόσκουσα γυναικεία υπογονιμότητα και όχι στην τεχνική (Sunderam, et al., 2020).

### *Μικρογονιμοποίηση ICSI και IMSI*

Η Μικρογονιμοποίηση μπορεί να λάβει χώρα μέσω δύο τεχνικών: τη μικρογονιμοποίηση με ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) και τη μικρογονιμοποίηση με IMSI (Intracytoplasmic Morphologically– selected Sperm

Injection. Η Μικρογονιμοποίηση με ICSI, αρχικά, χρησιμοποιήθηκε σε ζευγάρια με προβλήματα γονιμότητας λόγω ανδρικού παράγοντα (Lukaszuk, et al., 2022). Πλέον, επιλέγεται ως διαδικασία σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας και γυναικείας αιτιολογίας υπογονιμότητα με οριακά φυσιολογικό ή εντελώς φυσιολογικό δείγμα σπέρματος. Στις Η.Π.Α. έχει αυξηθεί έως 70% η γενικότερη χρήση ICSI ανεξαρτήτου παράγοντα υπογονιμότητας (Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, 2020). Στοιχεία του CDC αναφέρουν παρόμοιες τάσεις στη χρήση της τεχνικής: η χρήση της ανέρχεται στο 94% των περιπτώσεων υπογονιμότητας ανδρικού παράγοντα και στο 72% για οποιοδήποτε άλλον παράγοντα (Centers for Disease Control and Prevention., 2023). Συνολικά, η ICSI ενδείκνυται επί αποτυχίας πολλαπλών προσπαθειών IVF με διάγνωση RIF (Repeated Implantation Failure), σε αζωοσπερμία ή όταν το σπέρμα είναι ιδιαίτερα επηρεασμένο (συγκέντρωση  $5 \times 10^6$  σπερματοζώαρια / ml, < 30% προωθητικά κινούμενα σπερματοζώαρια, < 4% φυσιολογική μορφολογία) και σε υψηλές συγκεντρώσεις αντισπερμικών αντισωμάτων (Abdullah, et al., 2023).

Η διαδικασία είναι παρόμοια της IVF με τη διαφορά ότι στη ICSI επιλέγεται ένα σπερματοζώαριο, το οποίο πληροί τις μορφολογικές προϋποθέσεις, και με τη βοήθεια μιας ειδικής μικροπιπέτας αιχμαλωτίζεται και εισάγεται εντός του ωαρίου για να γονιμοποιηθεί. Το ποσοστό επιτυχίας αγγίζει περίπου το 78% ανεξαρτήτου ηλικίας της γυναίκας ενώ το μέγιστο ποσοστό επιτυχίας (81,9%) εντοπίζεται στις γυναίκες ηλικίας < 35 ετών (Centers for Disease Control and Prevention., 2023).



**Εικόνα XIII.**

ICSI και IVF

- a. ICSI: γονιμοποίηση ωαρίου από ένα σπερματοζώαριο που εισάγεται μέσω της μικροπιπέτας
- b. IVF: επώαση ωαρίου με δείγμα σπερματοζωαρίων στο τρυβλίο Petri (Sciorio & Esteves , 2022)

Από την άλλη η μικρογονιμοποίηση με IMSI, ή αλλιώς ενδοκυτταροπλασματική έγχυση μορφολογικά επιλεγμένου σπερματοζωαρίου στο ωάριο, αποτελεί μια πιο εξελιγμένη τεχνική της μικρογονιμοποίησης με ICSI. Η διαφορά έγκειται στην υπερμεγέθυνση των σπερματοζωαρίων με ειδικό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο υψηλής ανάλυσης, το οποίο μεγεθύνει περίπου 7000 φορές περισσότερο το δείγμα. Με αυτό τον τρόπο, ελέγχεται η μορφολογία των σπερματοζωαρίων και αυξάνεται η πιθανότητα

επιλογής μόνο όσων είναι φυσιολογικά, χωρίς γενετικές βλάβες που μπορεί να οδηγήσουν σε αποτυχημένη γονιμοποίηση του ωαρίου με την μέθοδο ICSI (Teixeira, et al., 2020). Ακόμη πιο σύγχρονη τεχνολογία είναι η PICSΙ. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την επιλογή σπερματοζωαρίου με τις λιγότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε συνδυασμό με τον ωριμότερο προπυρήνα. Η μέθοδος φαίνεται να έχει υψηλά ποσοστά επιτυχών εμφυτεύσεων και ως εκ τούτου εγκυμοσύνης στις γυναίκες ηλικίας 30 – 35 ετών (Hasanen, et al., 2020; Scaruffi, et al., 2022).

Αρκετές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η χρήση της τεχνικής IMSI είναι πιο αποτελεσματική σε ασθένειες με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης σε σχέση με την τεχνική ICSI (Duran-Retamal, et al., 2020; Moubasher, et al., 2021). Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με RIF σχετιζόμενο με ανδρικό παράγοντα, φαίνεται να επωφελούνται από τη διαδικασία του IMSI, ενώ σε ασθενείς με RIF χωρίς ανδρική υπογονιμότητα παραμένει ακόμα να επιβεβαιωθεί η αξία της τεχνικής (Sciorio & Esteves, 2022).

#### *Δωρεά Γενετικού Υλικού*

Τέλος, σε σοβαρές καταστάσεις υπογονιμότητας η γονιμοποίηση με δωρεά γενετικού υλικού παρέχει την καλύτερη ευκαιρία για επιτυχή σύλληψη. Αναλυτικότερα, εάν η γυναίκα βρίσκεται σε προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία (άνω των 45 ετών), πάσχει από POI ή οι ωοθηκικές εφεδρείες είναι μηδαμινές, είναι φορέας γενετικού νοσήματος (φυλοσύνδετου / μιτοχονδριακού τύπου κληρονομικότητα) τότε μπορεί να γίνει χρήση ωαρίου από δότρια το οποίο θα γονιμοποιηθεί από σπερματοζωάριο του συντρόφου (Schwartz, et al., 2019; Jiang & Shen, 2022). Στο ενδεχόμενο να υπάρχει κώλυμα ανδρικής αιτιολογίας (αζωοσπερμία μη αποφρακτικής αιτιολογίας, φυλοσύνδετο γενετικό νόσημα) τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σπέρμα δότη για τη γονιμοποίηση του ωαρίου της συντρόφου. Και στις δύο περιπτώσεις γίνεται ενδεδειγμένος έλεγχος των δειγμάτων τόσο σε επίπεδο γονιδιώματος όσο σε επίπεδο λοιμογόνων παραγόντων (HIV, ηπατίτιδα, σύφιλη, χλαμύδια, γονόρροια) (Garolla, et al., 2021). Από μελέτες φαίνεται ότι οι κυήσεις από ωάρια δότριας, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικής νόσου, και μέσω αυτής για χαμηλό βάρος γέννησης, IUGR και πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη και αιμορραγίες (Peipert, et al., 2022).

Τα τελευταία χρόνια η δωρεά γενετικού υλικού έχει επεκταθεί στα ομόφυλα ζευγάρια πέρα από τις μονογονεϊκές οικογένειες. Το εν λόγω ζήτημα έχει δημιουργήσει ηθικά διλήμματα και προβληματισμούς όπως επίσης νομοθετικά κενά για τη γονεϊκότητα του εμβρύου (Salazar, et al., 2023).

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

---

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι από τις συχνότερες αιτίες υπογονιμότητας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές που εμπλέκονται με την όλιγο ή ανωοθυλακιορρηξία, οι ορμονικές διαταραχές των FSH, LH, AMH, TSH και των ανδρογόνων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των ωοκυττάρου, την επερχόμενη γονιμοποίηση του στους αγωγούς και την εμφύτευση του ζυγωτού στη μήτρα.

Το ΣΠΩ συνδέεται με δυσκολία στην επίτευξη κύησης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα που συνήθως ξεπερνά τους 12 μήνες, με αυτόματες αποβολές, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την κύηση και κατά τον τοκετό (πρώωρη ρήξη υμένων, καισαρική, IUGR) (Teede, et al., 2023).

Αφού προσδιοριστεί η αιτία της υπογονιμότητας τότε η αρχική αντιμετώπιση είναι η έναρξη από του στόματος φαρμακολογικής αγωγής (γοναδοτροπίνες, αντι-οιστρογόνα, ανταγωνιστές GnRH) και επί αποτυχίας των μη επεμβατικών μεθόδων μπορεί να χρησιμοποιηθούν μέσα τις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF).

---

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΣΠΩ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

---

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών φέρεται να συνδέεται άμεσα με την Υπογονιμότητα των γυναικών που πάσχουν από αυτό. Σε μελέτη του 2000 που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο με δείγμα 786 γυναικών με ΣΠΩ, το 66% ανέφερε προβλήματα γονιμότητας και το 17.5% παρουσίαζαν υπογονιμότητα λόγω ανωοθυλακιορρηξίας (Wild, et al., 2000). Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2014 φαίνεται ότι το 40% των γυναικών με ΣΠΩ πλήττονται από υπογονιμότητα ενώ το 90 – 95% των γυναικών με διαταραχές εμμηνορρυσίας αναζητούν ιατρική βοήθεια για ζητήματα γονιμότητας (Sirmans & Pate, 2014). Παράλληλα, οι αυτόματες αποβολές σε γυναίκες με ΣΠΩ κυμαίνονταν από 42% μέχρι και 73%.

Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2021 φάνηκε ότι το 70 – 80% των γυναικών με ΣΠΩ αντιμετώπισαν ζητήματα γονιμότητας (Pirotta, et al., 2021). Αναλυτικότερα, φαίνεται ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συσχετίζεται με την υπογονιμότητα στις πάσχουσες γυναίκες. Η παχυσαρκία είναι χαρακτηριστικό του συνδρόμου και επηρεάζει άμεσα τη γονιμότητα. Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση και από δεδομένα που αντλήθηκαν από το Australian Longitudinal Study on Women's Health φαίνεται ότι η υπογονιμότητα πλήττει έως και το 72% των γυναικών με ΣΠΩ ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ ανέρχεται στο 16% (Loxton, et al., 2021).

Από μελέτη του 2023 προκύπτει ότι γυναίκες με ΣΠΩ που σκόπευαν να τεκνοποιήσουν ανέφεραν ιστορικό υπογονιμότητας στο 47.17% των περιπτώσεων σε σχέση με το 16.42% των περιπτώσεων σε γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (Thien Tay, et al., 2023). Σε πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2024, η οποία αντλεί δεδομένα από 204 χώρες στο διάστημα 1990 – 2019, φαίνεται ότι οι περιπτώσεις υπογονιμότητας



που αποδίδονται στο ΣΠΩ διπλασιάστηκαν μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (15 έως 49 ετών). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι τα υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας λόγω ΣΠΩ εντοπίζονται στην Ασία στην περιοχή του Ειρηνικού Ωκεανού ενώ στην Ευρώπη παρατηρήθηκαν στην Ιταλία (Liu , et al., 2024).

Συνολικά, φαίνεται ότι η υπογονιμότητα πλήττει σε μεγαλύτερο βαθμό τις γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς το σύνδρομο. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου όπως η ανωθυλακιορρηξία και η παχυσαρκία αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες που ενισχύουν τη δυσκολία σύλληψης και τις επιπλοκές μιας επερχόμενης εγκυμοσύνης.

Πίνακας 8- Σύνοψη Ερευνών για τη συσχέτιση της Υπογονιμότητας και του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών

| Έρευνα                    | Χώρα             | Δείγμα  | Μεθοδολογία   | Σκοπός   | Αποτελέσματα   |
|---------------------------|------------------|---|---|--|--|
| (Wild, et al., 2000)      | Ηνωμένο Βασίλειο | 786 γυναίκες με ΣΠΩ                             | Μελέτη κοόρτης, αναδρομική μελέτη.<br><br>Συλλογή δεδομένων από αρχεία νοσοκομείων.       | Follow – up αυτών των γυναικών για την εξακρίβωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του συνδρόμου     | <p>I. Το ποσοστό της υπογονιμότητας ήταν 17,5% στις γυναίκες με ΣΠΩ και 1,3% στην ομάδα ελέγχου.</p> <p>II. Η θνησιμότητα για όλες τις αιτίες δεν διέφερε από αυτή του γενικού πληθυσμού των γυναικών.</p> <p>III. Οι γυναίκες με ΣΠΩ δεν διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, αλλά διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για τον καρκίνο του ενδομήτριου.</p> <p>IV. Οι γυναίκες με ΣΠΩ είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη, της υπέρτασης, της αυξημένης χοληστερόλης στον ορό του αίματος και BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>V. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα από στεφανιαία νόσο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ και της ομάδας ελέγχου.</p> <p>VI. Ο έλεγχος για παχυσαρκία είναι πιθανό να είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τις γυναίκες με ΣΠΩ.</p> |
| (Thien Tay, et al., 2023) | Αυστραλία        | 942 γυναίκες με ΣΠΩ και 7024 γυναίκες χωρίς ΣΠΩ | Συγχρονική μελέτη (cross – sectional).<br><br>Αυτοαναφερόμενα δεδομένα που συλλέχθηκαν το | Οι προϋπάρχουσες νοσηρότητες και ο τρόπος ζωής των γυναικών με και χωρίς ΣΠΩ πριν την εγκυμοσύνη | <p>I. Η παχυσαρκία, η κατάθλιψη, το άγχος και η υπογονιμότητα ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένα σε γυναίκες που σχεδίαζαν ενεργά την εγκυμοσύνη.</p> <p>II. Μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 47.02%, της κατάθλιψης στο</p>   |

|                      |                           |   |  |   |   |
|----------------------|---------------------------|---|--|---|---|
|                      |                           | ηλικίας 24-30 ετών  | 2019 από προοπτική μελέτη κοόρτης γυναικών που γεννήθηκαν μεταξύ 1989 και 1995.  |   | <p>32.70%, το άγχος στο 39.62% και της υπογονιμότητας στο 47.17%.</p> <p>III. Στις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ, ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν χαμηλότερος, με 22.33% για την παχυσαρκία, 18.98% για την κατάθλιψη, 23.93% για το άγχος και 16.42% για την υπογονιμότητα.</p> <p>IV. Οι γυναίκες χωρίς ΣΠΩ που σχεδίαζαν εγκυμοσύνη, είχαν χαμηλότερο επιπολασμό συμπεριφορών σχετιζόμενων με ανθυγιεινό τρόπο ζωής σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν σχεδίαζαν εγκυμοσύνη.</p> <p>V. Ο επιπολασμός συμπεριφορών σχετιζόμενων με ανθυγιεινό τρόπο ζωής ήταν παρόμοιος σε γυναίκες με ΣΠΩ ανεξάρτητα από την πρόθεση εγκυμοσύνης.</p> <p>VI. Το μέτριο/υψηλό στρες (OR 3,31, 95% CI 1,60 - 6,85) και το ιστορικό υπογονιμότητας (OR 9,67, 95% CI 5.02-18.64) συσχετίστηκαν με τον ενεργό προγραμματισμό εγκυμοσύνης στις γυναίκες με ΣΠΩ.</p> |
| (Liu , et al., 2024) | 21 περιοχές και 204 χώρες | Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας 15 – 49 από το 1990 έως το 2019 | Συστηματική ανάλυση δεδομένων που πάρθηκαν από το Global Burden of Diseases 2019 | Η υπογονιμότητα που συσχετίζεται με το ΣΠΩ σε παγκόσμιο, τοπικό και εθνικό επίπεδο ανά ηλικία και | I. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι περιπτώσεις υπογονιμότητας λόγω ΣΠΩ σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (15 – 49 ετών) διπλασιάστηκαν από το 1990 έως το 2019 (6.00 εκατομμύρια περιπτώσεις το 1990 και 12.13 εκατομμύρια το 2019).  |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| κοινωνικοδημογραφικό δείκτη | <p>II. Τα παγκόσμια ποσοστά ASPRs υπογονιμότητας λόγω ΣΠΩ ήταν 223.50/100 000 άτομα το 1990 και 308.25/100 000 άτομα το 2019.</p> <p>III. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι δείκτες YLD υπογονιμότητας λόγω ΣΠΩ αυξήθηκαν κατά 98,0% (3.20 χιλιάδες το 1990 σε 69.70 χιλιάδες το 2019).</p> <p>IV. Οι μεγαλύτερες ετήσιες αυξήσεις στα ποσοστά ASPR και YLD παρατηρήθηκαν στη μεσαία περιοχή κοινωνικοδημογραφικού δείκτη (AAPC 1,96 [95% CI 1,87-2,06], 1,94 [1,87-2,00], αντίστοιχα) και στην περιοχή χαμηλού κοινωνικοδημογραφικού δείκτη (AAPC 1,96 [1,90-2,03], 1,90 [1,85-1,94], αντίστοιχα).</p> <p>V. Το υψηλότερο τοπικό ASPR και YLD παρατηρήθηκαν στην Ασία – περιοχή Ειρηνικού Ωκεανού.</p> <p>VI. Το υψηλότερο εθνικό ποσοστό ASPR και YLD παρατηρήθηκε στην Ιταλία.</p> <p>VII. Παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ αυτών των εκτιμήσεων επιβάρυνσης και του κοινωνικοδημογραφικού δείκτη (<math>P &lt; 0,001</math>).</p> |
|-----------------------------|--|

*ASPRs: Age - Standardized Prevalence Rates, YLD: Years Lost due to Disability, OR: odds ratios, CI: confidence intervals, BMI: Body Mass Index*

Ο ακριβής μηχανισμός παθογένεσης του ΣΠΩ δεν είναι γνωστός, όμως, έχουν προταθεί τέσσερις θεωρίες που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία θεωρία δεν εξηγεί όλο το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων του ΣΠΩ. Αντίθετα, η μια θεωρία αλληλοσυμπληρώνει την άλλη με βάση τα τρέχοντα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από πολλαπλές κλινικές μελέτες και από μελέτες σε πειραματόζωα.

### *I. Υποθαλαμική Θεωρία*

Η κύρια ορμονική διαταραχή του συνδρόμου είναι η υπερέκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) δίχως την ακόλουθη υπερπαραγωγή της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Για αυτό το λόγο θεωρείται ότι υπάρχει δυσλειτουργία του υποθαλάμου (Liao, et al., 2021). Στη συνέχεια, η υπέρμετρη αύξηση της LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών προς την υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Η μειωμένη FSH οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση της αρωματάσης με αποτέλεσμα συσσώρευση ανδρογόνων που δεν μετατρέπονται σε οιστρογόνα. Με αυτόν τον τρόπο, αυξάνεται ο λόγος ανδρογόνων / οιστρογόνων, ο οποίος αναστέλλει την εξέλιξη του ωοθυλακίου (Ibanez, et al., 2017).

Υπάρχει πλήθος ενδείξεων που ενισχύουν την επικράτηση της Υποθαλαμικής θεωρίας. Αναλυτικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι όταν χορηγηθεί σε συχνότερα διαστήματα GnRH σε γυναίκες με υπογοναδοτροπική αμηνόρροια υποθαλαμικής αιτιολογίας, προκύπτει υπερηχογραφική εικόνα ΣΠΩ (Araujo, et al., 2020). Σε επίπεδο Υποθαλάμου, αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων Kiss1 ή στον αριθμό των νευρώνων που εντοπίζονται στον υποθάλαμο (Tang, et al., 2019). Μελέτες σε πειραματόζωα με φαινότυπο ΣΠΩ δείχνουν μείωση αυτών των νευρώνων όπως επίσης μείωση της συνύπαρξής τους με τα νευροπεπτίδια KNDy (Esparza, et al., 2020; Podfigurna, et al., 2020).

Η μειωμένη έκκριση FSH αποδίδεται στη συχνότερη διέγερση των γοναδοτρόπων κυττάρων από τη GnRH (Liao, et al., 2021). Πιθανολογείται ότι η μείωση αυτή συσχετίζεται με την αυξημένη έκκριση είτε την αυξημένη τοπική δράση της ινχιμίνης, η οποία οδηγεί στην παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης (Phylachtou, et al., 2021).

Ένας άλλος παράγοντας που εμπλέκεται στην αυξημένη έκκριση της LH είναι η προγεστερόνη (Phylachtou, et al., 2021). Η προγεστερόνη δρα μέσω ανασταλτικής ανατροφοδότησης (negative feedback) στον άξονα Υποθάλαμος – Υπόφυση – Ωοθήκες. Ωστόσο, λόγω της υπερανδρογοναιμίας μειώνεται η αρνητική ανατροφοδότηση της.

Γενικότερα, θεωρείται ότι η ανωμαλία στην έκκριση της FSH είναι σπουδαιότερη από την υπερέκκριση της LH. Η θεώρηση αυτή ενισχύεται καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι με τη χορήγηση FSH για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας,

αντισταθμίζει η έλλειψη που υπάρχει με τελικό αποτέλεσμα την επιτυχή ανάπτυξη των ωοθυλακίων (Phylachtou, et al., 2021).

## *II. Ωοθηκική Θεωρία*

Η Ωοθηκική Θεωρία υποστηρίζει ότι υπάρχει διαφορετικός παθολογικός μηχανισμός ο οποίος λαμβάνει χώρα μέσα στην ίδια την ωοθήκη. Η δυσλειτουργία της ωοθήκης αναφέρεται στη στεροειδογενετική της ικανότητα και γενικά την ορμονογένεση που λαμβάνει χώρα στο ίδιο το ωοθυλάκιο. Το 1990 αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι η βλάβη είναι όντως ωοθηκικής αιτιολογίας στις γυναίκες με ΣΠΩ και όχι επινεφριδιακής (Adashi, et al., 2023). Η βλάβη εντοπίστηκε στο σύστημα αρωματοποίησης των ανδρογόνων και πιο συγκεκριμένα, υφίσταται μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το κυτόχρωμα P450c17 - α και έχει άρρενος τύπου ρύθμιση στις γυναίκες με ΣΠΩ. Πλέον είναι γνωστό ότι και η υπερινσουλιναμία συνδράμει στην αυξημένη ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων επειδή δρα μέσω του συγκεκριμένου κυτοχρώματος (Phylachtou, et al., 2021). Σε πρόσφατες μελέτες in vivo που διενεργήθηκαν με ωοθηκικό ιστό τύπου ΣΠΩ, προέκυψε αυξημένος λόγος ανδρογόνων προς οιστρογόνα ο οποίος ανέρχεται έως και στο 8/1 έναντι του φυσιολογικού 2/1 (Le, et al., 2019) ενώ από πολλαπλές αναλύσεις ωοθυλακικών δειγμάτων που ελήφθησαν από γυναίκες με ΣΠΩ, εντοπίστηκε αυξημένη Δ4 - ανδροστενδιόνη και ελάχιστη ποσότητα οιστρογόνων στο υγρό των ωοθυλακίων (Ibanez, et al., 2017).

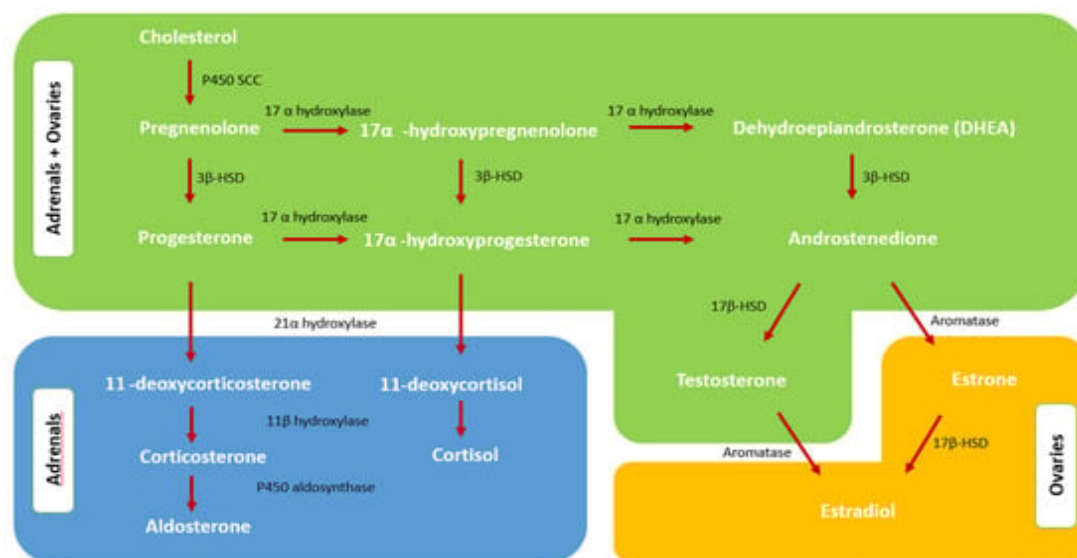
Η παθολογική διεργασία της ωοθήκης συμπαρασύρει δευτερευόντως τον υποθάλαμο, ο οποίος με τη σειρά του καταλήγει να δυσλειτουργεί με επακόλουθη λειτουργική και μορφολογική αλλαγή των ωοθηκών σε χαρακτηριστική μορφολογία τύπου ΣΠΩ (Rosenfield, 2020).

## *III. Επινεφριδιακή Θεωρία*

Η επινεφριδιακή θεωρία υποστηρίζει ότι η παθογένεση ξεκινά κατά την ήβη. Πιο συγκεκριμένα, η αδρεναρχή παρατείνεται χρονικά και παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια (Liao, et al., 2021). Η αύξηση αφορά κυρίως τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), τη θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) και τη Δ4 - ανδροστενδιόνη (Dabadghao, 2019).

Η παράταση της αδρεναρχής έχει ως επακόλουθο την υπερανδρογοναιμία, η οποία επιφέρει ανωμαλίες στις ωοθήκες που συνάδουν με την απεικονιστική εικόνα του ΣΠΩ. Οι εν λόγω ανωμαλίες μπορούν να προκύψουν μέσω 2 μηχανισμών (Rosenfield, 2020). Ο πρώτος βασίζεται στην ανασταλτική δράση που έχουν τα ανδρογόνα στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου όπως προαναφέρθηκε. Ο δεύτερος μηχανισμός εμπλέκεται με την αύξηση της έκκρισης της LH λόγω αυξημένης συγκέντρωσης ανδρογόνων. Ο συνδυασμός των δύο αυτών μηχανισμών φαίνεται οδηγεί στις ορμονολογικές και βιοχημικές διαταραχές του συνδρόμου (Ibanez, et al., 2017; Liao, et al., 2021).

Ένα επιπλέον εύρημα που συνηγορεί υπέρ της συγκεκριμένης θεωρίας είναι το γεγονός ότι η υπερανδρογοναιμία εξω-ωθηκικής προέλευσης, όπως συμβαίνει στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων είτε στην ύπαρξη αρρενοποιητικών όγκων, επιφέρει την εικόνα του συνδρόμου (Rosenfield , 2020). Έχουν αναφερθεί περιστατικά στα οποία μητέρες δίχως εικόνα ΣΠΩ είχαν αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα λόγω επινεφριδιακής δυσλειτουργίας και γέννησαν θηλυκό απόγονο που ανέπτυξε τελικά κλινική εικόνα ΣΠΩ. Στα περιστατικά αυτά δηλαδή ο απόγονος έχει φαινοτυπική εικόνα ΣΠΩ χωρίς να υπάρχει γενετική προδιάθεση, μόνο λόγω δράσης των ανδρογόνων κατά την εμβρυική ηλικία (Dabadghao, 2019; Liao, et al., 2021).



**Εικόνα XIV.**  
Στεροειδογένεση στα επινεφρίδια και τις ωθήκες (Yesiladali, et al., 2022)

#### IV. Θεωρία της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (Insulin Resistance) / Υπερινσουλιαιμία

Έχει παρατηρηθεί ότι νεαρές γυναίκες που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Insulin Resistance – IR), εμφανίζουν αντισταθμιστική υπερινσουλιαιμία, η οποία έχει ως επακόλουθο αποτέλεσμα την αρρενοποίηση. Η αρρενοποίηση είναι απόρροια της υπερπαραγωγής τεστοστερόνης και η αύξηση της οφείλεται πιθανότατα από την απευθείας δράση της υπερινσουλιαιμίας στις ωθήκες (Buszewska-Forajta , et al., 2019; Jia, et al., 2019). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό ποιο είναι το αρχικό γεγονός που οδηγεί στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο μοριακός μηχανισμός που φέρεται να εμπλέκεται είναι η αντίσταση των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης λόγω μετάλλαξης των υποδοχέων της. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου και επιτρέπουν στο κύτταρο να αντιδρά στα εξωκυττάρια μηνύματα. Αναλυτικότερα, όταν το μόριο της ινσουλίνης συναντήσει την αντίστοιχη πρωτεΐνη – υποδοχέα, συνδέεται μαζί της οδηγώντας σε ενδοκυττάρωση του συμπλόκου υποδοχέα – ινσουλίνης και

τελικά την ελάττωση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης (Ibanez, et al., 2017). Στη περίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, όταν δημιουργείται το σύμπλοκο υποδοχέα – ινσουλίνης, το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα φωσφοριλιώνεται σε διαφορετική θέση από ότι φυσιολογικά (γίνεται φωσφοριλίωση σε κατάλοιπο αμινοξέος σερίνης έναντι του φυσιολογικού αμινοξέος τυροσίνης) (Alberts, et al., 2021). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παθολογική απάντηση του κυττάρου, δηλαδή δεν επιτυγχάνεται ή επιτυγχάνεται μερικώς η ενδοκυττάρωση του συμπλόκου με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία. Έχουν εντοπιστεί και άλλων ειδών μεταλλάξεις που συσχετίζονται με τους υποδοχείς ινσουλίνης καθώς επίσης και αντισώματα του ανοσοποιητικού συστήματος που στοχεύουν τους υποδοχείς για να τους καταστρέψουν. (Rajska, et al., 2020)

Είναι σπουδαίο να αναφερθεί ότι, παρόλο που η αντίσταση στην ινσουλίνη εντοπίζεται σε μεγάλο ποσοστό των γυναικών με ΣΠΩ, περίπου 60%, η IR είναι επιλεκτική στους ιστούς (Lewandowski, et al., 2019). Οι ιστοί, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ανθεκτικοί στη δράση της ινσουλίνης σε σειρά, είναι οι σκελετικοί μύες, τα αδιποκύτταρα του λιπώδη ιστού και ακολουθούν τα ηπατικά κύτταρα. Αντίθετα, οι ενδοκρινείς αδένες και οι ωθήκες δεν παρουσιάζουν αντίσταση. Προκύπτει, λοιπόν, το εξής παράδοξο: ενώ κάποιοι ιστοί καθίστανται ανθεκτικοί στην ινσουλίνη, οι ιστοί που πραγματοποιούν ορμονογένεση παραμένουν ευαίσθητοι σε αυτήν (Ibanez, et al., 2017).

Στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ φέρεται να υπάρχει συσσώρευση σηματοδοτικών λιπιδίων όπως η διακυλογλυκερόλη (DAG) και τα κεραμίδια που παρεμβαίνουν στη σηματοδοτική δράση της ινσουλίνης (Alberts, et al., 2021). Ιδιαίτερα τα κεραμίδια, που εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης, εμπλέκονται στην αναστολή της Akt πρωτεΐνης (σηματοδοτική πρωτεΐνη η οποία βρίσκεται και αυτή στην κυτταπλασματική μεμβράνη) η οποία είναι υπεύθυνη για την απόκριση του κυττάρου στην ινσουλίνη (Phylachtou, et al., 2021).

Γενικότερα, η ινσουλίνη επιφέρει την υπερανδρογοναιμία μέσω των παρακάτω τριών πιθανότερων μηχανισμών:

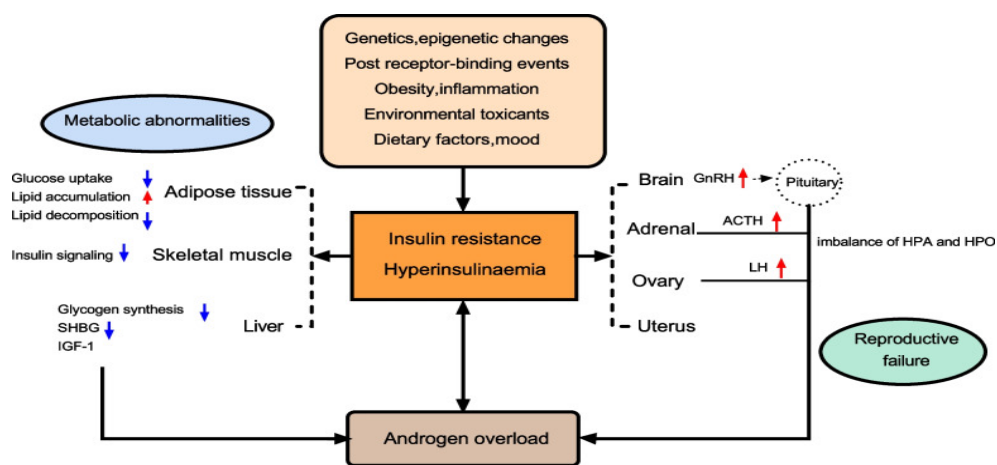
- i. Μειώνει την παραγωγή της Σφαιρίνης της Δεσμεύουσας τις Φυλετικές Ορμόνες (Sex Hormone - Binding Globulin – SHBG). Η SHBG είναι μια πρωτεΐνη του ορού που δεσμεύει τις στεροειδείς ορμόνες και ειδικά την τεστοστερόνη. Η μείωση της οδηγεί σε μεγαλύτερη συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης στον ορό του αίματος. Εκείνη δρα είτε τοπικά (παρακρινικά) είτε σε διάφορα συστήματα οργάνων με αποτέλεσμα την επικείμενη αρρενοποίηση των γυναικών (Phylachtou, et al., 2021).
- ii. Μειώνει την δεσμευτική πρωτεΐνη του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein – IGF- BP) στο ήπαρ. Η IGF - BP είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και δεσμεύει τον παράγοντα IGF-1. Η μείωση της έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συγκέντρωση ελεύθερου παράγοντα IGF-1, ο οποίος αυξάνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης στην ωθήκη και ως εκ τούτου οδηγεί την υπέρμετρη παραγωγή των ωθηκικών ανδρογόνων (Ibanez, et al., 2017; Coyle & Campbell , 2019).



- iii. Μειώνει τοπικά την έκφραση της IGF - BP στο περιβάλλον του ωοθυλακίου. Με αυτόν τον τρόπο, διατίθεται μεγαλύτερη ποσότητα του παράγοντα IGF-1 για να δράσει στο ορμονικό σύστημα των κυττάρων της θήκης των ωοθηκών (Dumesic, et al., 2020). Ο προαναφερόμενος μηχανισμός διαδραματίζει καίριο ρόλο στην ωρίμανση του ωοθυλακίου καθώς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο παράγοντας IGF-1 είναι δεσμευμένος για να αποφεύγονται τοπικά φαινόμενα υπερινσουλιναϊμίας. Σε παράταση της ήβης, η φυσιολογική αύξηση του IGF-1 και της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια αυτής, θεωρείται ότι συντελεί στη δημιουργία του φαινοτύπου του ΣΠΩ (Pena, et al., 2020).
- iv. Η ινσουλίνη μπορεί να διεγείρει άμεσα την έκκριση της LH από την Υπόφυση με συνοδό αποτέλεσμα την αναστολή της ωρίμανσης του γραφιαανού ωοθυλακίου (Liao, et al., 2021).

Τέλος, η ορμόνη λεπτίνη φαίνεται να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην υπερινσουλιναϊμία. Πιο συγκεκριμένα, η λεπτίνη δρα κεντρικά στον εγκέφαλο ρυθμίζοντας την κατανάλωση τροφής και το μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι υποδοχείς της λεπτίνης συνυπάρχουν με την kiss - πεπτίνη στο ARC του Υποθαλάμου που μπορεί να υποδηλώνει αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η λεπτίνη δρα ως μεταγραφικός παράγοντας για την έκφραση των γονιδίων Kiss1 καθώς και στην ενίσχυση της έκκρισης LH (Navarro, 2020; Phylachtou, et al., 2021).

Η αντίσταση του Υποθαλάμου στην λεπτίνη συσχετίζεται άμεσα με την αύξηση βάρους και την οδηγό παχυσαρκία των γυναικών με ΣΠΩ. Σε κάποιες περιπτώσεις όπου η απώλεια βάρους χρήζει άμεσης παρέμβασης, πραγματοποιείται βαριατρική επέμβαση. Δεδομένα από γυναίκες με ΣΠΩ, στις οποίες διενεργήθηκε η εν λόγω επέμβαση, έδειξαν ότι μειώθηκε η έκφραση των γονιδίων Kiss1 στο ARC (Liao, et al., 2021). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η υπερδραστηριότητα της kiss - πεπτίνης μπορεί να αποτελεί παράγοντα ανατροφοδότησης για την κεντρική ρύθμιση του ΕΚ και τη μετέπειτα μεταβολική ανισορροπία που συσχετίζεται με τη παθογένεση του συνδρόμου.



Εικόνα XV.

Συνολικά οι επιδράσεις της Αντίστασης της Ινσουλίνης και της Υπερινσουλιναϊμίας στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (Zhao, et al., 2023)

Συμπερασματικά, τόσο η ινσουλίνη όσο και η λεπτίνη δρουν άμεσα Υποθάλαμο όσο και στον άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθηκών υποδεικνύοντας τη συσχέτιση με τη παθοφυσιολογία του ΣΠΩ. Ο σαφής μηχανισμός της παθογένεσης, ωστόσο, είναι άγνωστος και κρίνεται αναγκαία η αποσαφήνιση των οδών και των παραγόντων που οδηγούν σε αυτήν.

### *Anti-Müllerian Hormone (AMH)*

Η Αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH) είναι γνωστό ότι συμβάλλει στην ωρίμανση των ωοθυλακίων. Παράγεται στους GnRH νευρώνες του Υποθαλάμου και δρα τόσο τοπικά στην ωοθήκη όσο και στον άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθήκης. Έχει παρατηρηθεί ότι στις γυναίκες με ΣΠΩ οι τιμές της AMH είναι ιδιαίτερα αυξημένες λόγω των γραφιαστών ωοθυλακίων εντός της ωοθήκης (Barrett, et al., 2014). Η AMH μειώνει τους υποδοχείς FSH και της αρωματάσης με αποτέλεσμα την αναστολή της ωρίμανσης του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Επιπρόσθετα, στον άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Ωοθήκης, η AMH δρα άμεσα στον Υποθάλαμο μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων (AMHR2) όπου οδηγούν σε έκκριση LH (Lebkowska & Kowalska, 2017).

Από διάφορες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει υψηλότερη συγκέντρωση της AMH στον ορό του αίματος των γυναικών με ΣΠΩ σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ (Le, et al., 2019; Tsukui, et al., 2022). Ωστόσο, η σαφής συσχέτιση της αυξητικής συγκέντρωσης της AMH με το σύνδρομο δεν έχει αποσαφηνιστεί και επομένως, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ούτε κατά τη διαγνωστική διαδικασία ούτε κατά τη θεραπευτική προσέγγιση. Για αυτό αποτελεί επιτακτική ανάγκη η περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης της AMH στο ΣΠΩ.

### *Επιπρόσθετοι Παράγοντες*

- I. GABA: Ο νευροδιαβιβαστής GABA (γ- αμινοβουτιρικό οξύ) είναι ένας από τους κύριους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε πολλές μελέτες έχει βρεθεί ότι μπορεί να δράσει διεγερτικά μέσω των υποδοχέων GABA - A και συγκεκριμένα να εκπολώσει τους νευρώνες που παράγουν GnRH (Liao, et al., 2021). Επιπρόσθετα, δεδομένα από πειραματικά μοντέλα ποντικών με ΣΠΩ έδειξαν ότι η έκθεση προγεννητικά στη διυδροτεστοστερόνη (DHT) συσχετίζεται με αυξημένους GABA υποδοχείς στους νευρώνες GnRH (Silva, et al., 2019). Συνολικά, τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της αλληλεπίδρασης μεταξύ του νευροδιαβιβαστή, της έκλυσης GnRH και ακολούθως της έκκρισης γοναδοτροπινών. Ωστόσο, ακόμη τα δεδομένα είναι ελλιπή για να προκύψει η σαφής συσχέτιση.
- II. GLP-1: Ο παράγοντας GLP-1 (glucagon-like peptide-1) παράγεται κυρίως στα L κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος και δρα μέσω G πρωτεϊνών που βρίσκονται συνδεδεμένες στους υποδοχείς του (GLP-1R). Οι υποδοχείς έχουν εντοπιστεί σε ποικίλους ιστούς, μερικοί εκ των

οποίων είναι ο εγκέφαλος (περιοχή ARC) και το αναπαραγωγικό σύστημα (Liao, et al., 2021). Πλέον, η ρύθμιση της έκκρισης του GLP-1 αποτελεί μέρος της θεραπείας του ΣΠΩ με ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα (βελτίωση της ωορρηξίας, αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σχέση με τις γυναίκες με ΣΠΩ που δεν λαμβάνουν τη θεραπεία) (Zhao, et al., 2023).

Το ΣΠΩ αποτελεί ένα νόσημα χωρίς θεραπεία. Η θεραπευτική προσέγγιση του έγκειται, αρχικά, την πρόληψη των επιπλοκών του και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν τη ζωή των γυναικών.

Στα πλαίσια της πρόληψης περιλαμβάνονται παρεμβάσεις στην καθημερινότητα των γυναικών με ΣΠΩ. Πιο αναλυτικά, η ισορροπημένη διατροφή αποτελεί από τους κυριότερους στόχους της πρόληψης. Το αυξημένο BMI, η παχυσαρκία και η επερχόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία του συνδρόμου συνδράμουν υπέρ των προβλημάτων γονιμότητας και έχουν αντίκτυπο τόσο στην υγεία της μητέρας όσο και του εμβρύου (Thien Tay, et al., 2023). Επιπρόσθετα, ανθυγιεινές συνήθειες όπως η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η κατάχρηση ουσιών και η ανεπάρκεια βιταμινών είναι καταστάσεις που επηρεάζουν αρνητικά την υγεία των γυναικών με και χωρίς ΣΠΩ, επιβαρύνοντας ακόμη περισσότερο τις πρώτες (American Society for Reproductive Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice., 2019; Bahri , et al., 2019). Η τακτική άσκηση αποτελεί από τα σημαντικότερα μέτρα πρόληψης της παχυσαρκίας, της υπερινσουλιναιμίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Osibogun, et al., 2020; Parker, et al., 2022).

Πλέον, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στον περιορισμό του οξειδωτικού στρες και την ενίσχυση του εντερικού μικροβιώματος. Τα παραπάνω μέτρα έχουν ως στόχο τον περιορισμό της φλεγμονώδους διεργασίας που χαρακτηρίζει το ΣΠΩ (Shan, et al., 2022; Sun, et al., 2023). Η καθημερινή λήψη προβιοτικών φαίνεται να έχει ενισχύει το μικροβίωμα του εντέρου στις πάσχουσες γυναίκες (Chadchan, et al., 2022).

Συμπερασματικά, τα μέτρα πρόληψης της υπογονιμότητας του ΣΠΩ έγκεινται σε αλλαγές της καθημερινής ζωής των νοσούντων γυναικών που έχουν ως απώτερο στόχο τον περιορισμό και την εξάλειψη τόσο των συμπτωμάτων όσο και των επιπλοκών του συνδρόμου.

---

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

---

### *Φαρμακευτική θεραπεία*

Η φαρμακευτική θεραπεία εκλογής στις γυναίκες με ΣΠΩ για την ανωοθυλακιορρηξία που συνδέεται με την υπογονιμότητα είναι η κιτρική κλομιφαίνη (clomiphene citrate – CC) (Jin & Xie, 2018). Η CC είναι αντι – οιστρογόνο και κατατάσσεται στους εκλεκτικούς τροποποιητές οιστρογονικών υποδοχέων (Escobar-Morreale, 2018). Αναλυτικότερα, αποτελεί ανταγωνιστή οιστρογόνων ο οποίος συνδέεται εκλεκτικά με τους υποδοχείς οιστρογόνων με συνοδό αποτέλεσμα τη μειωμένη απάντηση των κυττάρων στα οιστρογόνα. Μέσω του μηχανισμού της αρνητικής ανατροφοδότησης ο υποθάλαμος αυξάνει την έκκριση των ώσεων GnRH και τελικά των LH και FSH. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι η ωρίμανση των

ωοθυλακίων και η ωορρηξία, επομένως, η ρύθμιση της περιοδικότητας του ωοθηκικού κύκλου εντός φυσιολογικών ορίων. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το 20% των γυναικών έχει αντοχή στην CC (Nicolaidis, et al., 2020).

Η επόμενη θεραπεία εκλογής, επί αποτυχίας της κιτρικής κλομιφαίνης, είναι οι γοναδοτροπίνες (Jin & Xie, 2018). Η θεραπεία περιλαμβάνει ανάλογα FSH τα οποία όταν χορηγηθούν προάγουν την ωρίμανση του ωοθυλάκιου που οδηγεί τελικά σε ωορρηξία. Έχει δειχθεί ότι η θεραπεία γοναδοτροπινών ήταν επιτυχής περίπου στο 40% των γυναικών με ΣΠΩ που είχαν ως στόχο την εγκυμοσύνη (Nicolaidis, et al., 2020).

Η τρίτη δυνατή θεραπεία, επί αποτυχίας των προαναφερόμενων, είναι οι αναστολείς αρωματάσης (Rashid, et al., 2022). Οι αρωματάσες είναι τα ένζυμα που παράγουν οιστρογόνα με βάση την τεστοστερόνη. Ένας μη στεροειδής αναστολέας αρωματάσης είναι η λετροζόλη. Όταν χορηγηθεί, αναστέλλει το ένζυμο της αρωματάσης μέσω της ανταγωνιστικής δέσμευσης της αίμης του κυτοχρώματος P450. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η παραγωγή των οιστρογόνων και με το μηχανισμό της αρνητικής ανατροφοδότησης προάγεται η έκκριση της FSH που επακόλουθα οδηγεί σε ωρίμανση ωοθυλακίων και ωορρηξία. Σε συγκριτική μελέτη αναφέρεται ότι χορηγήθηκε CC και λετροζόλη, σε γυναίκες με ΣΠΩ που είχαν ως στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης. Η λετροζόλη είχε 25% υψηλότερα ποσοστά επιτυχημένων εγκυμοσύνων (Nicolaidis, et al., 2020; Liu, et al., 2023). Τέλος, σε μετα – ανάλυση του 2024 φαίνεται ότι η συγχορήγηση λετροζόλης και γοναδοτροπινών έχει υψηλότερα ποσοστά επιτυχών εγκυμοσύνων σε σχέση με τη μονοθεραπεία λετροζόλης (Baradwan, et al., 2024).

Μια εναλλακτική επιλογή θεραπείας είναι η μετφορμίνη (Sadeghi, et al., 2022). Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι – υπεργλυκαιμικές ιδιότητες και αποτελεί θεραπεία εκλογής για τον διαβήτη τύπου 2. Η εν λόγω δραστική ουσία αναστέλλει γλυκονεογένεση στο ήπαρ και δεν επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης ώστε να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία (Escobar-Morreale, 2018). Ως εκ τούτου, μειώνει την παραγωγή ανδρογόνων και ενισχύει την ωρίμανση των ωοθυλακίων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης για την επίτευξη εγκυμοσύνης θεωρείται χαμηλότερη από αυτήν της κιτρικής κλομιφαίνης και της λετροζόλης (Nicolaidis, et al., 2020; Morley, et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, φαίνεται ότι η χρήση της οδηγεί σε λιγότερες δίδυμες κήσεις σε σχέση με την κιτρική κλομιφαίνη και δεν έχουν παρατηρηθεί σοβαρές επιπλοκές κατά την κύηση ή φαινόμενα τερατογένεσης (Wang, et al., 2017; Notaro & Neto, 2022; Magzoub, et al., 2022).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι θυρεοειδικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα των γυναικών με ΣΠΩ. Αναλυτικότερα, σε μελέτη του 2017 αναφέρεται ότι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto συσχετίζεται με την υπογονιμότητα αυτών των γυναικών (Kowalczyk, et al., 2017). Σε μετέπειτα μελέτη του 2019, φαίνεται ότι η αυξημένη TSH συνοδεύεται από την εμφάνιση υπερανδρογοναιμίας. Η υπερανδρογοναιμία αποτελεί καίριο χαρακτηριστικό και πιθανό παθογενετικό μηχανισμό του ΣΠΩ. Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα TSH σε γυναίκες με ΣΠΩ που είναι είτε ευθυρεοειδικές είτε υποθυρεοειδικές μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα τους (Cai, et al., 2019). Τα ευρήματα επιβεβαιώνονται σε μελέτη του 2021 όπου γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό διαγιγνώσκονται με ΣΠΩ και θα πρέπει να

ρυθμίσουν τη λειτουργικότητα του θυρεοειδή αδένος ώστε να επιτευχθεί εγκυμοσύνη και να προληφθούν επιπλοκές της (Raj, et al., 2021). Τέλος, μελέτη του 2023 επιβεβαιώνει τα προαναφερόμενα ευρήματα και συστήνεται η τακτική παρακολούθηση των γυναικών με ΣΠΩ πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Palomba, et al., 2023).

Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελεί από έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την παθογένεση και τη ρύθμιση της κλινικής εικόνας του ΣΠΩ. Ευρήματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η συστηματική λήψη προβιοτικών μειώνει τις ορμονικές διαταραχές και περιορίζει τους παράγοντες φλεγμονής και επομένως συμβάλλει στη γενικότερη διαχείριση του ΣΠΩ και της συνοδού υπογονιμότητας (Shamasbi, et al., 2020; Kaur, et al., 2022). Παρόλο που τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες και για αυτό χρίζει περισσότερης διερεύνησης (Heshmati, et al., 2019).

Πίνακας 9 - Σύνοψη Μελετών για τη φαρμακευτική θεραπεία της Υπογονιμότητας στις γυναίκες με ΣΠΩ με στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης

| Έρευνα   | Δείγμα                                    | Μεθοδολογία   | Σκοπός   | Αποτελέσματα  |
|--|---|---|--|---|
| (Morley , Tang , Yasmin , Norman , & Balen , 2017) | 48 μελέτες που περιλάμβαναν 4451 γυναίκες | Μετα – ανάλυση.<br>Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων: Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO και CINAHL. | Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων που ενισχύουν την ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη για τη βελτίωση των αναπαραγωγικών και μεταβολικών αποτελεσμάτων στις γυναίκες με ΣΠΩ που υποβάλλονται σε πρόκληση ωορρηξίας. | I. Η μετφορμίνη σε σχέση με τη θεραπεία placebo μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων (OR 1.59, 95% CI 1.00 – 2.51, 4 μελέτες, 435 γυναίκες, $I^2 = 0\%$ ).<br>II. Η μετφορμίνη παρουσίασε περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες (OR 4.76, 95% CI 3.06 – 7.41, 7 μελέτες, 670 γυναίκες, $I^2 = 61\%$ ), αλλά είχε υψηλότερα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, (OR 1.93, 95% CI 1.42 – 2.64, 9 μελέτες, 1027 γυναίκες, $I^2 = 43\%$ ), ωορρηξίας, (OR 2.55, 95% CI 1.81 – 3.59, 14 μελέτες, 701 γυναίκες, $I^2 = 58\%$ ) και εμμηνόρροιας (OR 1.72, 95% CI 1.14 – 2.61, 7 μελέτες, 427 γυναίκες, $I^2 = 54\%$ ).<br>III. Δεν υπήρχαν σαφείς ενδείξεις για διαφορές στα ποσοστά αποβολών |

- 
- (OR 1.08, 95% CI 0.50 – 2.35, 4 μελέτες, 748 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ ).
- IV. Μετορμίνη και κιτρική κλομιφαίνη έναντι μονοθεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη: δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ποσοστών γεννήσεων ζώντων νεογνών (OR 1.21, 95% CI 0.92 – 1.59, 9 μελέτες, 1079 γυναίκες,  $I^2 = 20\%$ ).
- V. Οι γαστρεντερικές παρενέργειες ήταν πιο συχνές με τη συνδυασμένη θεραπεία (OR 3.97, 95% CI 2.59 – 6.08, 3 μελέτες, 591 γυναίκες,  $I^2 = 47\%$ ).
- VI. Η συνδυασμένη θεραπεία είχε υψηλότερα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης (OR 1.59, 95% CI 1.27 – 1.99, 16 μελέτες, 1529 γυναίκες,  $I^2 = 33\%$ ) και ωορρηξίας (OR 1.57, 95% CI 1.28 – 1.92, 21 μελέτες, 1624 γυναίκες,  $I^2 = 64\%$ ).
- VII. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό αποβολών ανά γυναίκα, με υψηλότερα ποσοστά στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας (OR 1.59, 95% CI 1.03 – 2.46, 9 μελέτες,
-



- 
- 1096 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ )  
αλλά αυτό είναι αβέβαιης κλινικής  
σημασίας λόγω χαμηλής ποιότητας  
στοιχείων και ασαφών διαφορών μεταξύ  
των ομάδων όταν συγκρίθηκαν οι  
αποβολές ανά εγκυμοσύνη  
(OR 1.30, 95% CI 0.80 – 2.12, 8 μελέτες,  
400 εγκυμοσύνες,  $I^2 = 0\%$ ) .
- VIII. Μετορμίνη έναντι κιτρικής  
κλομφαίνης: τα ευρήματα για τα  
ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών  
ήταν ασαφή και ασυνεπή  
(OR 0.71, 95% CI 0.49 – 1.01, 5 μελέτες,  
741 γυναίκες,  $I^2 = 86\%$ ).
- IX. Οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν  
χαμηλότερο ποσοστό γεννήσεων στην  
ομάδα της μετορμίνης  
(OR 0.30, 95% CI 0.17 – 0.52, 2 μελέτες,  
500 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ ),  
ενώ δεδομένα από την ομάδα γυναικών  
με φυσιολογικό BMI έδειξε πιθανό  
όφελος  
(OR 1.71, 95% CI 1.00 – 2.94, 3 μελέτες,  
241 γυναίκες,  $I^2 = 78\%$ ).
- X. Μεταξύ των παχύσαρκων γυναικών που  
λάμβαναν μετορμίνη υπήρξαν
-

---

χαμηλότερα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης  
(OR 0.34, 95% CI 0.21 – 0.55, 2 μελέτες, 500 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ ),  
και ωορρηξίας  
(OR 0.29, 95% CI 0.20 – 0.43 2 μελέτες, 500 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ )  
ενώ μεταξύ των μη παχύσαρκων γυναικών, η ομάδα μετφορμίνης είχε περισσότερες εγκυμοσύνες  
(OR 1.56, 95% CI 1.05 – 2.33, 5 μελέτες, 490 γυναίκες,  $I^2 = 41\%$ )  
και καμία σαφή διαφορά στα ποσοστά ωορρηξίας  
(OR 0.81, 95% CI 0.51 – 1.28, 4 μελέτες, 312 γυναίκες,  $I^2 = 0\%$ ).

XI. Δεν υπήρχε σαφής διαφορά στα ποσοστά αποβολών  
(OR 0.92, 95% CI 0.50 – 1.67, 5 μελέτες, 741 γυναίκες,  $I^2 = 52\%$ ).

XII. D-chiro-ινοσιτόλη (2 μελέτες), ροσιγλιταζόνη (1 μελέτη) ή πιογλιταζόνη (1 μελέτη) έναντι εικονικού φαρμάκου ή καμίας θεραπείας: Δεν προέκυψαν συμπεράσματα σχετικά με την ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη, καθώς

---

|                          |   |   |   |   |
|--------------------------|---|---|---|---|
|                          |   |   |   | καμία μελέτη δεν ανέφερε πρωτογενή αποτελέσματα.  |
| (Liu, et al., 2023)      | 29 RCTs που περιλάμβαναν 3.952 γυναίκες.    | Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα – ανάλυση.<br><br>Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων: MEDLINE, PubMed, Web of Science, EMBASE και Cochrane | Εκτίμηση της επίδρασης της λετροζόλης και της κιτρικής κλομφαίνης σε γυναίκες με υπογονιμότητα και ΣΠΩ  | I. Η θεραπεία με λετροζόλη επικράτησε έναντι της κιτρικής κλομφαίνης στο ποσοστό ωορρηξίας, (RR 1.14, 95% CI 1.06 – 1.21, P< 0.001), στο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (RR 1.48, 95% CI 1.34 – 1.63, P< 0.001) και στο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων (RR 1.49, 95% CI 1.27 – 1.74, P< 0.001).   |
| (Baradwan, et al., 2024) | 6 RCTs που περιλάμβαναν 723 γυναίκες με ΣΠΩ | Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα – ανάλυση.  | Σύγκριση θεραπείας λετροζόλης με γοναδοτροπίνες έναντι της μονοθεραπείας με λετροζόλη στην πρόκληση ωορρηξίας και την κλινική εγκυμοσύνη μεταξύ υπογόνιμων γυναικών με ΣΠΩ. | I. Τα ποσοστά ωορρηξίας και κλινικής εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερα μεταξύ της ομάδας που έλαβε θεραπεία λετροζόλης/γοναδοτροπίνης έναντι της ομάδας με μονοθεραπεία λετροζόλης (p < 0.001).<br><br>II. Υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στο πάχος του ενδομητρίου και στον αριθμό των ώριμων ωοθυλακίων στην ομάδα λετροζόλης/γοναδοτροπίνης. |

|   |                      |  |   |   |
|---|----------------------|--|---|---|
|   |                      |  |   | III. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα αποβολής και το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.  |
| (Wang, Bombae, van Wely , & et al., 2017) | 7173 γυναίκες με ΣΠΩ | Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα – ανάλυση. | Σύγκριση αποτελεσματικότητας εναλλακτικών επιλογών θεραπείας πρώτης γραμμής για γυναίκες με ανωορρηξία (Group II βάσει κατάταξης του WHO) που επιθυμούν εγκυμοσύνη. | <p>I. Όλες οι φαρμακολογικές θεραπείες ήταν αποτελεσματικότερες από τη placebo θεραπεία όσον αφορά την εγκυμοσύνη και την ωορρηξία.</p> <p>II. Η μονοθεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη, σε σύγκριση με τη θεραπεία με λετροζόλη και ο συνδυασμός κλομιφαίνης και μετοφορμίνης έδειξαν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (OR 1.69, 95% CI 1.33 – 2.14, 1.71, 1.28 – 2.27, αντίστοιχα).</p> <p>III. Η λετροζόλη οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά ζώντων γεννήσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία κλομιφαίνης (OR 1.67, 1.11 - 2.49).</p> <p>IV. Η μετοφορμίνη οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά πολύδυμων κυήσεων σε σύγκριση με την μονοθεραπεία κλομιφαίνης (OR 0.22, 0.05 - 0.93)</p> |

|  |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
| (Magzoub, Kheirelseid, Perks, & Lewis, 2022) | 21 RCTs που περιλάμβαναν 2638 γυναίκες με ΣΠΩ | Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα – ανάλυση. | Αποτίμηση του ρόλου της μετφορμίνης στη βελτίωση των αποτελεσμάτων αναπαραγωγής στις μη παχύσαρκες, υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ. | <p>I. Η χρήση μετφορμίνης σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ σχετίζεται με ελαφρά αύξηση του κλινικού ποσοστού εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τη placebo θεραπεία (47.7% έναντι 42.9%) (RR = 1.08 [0.82, 1.42], 95% CI, p = 0,60).</p> <p>II. Η μετφορμίνη είναι συγκρίσιμη με την κιτρική κλομφαίνη στο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και στον κίνδυνο πολύδυμων κυήσεων (RR= 0.36 [0.07, 1.92], 95% CI, p = 0.23, 3 μελέτες).</p> <p>III. Ωστόσο, η μετφορμίνη είχε υψηλότερο κίνδυνο αποβολής (RR = 2.41 [0.39, 14.86], 95% CI, p = 0.72).</p> <p>IV. Η προσθήκη μετφορμίνης στη θεραπεία με κιτρική κλομφαίνη μειώνει τον κίνδυνο αποβολής κατά δύο φορές σε σύγκριση με τη μετφορμίνη μόνο (RR = 2.67 [1.32, 5.39], 95% CI, p = 0.006) και δεν έδειξε διαφορά σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία κιτρικής κλομφαίνης.</p> |
|--|---|--|---|--|

|                       |   |  |  |  |
|-----------------------|---|--|--|--|
|                       |   |  |  | V. Σε σύγκριση με τη λετροζόλη, ο συνδυασμός μετορμίνης και κιτρικής κλομιφαίνης συσχετίζεται με χαμηλότερο κλινικό ποσοστό κύησης (RR = 0.52 [0.14, 1.91] 95% CI, p = 0.33) και πολύδυμες κυήσεις (RR = 0.45 [0.06, 3.19]). 95% CI, p = 0.42).  |
| (Notaro & Neto, 2022) | Μετα – αναλύσεις και RCTs που δημοσιεύτηκαν μέχρι το Δεκέμβριο του 2021 | Συστηματική Ανασκόπηση.<br>Αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων: PubMed, EMBASE, και Google Scholar | Συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση της μετορμίνης σε γυναίκες με PCOS. | <p>I. Η μετορμίνη αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας κύησης και μειώνει τα ποσοστά επιπλοκών της όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό φάρμακο για την πρόκληση ωορρηξίας κατά τη διάρκεια θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και κατά τη διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με ΣΠΩ.</p> <p>II. Τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της μετορμίνης στα ποσοστά εμβρυϊκών και μαιευτικών επιπλοκών είναι αντικρουόμενα.</p> <p>III. Η μετορμίνη σχετίζεται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογένεσης.</p> |

|                           |   |   |  |   |
|---------------------------|---|---|--|---|
| (Kowalczyk, et al., 2017) | Άρθρα που δημοσιεύτηκαν μέχρι το Δεκέμβριο του 2015 | Συστηματική Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.<br>Αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed. | Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τον προσδιορισμό της σχέσης θυρεοειδίτιδας και ΣΠΩ. | <p>I. Τρεις γενετικοί πολυμορφισμοί φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στο ΣΠΩ και στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto: ο πολυμορφισμός του γονιδίου για τη φμπριλλίνη 3 (FBN3) που ρυθμίζει τη δραστηριότητα του TGF-b και των ρυθμιστικών επιπέδων T κυττάρων, ο πολυμορφισμός του υποδοχέα ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRHR) και ο πολυμορφισμός του CYP1B1.</p> <p>II. Οι υψηλές αναλογίες οιστρογόνου - προγεστερόνης λόγω ανωορρηκτικών κύκλων, καθώς και υψηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ζωής, διαταράσσουν την ανάπτυξη του θύμου αδένος και τη λειτουργία του στη διατήρηση της ανοσιακής ανοχής και υπάρχει υποψία ότι ενισχύουν την αυτοάνοση απόκριση στο ΣΠΩ.</p> <p>III. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D θα μπορούσε επίσης να εμπλέκεται στην παθογένεση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και του ΣΠΩ.</p> |
|---------------------------|---|---|--|---|

|  |   |                                       |   |  |
|--|---|---------------------------------------|---|--|
| (Cai, et al., 2019)                      | 600 γυναίκες με ΣΠΩ ηλικίας 14 – 50 ετών και 200 υγιείς γυναίκες ηλικίας 14 – 49 ετών στην Κίνα | Συγχρονική μελέτη (cross – sectional) | Καθορισμός σύνδεσης μεταξύ των επιπέδων TSH και των φαινοτύπων του ΣΠΩ σε ευθυρεοειδικές γυναίκες με ΣΠΩ. | <p>I. Τα επίπεδα TSH είναι υψηλότερα σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σχέση με τις υγιείς (<math>2.29 \pm 1.24</math> έναντι <math>1.86 \pm 0.90</math> <math>\mu\text{u/L}</math>, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>II. Σε ευθυρεοειδικές γυναίκες με ΣΠΩ, τα επίπεδα TSH, TG, TC, LDL-c και apoB ήταν αυξημένα στις γυναίκες με φαινότυπο υπερανδρογονισμού (HA) σε σχέση με την ομάδα που δεν φέρει φαινότυπο υπερανδρογονισμού (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>III. Το επίπεδο TSH είναι συσχετίζεται θετικά με TG, apoB, ελεύθερο T, FAI και αρνητικά με apoA (όλα <math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>IV. Ο φαινότυπος με τον υπερανδρογονισμό φέρει αυξημένα επίπεδα TSH ανεξάρτητα την ηλικία, BMI, WC, LDL-c.</p> |
| (Raj, Pooja , Chhabria , & et al., 2021) | 200 γυναίκες με ΣΠΩ ηλικίας 18 – 30 ετών  | Μελέτη case-control                   | Συσχέτιση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με το ΣΠΩ  | <p>I. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένος σε γυναίκες με ΣΠΩ σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. (<math>43.5\%</math> έναντι <math>20.5\%</math>, <math>p &lt; 0.00001</math>).</p> <p>II. Γυναίκες με ΣΠΩ έχουν αυξημένο βάρος (<math>65.12 \pm 5.62</math> kg έναντι <math>60.02 \pm 4.41</math> kg, <math>p &lt; 0.0001</math>)</p>   |



|                                       |  |   |   |  |
|---------------------------------------|--|---|---|--|
|                                       |  |   |   | και BMI<br>(25.12 ± 2.51 kg/m <sup>2</sup> έναντι. 22.51 ± 2.01 kg/m <sup>2</sup> , p <0.0001)<br>σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ.   |
| (Kaur, Suri, Sachdeva, & et al, 2022) | 104 γυναίκες με ΣΠΩ ηλικίας 18 – 40 ετών | Μελέτη Ασθενών Μαρτύρων (randomised, double-blind placebo-controlled study) | Διερεύνηση της επίδρασης του προβιοτικού πολλαπλών στελεχών (Lactobacillus acidophilus UBLA-34, L. rhamnosus UBLR-58, L. reuteri UBLRu-87 (καθεμία από 2 δισεκατομμύρια μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU)), L. plantarum UBLP-40, L. casei UBLC-42, L. fermentum UBLF-31, Bifidobacterium bifidum UBBB-55 (καθένα από 1 δισεκατομμύριο CFU) και των φρουκτο-ολιγοσακχαριτών (100 mg)) σε συνδυασμό με τροποποιήσεις στη διατροφή και στον τρόπο ζωής των γυναικών με | I. Τα προβιοτικά συμπληρώματα μαζί με τροποποιήσεις διατροφής και τρόπου ζωής φαίνεται να ρυθμίζουν σημαντικά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο (p 0.023), να οδηγούν σε βελτιωμένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης (p 0.043), WC (p 0.030), WHR (p 0.027) και να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής (p 0,034) σε σύγκριση με την θεραπεία placebo.<br>II. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη μελέτη. |

|                                      |  | ΣΠΩ με στόχο την αποκατάσταση της κανονικότητας της εμμήνου ρύσεως, τη μείωση του βάρους, τη μεταβολική και ορμονική ισορροπία |   |  |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| (Heshmati, Farsi, Yosae, & al, 2019) | 7 μελέτες που περιλάμβαναν 236 γυναίκες με ΣΠΩ και 235 υγιείς γυναίκες | Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα – ανάλυση  | Αξιολόγηση της επίδρασης των προβιοτικών (ή των συμβιοτικών) συμπληρωμάτων σε γυναίκες με ΣΠΩ | <p>I. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τα προβιοτικά (ή τα συμβιοτικά) μπορεί να βελτιώσουν τον δείκτη QUICKI, (SM – 0.41, 95%, CI 0.01 – 0.82, p = 0.04), να μειώσουν τα τριγλυκερίδια, (MD – 17.51 mg/dl, 95% CI 29.65 - 5.36), την ινσουλίνη νηστείας, (MD – 2.14 μIU/ml, 95% CI 4.24 – 0.04) και να αυξήσουν την HDL (SMD 1.55 mg/dl, 95% CI 0.28 – 2.81).</p> <p>II. Δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση των προβιοτικών (ή συμβιοτικών) στην αξιολόγηση HOMA-IR, FPG, LDL, TC και στους ανθρωπομετρικούς δείκτες στις γυναίκες με ΣΠΩ.</p> <p>III. Σε ορισμένους μεταβολικούς δείκτες, η επίδραση των προβιοτικών (ή</p> |

---

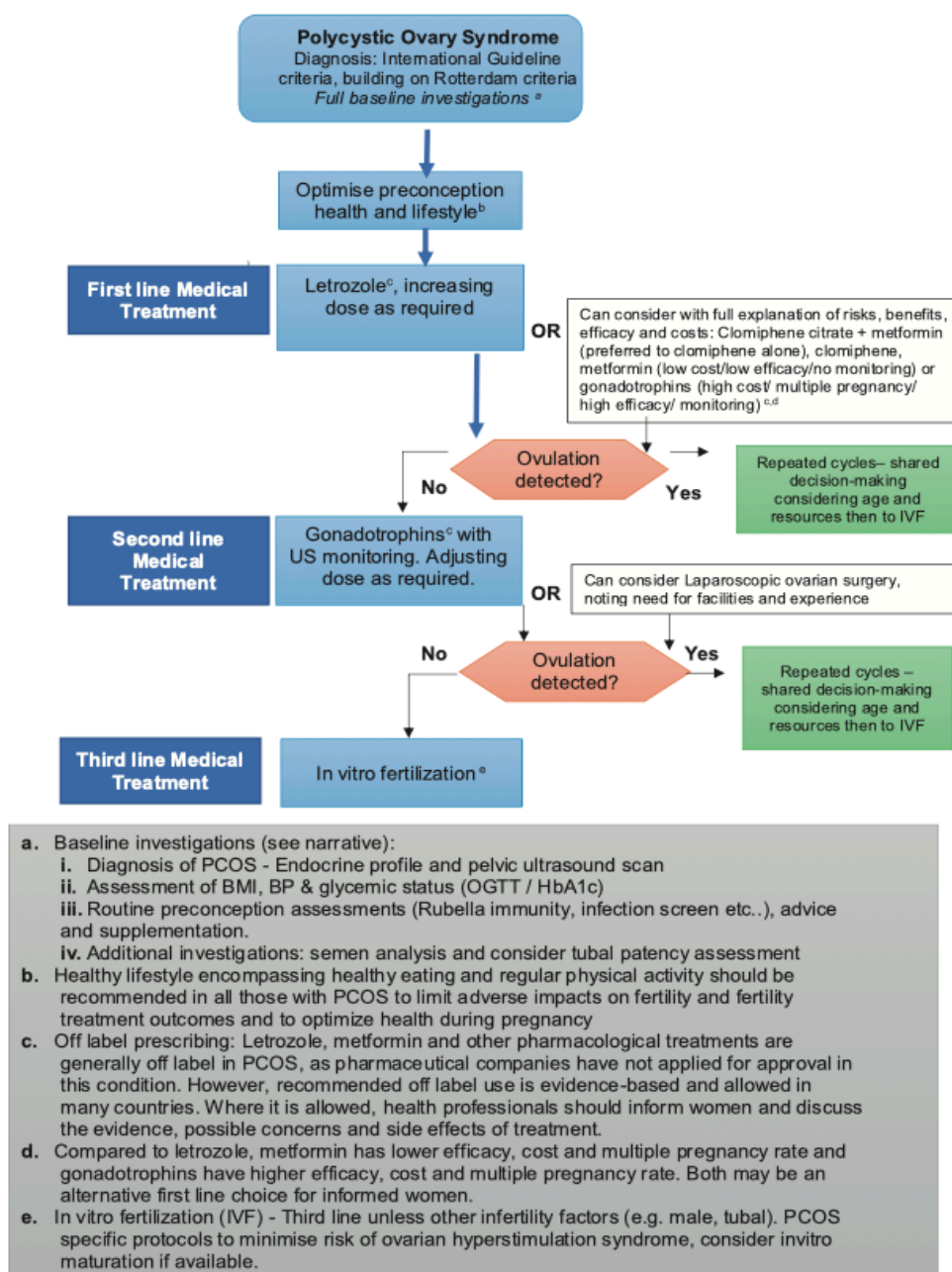
συμβιοτικών) ήταν αμελητέα και όχι κλινικά σημαντική.

---

*RCTs: randomized controlled trials, OR: odds ratios, RR: relative risk, CI: confidence intervals, SMD: τυποποιημένη μέση διαφορά, QUICKI: ποσοτικό δείκτη ελέγχου ευαισθησίας στην ινσουλίνη, HOMA-IR: ομοιοστατικό μοντέλο - αντίσταση στην ινσουλίνη, FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TC: ολική χοληστερόλη, TSH: Thyroid Stimulating Hormone*

## Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF)

Όταν όλα τα συντηρητικά μέσα δεν επιτύχουν την κύηση, η επόμενη εναλλακτική είναι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART). Οι τεχνικές που περιλαμβάνονται είναι ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, η ομόλογη ή ετερόλογη Ενδομητρική Σπερματέγχυση (IUI), η Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF), η Μικρογονιμοποίηση (ICSI or IMSI).



Εικόνα XVI.

Ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της Υπογονιμότητας στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν το 2023 (Teede, et al., 2023).

Στην περίπτωση της IVF και για να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, δηλαδή όσο λιγότεροι κύκλοι γονιμοποίησης και ελάχιστες έως μηδενικές επιπλοκές κατά την κύηση, γίνεται συνδυασμός δράσεων. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο ισορροπημένος τρόπος ζωής (διατροφή, άσκηση, λήψη συμπληρωμάτων διατροφής), η ρύθμιση των υποκείμενων νοσημάτων ή επιπλοκών του ΣΠΩ όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία κ.α (Kotlyar & Seifer, 2023).

Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ δεν καταφεύγουν κατευθείαν στην IVF καθώς συνήθως επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη είτε αυτόματα μετά από παρατεταμένο χρονικό διάστημα είτε έπειτα από έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε συνδυασμό με την τροποποίηση των καθημερινών συνηθειών τους (Franik , et al., 2022).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί ένα πολύπλοκο νόσημα το οποίο επηρεάζει όλες τις εκφάνσεις της ζωής των νοσούντων γυναικών. Η πολυσυστηματική εκδήλωση, η μέτρια έως και σοβαρή διακύμανση των συμπτωμάτων και η ποικιλία αυτών επιφέρουν δραστικές αλλαγές στην καθημερινότητα των γυναικών και στη γενικότερη πορεία της ζωής τους. Οι συννοσηρότητες λόγω του συνδρόμου επιβαρύνουν σε βάθος χρόνου τη γενικότερη κλινική εικόνα. Ωστόσο, υπάρχουν μέτρα πρόληψης των επιπλοκών τόσο φαρμακευτικά και μη τα οποία στηρίζονται στη παθοφυσιολογία της νόσου. Η αιτιοπαθολογία του ΣΠΩ δεν έχει εξακριβωθεί, ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί 4 θεωρίες που εξηγούν τους 4 φαινοτύπους του. Οι γυναίκες καταφεύγουν σε αναζήτηση ιατρικής υποβοήθειας λόγω της συνοδού υπογονιμότητας του ΣΠΩ. Πλέον, είναι διαθέσιμα πολλαπλά εργαλεία για την αντιμετώπιση της, τα οποία συγκαταλέγονται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, με το πιο επιτυχημένο να είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση. Αποτελεί, λοιπόν, επιτακτική ανάγκη η περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών και του τρόπου κληρονόμησης του συνδρόμου ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση, ενώ, παράλληλα η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών θα συμβάλει στον περιορισμό των συμπτωμάτων και των επιπλοκών όπως της σοβαρής υπογονιμότητας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbott, D. H. & Dumesic, D. A., **2021**. Passing on PCOS: new insights into its epigenetic transmission. *Cell Metab.*, 33(3), p. 463–466.
2. Abdullah, K. A. L., Atazhanova, . T., Chavez-Badiola, A. & Shivhare, S. B., **2023**. Automation in ART: Paving the Way for the Future of Infertility Treatment. *Reproductive Sciences*, Τόμος 30, p. 1006–1016.
3. Adashi, E. Y., Cibula, D., Peterson, M. & Azziz, R., **2023**. The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *F&S Reports*, 4(1), pp. 2-18.
4. Ahmed, T. A. και συν., **2020**. Oocyte Aging: The Role of Cellular and Environmental Factors and Impact on Female Fertility. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, doi: 10.1007/5584\_2019\_456.
5. Ajmal, . N., Khan, S. Z. & Shaikh, R., **2019**. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.
6. Akhtar, M., Saravelos, S., Li, T. & Jayaprakasan, K., **2020**. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies. *BJOG*, 127(5), doi: 10.1111/1471-0528.15968.
7. Alberts, B. και συν., **2021**. *Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας Alberts*. 5η επιμ. s.l.:Broken Hill Publishers.
8. Alur-Gupta, S. και συν., **2019**. Body-image distress is increased in women with polycystic ovary syndrome and mediates depression and anxiety. *Fertility and Sterility*, 112(5), pp. 930-938.
9. American Society for Reproductive Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice., **2019**. Prepregnancy counseling: Committee Opinion No. 762.. *Fertil Steril*, Τόμος 111, pp. 32-42.
10. Amreen, S., **2022**. *Ultrasound in Polycystic Ovarian Syndrome: What? When? How? Why? Who?*. Available at: <https://www.emjreviews.com/radiology/article/ultrasound-in-polycystic-ovarian-syndrome-what-when-how-why-who/>
11. Anyalechi, G. E. και συν., **2021**. Tubal Factor Infertility, In Vitro Fertilization, and Racial Disparities: A Retrospective Cohort in Two US Clinics. *Sexually Transmitted Diseases*, 48(10), pp. 748-753.
12. Araujo, B. και συν., **2020**. Kisspeptin Influence on Polycystic Ovary Syndrome -a mini review. *Reproductive Science*, 27(2), pp. 455-460.
13. ASRM, **2021**. *ASRM Müllerian Anomalies Classification (MAC2021)*. Available at: <https://www.asrm.org/asrm-academy/asrm-academy-on-the->

[go/asrm-mac-tool/](#)

14. Azziz, R. και συν., **2006**. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, Τόμος 91, pp. 4237-4245.
15. Bahri , K. M. και συν., **2019**. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression.. *Obes Rev*, Τόμος 20, pp. 659-674.
16. Baradwan, S. και συν., **2024**. Effects of letrozole alone or in combination with gonadotropins on ovulation induction and clinical pregnancy in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormones*,  
doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00531-4>.
17. Barrea, L. και συν., **2021**. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition. *Nutrients*, 13(11),  
doi: <https://doi.org/10.3390/n13113925>.
18. Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S. & Brooks, H. L., **2014**. *Ganong's Ιατρική Φυσιολογία*. 2 επιμ. σ.λ.:Βασιλειάδης.
19. Batog, G. και συν., **2023**. The interplay of oxidative stress and immune dysfunction in Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Frontiers in Immunology*,  
doi: 10.3389/fimmu.2023.1211231.
20. Baudat, F., de Massy, B. & Veyrunes, F., **2019**. Sex chromosome quadrivalents in oocytes of the African pygmy mouse *Mus minutoides* that harbors non-conventional sex chromosomes. *Chromosoma*, 128(3), pp. 397-411.
21. Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A. & Duarte, J. A., **2020**. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med* , 42(3), pp. 199-244.
22. Buratini, J. και συν., **2022**. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Human Reproduction Update*, 28(2), pp. 232-254.
23. Burghen GA, G. J. K. A., **1980**. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 50(1), p. 113–116.
24. Buszewska-Forajta , M., Rachon, D., Stefaniak , A. & Wawrzyniak, R., **2019**. Identification of metabolic fingerprints in women with polycystic ovary



- syndrome using the multiplatform metabolomics technique. *Molecular Biology*, Τόμος 186, pp. 176-184.
25. Cai, J. και συν., **2019**. High Thyroid Stimulating Hormone Level Is Associated With Hyperandrogenism in Euthyroid Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women, Independent of Age, BMI, and Thyroid Autoimmunity: A Cross-Sectional Analysis. *Front. Endocrinol.*, Τόμος 10, doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00222>.
  26. Calcaterra, V. και συν., **2021**. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*, 13(6), doi: 10.3390/nu13061848.
  27. Campbell, S., **2019**. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 2, the Uterus and Implantation of the Embryo. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 46(4), pp. 697-713.
  28. Carmina, E. και συν., **2022**. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3).
  29. Carson, S. A. & Kallen, A. N., **2022**. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, 326(1), p. 65–76.
  30. Cassar , S. και συν., **2016**. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies.. *Hum Reprod* , Τόμος 31, pp. 2619-2631.
  31. Cedars, M. I., **2022**. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), pp. 1510-1519.
  32. Centers for Disease Control and Prevention, **2023**. *Key Statistics from the National Survey of Family Growth (data are for 2015-2019)*. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm>
  33. Centers for Disease Control and Prevention., **2023**. *2021 Assisted Reproductive Technology National Summary Report*. Available at: <https://www.cdc.gov/art/reports/2021/pdf/Report-ART-Fertility-Clinic-National-Summary-H.pdf>
  34. Centers for Disease Control and Prevention., **2024**. *Fragile X-Associated Disorders* Available at: <https://www.cdc.gov/fragile-x-syndrome/associated-disorders/>.
  35. Centers for Disease Control and Prevention., **2024**. *Infertility: Frequently Asked Questions*. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductive-health/infertility->

36. Chadchan, S. B., Singh, V. & Kommagani, R., **2022**. Female Reproductive Dysfunctions and the Gut Microbiota. *J Mol Endocrinol*, 69(3), pp. 81-94.
37. Chang, J. και συν., **2023**. Assisted Reproductive Technology and Perinatal Mortality: Selected States (2006–2011). *Am J Perinatol*, 40(9), p. 953–959.
38. Chang, R. J., Nakamura, R. M., Judd, H. L. & Kaplan, S. A., **1983**. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57(2), p. 356–359.
39. Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. & Santulli, P., **2019**. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, Τόμος 15, pp. 666-682.
40. Chaudhari, N., Dawalbhakta, M. & Nampoothiri, L., **2018**. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Biology and Endocrinology*, 16(37), doi:<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x>.
41. Chaudhari, N. K. & Nampoothiri, L. P., **2017**. Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Τόμος 29, pp. 71-77.
42. Chen, W. & Pang, Y., **2021**. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites.*, 11(12), doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>.
43. Christakou, C. & Diamanti-Kandarakis, E., **2014**. Polycystic ovary syndrome – Phenotypes and diagnosis. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, Τόμος 74, pp. 18-22.
44. Collée, J. και συν., **2021**. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology*, 37(10), pp. 869-874.
45. Coyle, C. & Campbell, R., **2019**. Pathological pulses in PCOS. *Mol Cell Endocrinol*, Τόμος 498, p. 110561.
46. Cunningham, P., **2017**. Pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *evidence & practice*, Τόμος 31, p. 39.
47. Cussen, L. και συν., **2022**. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clinical Endocrinology.*, Τόμος 97, pp. 174-186.
48. Dabadghao, P., **2019**. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(3), pp. 1-10.

49. Dadachanji, R., Shaikh, N. & Mukherjee, S., **2018**. Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology. *Genetics Research International*, p. 12.
50. Damone, A. L. και συν., **2018**. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychological Medicine*, 49(9), pp. 1510-1520.
51. Danhof, N. A. και συν., **2021**. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 26(1), pp. 1-15.
52. Dapas, M. & Dunaif, A., **2022**. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine Reviews*, 43(6), p. 927–965.
53. Delcour, C., Robin, G., Young, J. & Dewailly, D., **2019**. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, Τόμος 13, pp. 1-7.
54. Department of Health and Human Services, Office on Women's Health, **2020**. *Endometriosis*. Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/endometri/conditioninfo>
55. Di Lorenzo, M. και συν., **2023**. Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports*, Τόμος 12, p. 527–544.
56. Diamanti-Kandarakis, E., Kandarakis, H. & Legro, R., **2006**. The role of gene and environment in etiology of PCOS. *Endocrinology*, Τόμος 30, pp. 19-26.
57. Dishuck, C. F., Perchik, J. D., Porter, K. K. & Gunn, D. D., **2019**. Advanced Imaging in Female Infertility. *Current Urology Reports*, 20(11), doi: 10.1007/s11934-019-0942-0.
58. Dumesic, D., Abbott, D., Sanchita, S. & Chazenbalk, G., **2020**. Endocrine-metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: an evolutionary perspective. *Curr Opin Endocr Metab Res*, Τόμος 12, pp. 41-48.
59. Duran-Retamal , M. και συν., **2020**. Live birth and miscarriage rate following intracytoplasmic morphologically selected sperm injection vs intracytoplasmic sperm injection: An updated systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 99(1), pp. 24-33.
60. Endocrine Society, **2022**. *Primary Ovarian Insufficiency*. Available at: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/primary-ovarian-insufficiency>
61. Escobar-Morreale, H. F., **2018**. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature*, Τόμος 14, pp. 270-284.

62. Esparza, L. και συν., **2020**. Hyperactive LH Pulses and Elevated Kisspeptin and NKB Gene Expression in the Arcuate Nucleus of a PCOS Mouse Model. *Endocrinology*, 16(8), pp. 407-420.
63. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, **2022**. *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pcos/conditioninfo>
64. European Society of Human Reproduction and Embryology, **2019**. *Ovarian Stimulation For IVF/ICSI*. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>
65. European Society of Human Reproduction and Embryology, **2023**. *International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023*. Available at: [https://www.monash.edu/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf](https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf)
66. Fahed , G. και συν., **2022**. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, Τόμος 23, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
67. Fan, H. και συν., **2023**. The role of the thyroid in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, doi: 10.3389/fendo.2023.1242050.
68. Fanis, P. και συν., **2023**. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor (GnRHR) and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Int. J. Mol. Sci*, 24 doi: <https://doi.org/10.3390/ijms242115965>.
69. Farquhar, C. M. και συν., **2019**. Female subfertility. *Nature Reviews Disease Primers*, 24(5), doi: 10.1038/s41572-018-0058-8..
70. Franik , S. και συν., **2022**. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Τόμος 9, doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub4..
71. Garolla, A. και συν., **2021**. Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile Couple. *Frontiers in Endocrinology*, Τόμος 11, doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591837>.
72. Gekka, Y. και συν., **2022**. Comparison of Pregnancy Outcomes Between Fresh Embryo Transfer in a Natural IVF Cycle and IUI Cycle Among Infertile Young Women. *Journal of Reproduction & Infertility*, 23(2), pp. 93-99.
73. Gencer, G., Serin, A. N. & Gencer, K., **2023**. Analysis of the effect of hashimoto's thyroiditis and insulin resistance on ovarian volume in patients with polycystic ovary syndrome. *BMC Women's Health*, 23(86), doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02200-x>.

74. Genovese, F. και συν., **2021**. Hysteroscopy as An Investigational Operative Procedure in Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*, 15(2), pp. 80-87.
75. Gomez, J. M. D. και συν., **2022**. Subclinical Atherosclerosis and Polycystic Ovary Syndrome: Fertility and Sterility (American Society of Reproductive Medicine). *Fertility and Sterility*, 117(5), pp. 912-923.
76. Goodman, N. F. και συν., **2015**. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. *Endocrine Practice*, 21(11), pp. 1291-1300.
77. Greenwood, E. A. και συν., **2019**. Depression Over the Lifespan in a Population-Based Cohort of Women With Polycystic Ovary Syndrome: Longitudinal Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(7), pp. 2809-2819.
78. Gruber, T. M. & Mechsner, S., **2021**. Review Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*, Τόμος 10, doi: <https://doi.org/10.3390/cells10061381>.
79. Guan, C. και συν., **2022**. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertility and Sterility*, 117(5), pp. 924-935.
80. Guan, S., Feng, Y., Huang, Y. & Huang, J., **2021**. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*, 12, Τόμος 12, doi: 10.3389/fendo.2021.702558.
81. Guarnotta, V., Niceta, M. & Bono, M., **2020**. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, Τόμος 198.
82. Hall, J. E., **2017**. *Guyton and Hall Ιατρική Φυσιολογία*. σ.λ.:Παρισιανού.
83. Hanson, A., **1975**. Hippocrates: Diseases of Women. *Signs J. Women Cult. Soc.*, Τόμος 1, p. 567–584.
84. Hasanen, E. και συν., **2020**. PICSI vs. MACS for abnormal sperm DNA fragmentation ICSI cases: a prospective randomized trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10), pp. 2605-2613.
85. Herlin, M. K., Petersen, M. B. & Brännström, M., **2020**. Mayer-Rokitansky-Küster-Hausler (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), doi: 10.1186/s13023-020-01491-9.
86. Heshmati, J., Farsi, F., Yosae, S. & al, e., **2019**. The Effects of Probiotics or Synbiotics Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.  
*Probiotics & Antimicro. Prot.*, Τόμος 11, p. 1236–1247 .

87. He, Y. και συν., **2019**. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 221(2), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>.
88. Hiam, D., Moreno-Asso, A. & Teede, H., **2019**. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An overview of Candidate Gene Systemic Reviews and Genome- Wide Association Studies. *J Clin Med*, 8(10), p. 1606.
89. Ho, C.-W. και συν., **2020**. Hashimoto's thyroiditis might increase polycystic ovary syndrome and associated comorbidities risks in Asia. *Annals of Translational Medicine*, 8(11), p. 684.
90. Hoeger, K. M., Dokras, A. & Piltonen, T., **2021**. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), pp. 1071-1083.
91. Horne, A. W. & Missmer, S. A., **2022**. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, Τόμος 379, doi: 10.1136/bmj-2022-070750.
92. Hu, X. και συν., **2022**. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13(10), doi 10.3389/fendo.2022.1025267.
93. Ibanez, L. και συν., **2017**. An international Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, pp. 1-25.
94. Ilie, I. & Georgescu, C., **2015**. Polycystic Ovary Syndrome - Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. *Adv. Virus Res.*, Τόμος 71, pp. 25-45.
95. Ilie, I. R., **2020**. Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS-pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS. *Advances in Clinical Chemistry*, Τόμος 96, pp. 85-135.
96. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies, **2017**. *The International Glossary on Infertility and Fertility Care*. Available at: <https://www.icmartivf.org/glossary/r-z/?e-page-3eac8bce=3>
97. Jacobsen, V. M. και συν., **2019**. Epigenetic association analysis of clinical sub-phenotypes in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*, 35(8), pp. 691-694.
98. Jameson, J. L., **2017**. *Harrison's Endocrinology*. 4 επιμ. s.l.:McGraw-Hill Professional Pub.

99. Jia, C. και συν., **2019**. Serum metabolomics analysis of patients with polycystic ovary syndrome by mass spectrometry. *Mol. Reprod. Dev.*, Τόμος 86, pp. 292-297.
100. Jiang, Z. & Shen, H., **2022**. Mitochondria: emerging therapeutic strategies for oocyte rescue. *Reproductive Sciences*, 29(3), pp. 711-722.
101. Jin, P. & Xie, Y., **2018**. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(4), pp. 272-277.
102. Joshi, A., **2024**. PCOS stratification for precision diagnostics and treatment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, doi: 10.3389/fcell.2024.1358755.
103. Kaur, I., Suri, . V., Sachdeva, N. & et al, **2022**. Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Eur J Nutr*, Τόμος 61, p. 4145–4154 .
104. Ka-Yan Man, J. και συν., **2023**. Should IUI replace IVF as first-line treatment for unexplained infertility? A literature review. *BMC Women's Health*, Τόμος 23, doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02717-1> .
105. Kazemi, M. και συν., **2019**. Comprehensive Evaluation of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Risk Profiles in Reproductive-Age Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Large Canadian Cohort. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* , 41(10), pp. 1453-1460.
106. Khan, M. J., Ullah, A. & Basit, S., **2019**. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*, Τόμος 12, pp. 249-260.
107. Klein, D. A., Paradise, S. L. & Reeder, R. M., 2019. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 100(1), pp. 39-48.
108. Kotlyar, A. M. & Seifer, D. B., **2023**. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*, Τόμος 21, pp. 70-79.
109. Kovacs, G. & Norman, R., **2007**. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2 επιμ. s.l.:Cambridge.
110. Kowalczyk, K. και συν., **2017**. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(2), pp. 346-360.
111. Kshetrimayum, C., Sharma, A., Mishra, V. & Kumar, S., **2019**. Polycystic ovarian syndrome: environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* , Τόμος 20, pp. 255-263.

112. Kumar, S. L. και συν., **2024**. Balanced spatiotemporal arrangements of histone H3 and H4 posttranslational modifications are necessary for meiotic prophase I chromosome organization. *Journal of Cellular Physiology*, 239(4), doi: 10.1002/jcp.31201.
113. Kyei-Barffour, I., Margetts, M., Vash-Margita, A. & Pelosi, E., **2021**. The Embryological Landscape of Mayer- Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome: Genetics and Environmental Factors. *Yale Journal of Biology and Medicine* , 94(4), pp. 657-672.
114. Lauritsen, M. P. και συν., **2014**. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction*, 29(4), p. 791–801.
115. Lebkowska, A. & Kowalska, I., **2017**. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Polish Endocrinology*, 68(1), pp. 74-78.
116. Le, M. και συν., **2019**. Exploration of the role of Anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 90(4), pp. 579-585.
117. Lewandowski, K. και συν., **2019**. How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and insulin resistance index models. *Arch. Med. Sci.*, Τόμος 15, pp. 613-618.
118. Liao, B., Qiao, J. & Pang, Y., **2021**. Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal - Reproductive - Metaboloc Circuits in PCOS Pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*, 12(1), pp. 1-11.
119. Lim, S. και συν., **2019**. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obesity Reviews*, Τόμος 20, p. 339–352.
120. Liu , X., Zhang , J. & Wang , S., **2024**. Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990-2019. *Hum Reprod.*, 39(1), pp. 108-118.
121. Liu, Z. και συν., **2023**. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 141(3), pp. 523-534.
122. Lizneva, D. και συν., **2016**. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), pp. 6-15.
123. Loxton , D. και συν., **2021**. *Reproductive health: Contraception, conception and change of life - Findings from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health*. Available at: [https://alswh.org.au/wp-content/uploads/2023/01/ALSWH\\_2021-Major-Report-Reproductive-health\\_Final\\_May-17.pdf](https://alswh.org.au/wp-content/uploads/2023/01/ALSWH_2021-Major-Report-Reproductive-health_Final_May-17.pdf)



124. Lukaszuk, K. και συν., **2022**. IMSI—Guidelines for Sperm Quality Assessment. *Diagnostics*, Τόμος 12, doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010192>.
125. MacLennan, M., Crichton, J. H., Playfoot, . C. J. & Adams, I. R., **2015**. Oocyte development, meiosis and aneuploidy. *Semin Cell Dev Biol*, Τόμος 45, pp. 68-75.
126. Magzoub, R., Kheirelseid, E. A., Perks, C. & Lewis, S., **2022**. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, Τόμος 271, pp. 38-62.
127. Makhija, N., Tayade, S., Toshniwal, . S. & Tilva, H., **2023**. Clinico-Metabolic Profile in Lean Versus Obese Polycystic Ovarian Syndrome Women. *Cureus*, 15(4), doi: 10.7759/cureus.37809.
128. Makrantonaki, E. & Zouboulis, C. C., **2020**. Hyperandrogenismus, adrenale Dysfunktion und Hirsutismus. *Hautarzt*, doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04677-1> .
129. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER), **2024**. *Turner Syndrome*. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/turner-syndrome/symptoms-causes/syc-20360782?p=1>
130. Meczekalski, B., **2023**. Polycystic Ovary Syndrome: Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3808).
131. Melo, A. S., Ferriani, . R. A. & Navarro, P. A., **2015**. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*, 70(11), pp. 765-769.
132. Merviel, P. και συν., **2021**. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive Health*, 18(13).
133. Mohammad, M. B. & Seghinsara, A. M., **2017**. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* , 18(1), pp. 17-21.
134. Morley , L. και συν., **2017**. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Τόμος 11, doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
135. Moubasher, A. και συν., **2021**. An Open Prospective Study on Whether Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection (IMSI) Offers a Better Outcome Than Conventional Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). *Cureus*, 13(11), doi: 10.7759/cureus.19181.

136. Nakagawa, S. & FitzHarris, G., **2017**. Intrinsically Defective Microtubule Dynamics Contribute to Age-Related Chromosome Segregation Errors in Mouse Oocyte Meiosis-I. *Current Biology*, 27(1), pp. 1040-1047.
137. National Human Genome Research Institute, **2013**. *About Turner Syndrome*.  
Available at: <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Turner-Syndrome>
138. National Institutes of Health, **2012**. *Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome*.
139. Navarro, V. M., **2020**. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. *Nature Reviews Endocrinology* , 16(8), pp. 407-420.
140. Netter, F. H., **2018**. *Atlas of Human Anatomy*.
141. Neven, A. C. H., Laven, J., Teede, H. J. & Boyle, J. A., **2018**. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Seminars in Reproductive Medicine*, Τόμος 36, pp. 5-12.
142. NICE, **2017**. *Fertility problems: assessment and treatment*,
143. NICHD Information Resource Center , **2022**. *About Primary Ovarian Insufficiency (POI)*.  
Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/poi/conditioninfo>
144. NICHD Information Resource Center, **2021**. *Fragile X Syndrome*.  
Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/fragilex>
145. NICHD Information Resource Center, **2022**. *What causes POI?*.  
Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/poi/conditioninfo/causes>
146. Nicolaidis, N. C. και συν., **2020**. Polycystic ovarian syndrome in adolescents: from diagnostic criteria to therapeutic management. *Acta Biomed*, 91(3).
147. Norris, S., Axelrod, C., Sobel, M. & Chan, C., **2020**. Laparoscopic tuboplasty for mild distal tubal disease. *Fertility and Sterility*, 113(6), doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.106>.
148. Notaro, A. L. G. & Neto, F. T. L., **2022**. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet.*, 39(3), pp. 573-579.
149. Nussbaum, R. L., McInnes, R. R. & Huntington, W. F., **2011**. *Thompson and Thompson Ιατρική Γενετική*. 2 επιμ. σ.λ.:Πασχαλίδης.

150. Nussbaum, R., McInnes, R. & Willard, H., **2011**. *Thompson & Thompson Ιατρική Γενετική*. 2η Ελληνική επιμ. s.l.:Broken Hill .
151. O'Brien, B., Dahiya, R. & Kimble, R., **2020**. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.*, 13(4), doi: 10.1136/bcr-2019-231749.
152. Osibogun, O., Ogunmoroti, O. & Michos, E. D., **2020**. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(7), pp. 399-404.
153. Pados, G. και συν., **2023**. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina*, 59(9), doi: 10.3390/medicina59091551.
154. Palomba, . S. και συν., **2023**. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature. *Front. Endocrinol.*, doi: 10.3389/fendo.2023.1251866.
155. Parker, J., O'Brien, C., Hawrelak, J. & Gersh, F. L., **2022**. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, Τόμος 19, doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031336> .
156. Peipert, B. J. και συν., **2022**. Impact of in vitro fertilization state mandates for third party insurance coverage in the United States: a review and critical assessment. *Reproductive Biology and Endocrinology*, Τόμος 20, doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00984-5>.
157. Pena, A., Witchel, S. & Hoeger, K., **2020**. Adolescent pycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*, 18(1), p. 72.
158. Phylachtou, M. και συν., **2021**. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and pycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology* , Τόμος 95, pp. 239-252.
159. Pirotta, S. και συν., **2021**. Obesity and the Risk of Infertility, Gestational Diabetes, and Type 2 Diabetes in Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 38(6), p. 342–351.
160. Pirtea, P., Ziegler, D. d. & Ayoubi, J. M., **2023**. Endometrial receptivity in adenomyosis and/or endometriosis. *Fertility and Sterility*, 119(5), pp. 741-745.
161. Pkhaladze, L. και συν., **2021**. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between myo-inositol and oral contraceptives. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Τόμος 25, pp. 7476-7485.

162. Podfigurna, A., Maciejewska-Jeske, M., Meczekalski, B. & Genazzani, A., **2020**. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*, 70(3), pp. 635-643.
163. Popovic-Todorovic, B. και συν., **2019**. Predicting suboptimal oocyte yield following GnRH agonist trigger by measuring serum LH at the start of ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 10 34, pp. 2027-2035.
164. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, **2020**. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertility and Sterility*, 113(2), pp. 305-322.
165. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, **2021**. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 116(5),  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>.
166. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology, **2020**. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 114(2), pp. 239-245.
167. Radu, A.-M., Carsote, M., Dumitrascu, M. C. & Sandru, F., **2022**. Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities. *Diagnostics*, Τόμος 12, doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102519>.
168. Raivio, T. & Miettinen, P. J., **2019**. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>.
169. Raj, D., Pooja, F., Chhabria, P. & et al., **2021**. Frequency of Subclinical Hypothyroidism in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*, 13(9), doi:10.7759/cureus.17722.
170. Rajska, A., Buszewska-Forajta, M., Rachon, D. & Mrkuszewski, J. M., **2020**. Metabolomic Insight into Polycystic Ovary Syndrome- An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, Τόμος 21, p. 4853.
171. Rashid, R. και συν., **2022**. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, pp. 40-50.
172. Roberts, R. E., Farahani, L., Webber, L. & Jayasena, C., **2020**. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, Τόμος 11, pp. 1-12.
173. Rodgers, R. J. και συν., **2019**. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon?. *Medical Hypotheses*, Τόμος 124, pp. 31-34.

174. Rosenfield , R. L., **2020**. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Curr Opin Pediatr.*, 32(5), pp. 698-706.
175. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, **2004**. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.*, Τόμος 19, p. 41–47.
176. Saddick, S. Y., **2020**. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences*, pp. 1271-1279.
177. Sadeghi, H. M. και συν., **2022**. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, Τόμος 23, pp. 583-616.
178. Salazar, A., Diaz-García, C. & García-Velasco, J. A., **2023**. Third-party reproduction: a treatment that grows with societal changes. *Fertility and Sterility* , 120(3), pp. 494-505.
179. Sanchez-Garrido, M. A. & Tena-Sempere, M., **2020**. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, Τόμος 35, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001> .
180. Sangaraju, S. L. και συν., **2022**. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus*, 14(5), p. doi: 10.7759/cureus.25076.
181. Scaruffi, P. και συν., **2022**. Hyaluronic acid - sperm selection significantly improves the clinical outcome of couples with previous ICSI cycles failure. *Andrology*, 10(4), pp. 677-685.
182. Schirmer III, D. A. και συν., **2019**. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*, 114(3), pp. 567-578.
183. Schlegel, P. N. και συν., **2021**. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *The Journal of Urology*, Τόμος 205, pp. 44-51.
184. Schmidt, T. H. & Shinkai, K., **2015**. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(4), pp. 672-690.
185. Schwartz, K., Boulet, S., Kawwass, J. & Kissin, D., **2019**. Perinatal outcomes among young donor oocyte recipients. *Human Reproduction*, 34(12), pp. 2533-2540.

186. Sciorio , R. & Esteves , S. C., **2022**. Contemporary Use of ICSI and Epigenetic Risks to Future Generations. *Journal of Clinical Medicine*, Τόμος 11, doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11082135>.
187. Sexual and Reproductive Health and Research , **2023**. *World Health Organization*.  
Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
188. Shamasbi, S., Ghanbari-Homayi, S. & Mirghafourvand, M., **2020**. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* , Τόμος 59, p. 433–450.
189. Shan, H. και συν., **2022**. Abnormal Endometrial Receptivity and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, Τόμος 13, doi: 10.3389/fphar.2022.904942.
190. Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R. & Moin, S., **2022**. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(11), p. 2439–2473.
191. Silva, M. και συν., **2019**. Activation of Arcuate Nucleus GABA neurons Promotes Luteinizing Hormone Secretion and Reproductive Dysfunction: Implications for Polycystic Ovary Syndrome. *Ebiomedicine*, Τόμος 44, pp. 582-596.
192. Singh, P. και συν., **2021**. Human MLH1/3 variants causing aneuploidy, pregnancy loss, and premature reproductive aging. *Nature Communications*, 12(1), doi: 10.1038/s41467-021-25028-1.
193. Sirmans, S. M. & Pate, K. A., **2014**. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, Τόμος 6, pp. 1-13.
194. Snider, A. P. & Wood, . J. R., **2019**. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte. *Reproduction*, 158(3), pp. R79-R90.
195. Starace, M., Orlando, G., Alessandrini, A. & Piraccini, B. M., **2019**. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00479-x>.
196. Stein , I. F. & Leventhal , M. L., **1935**. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*.
197. Stener-Victorin , E. & Deng, Q., **2021**. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome - challenges and opportunities for treatment. *Nature Reviews*, Τόμος 17, pp. 521-533.

198. Stevenson, H. και συν., **2022**. Kisspeptin - neuron control of LH pulsatility and ovulation. *Frontiers in Endocrinology*, Τόμος 13, doi: 10.3389/fendo.2022.951938.
199. Sunderam, S., Boulet, S. L., Kawwass, J. F. & Kissin, D. M., **2020**. Comparing fertilization rates from intracytoplasmic sperm injection to conventional in vitro fertilization among women of advanced age with non — male factor infertility: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(2), pp. 354-363.
200. Sun, Y., Gao, . S., Ye, C. & Zhao, W., **2023**. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Τόμος 13, doi: 10.3389/fcimb.2023.1142041.
201. Szubert, M. και συν., **2021**. Adenomyosis and Infertility—Review of Medical and Surgical Approaches. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, Τόμος 18, doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>.
202. Tang, R., Ding, X. & Zhu, J., **2019**. Kisspeptin and Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinology*, Τόμος 10, p. 298.
203. Teede, H. και συν., **2023**. *International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023*. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>
204. Teixeira , D. και συν., **2020**. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), doi: 10.1002/14651858.CD010167.pub3.
205. Thapa, S. & Bhusal, K., **2023**. *Hyperprolactinemia*. s.l.:StatPearls.
206. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), **2019**. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion. *Obstetrics and Gynecology*, 133(6), pp. 377-384.
207. The European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), **2022**. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE†. *Human Reproduction*, Τόμος 3, p. doi: 10.1093/hropen/hoac022.
208. The Guideline Group on Unexplained Infertility, και συν., **2023**. Evidence-based guideline: unexplained infertility†. *Human Reproduction*, 38(10), pp. 1881-1890.
209. Thien Tay, C. και συν., **2023**. High prevalence of medical conditions and unhealthy lifestyle behaviours in women with PCOS during preconception:

- findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Human Reproduction*, 38(11), pp. 2267-2276.
210. Thurston, L., Abbara, . A. & Dhillon, W. S., **2019**. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol.*, 72(9), pp. 579-587.
  211. Tong, C., Wu, Y., Zhang, L. & Yu, Y., **2022**. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. *Frontiers in Endocrinology*, doi: 10.3389/fendo.2022.1091147.
  212. Tranoulis, A. και συν., **2020**. Adolescents and young women with functional hypothalamic amenorrhea: is it time to move beyond the hormonal profile?. *Arch Gynecol Obstet*, 301(4), pp. 1095-1101.
  213. Tsukui, Y. και συν., **2022**. Anti-Müllerian hormone levels in the diagnosis of adolescent polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Journal*, 69(8), pp. 897-906.
  214. UnitedHealthCare Commercial Medical Policy, **2024**. *Infertility Diagnosis, Treatment, and Fertility Preservation*. Available at: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/com-m-medical-drug/infertility-diagnosis-treatment.pdf>
  215. Vercellini, P. και συν., **2023**. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, 119(5), pp. 727-740.
  216. Wang, J., Yin, T. & Liu, S., **2023**. Dysregulation of immune response in PCOS organ system. *Frontiers in Immunology*, 14(11), doi:10.3389/fimmu.20231169232.
  217. Wang, L. και συν., **2021**. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *Journal of Cellular Physiology*, 236(12), pp. 7966-7983.
  218. Wang, R., Bombae, V., van Wely , M. & et al., **2017**. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.j138: 10.1136/bmj.j138.
  219. Wattar, B. H. A. και συν., **2021**. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 106(8), p. 2436–2446.
  220. Weiss, N. S. και συν., **2019**. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Τόμος doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010290.pub3>.



221. WHO, **2023**. *Polycystic ovary syndrome*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
222. WHO, **2023**. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
223. WHO, **2024**. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
224. Wild, S., Pierpoint, T., Jacobs, H. & McKeigue, P., **2000**. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Human Fertility*, Τόμος 3, pp. 101-105.
225. Williams, T., Mortada, R. & Porter, S., **2016**. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *American Family Physician*, 94(2), pp. 106-113.
226. Witchel, S. F., Oberfield, S. E. & Peña, A. S., **2019**. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3(8), p. 1545–1573.
227. Wolf, W. M., Wattick, R. A., Kinkade, O. N. & Olfert, M. D., **2018**. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), p. 2589.
228. World Health Organization, **1973**. *Advances in Methods of Fertility Regulation: Report of a WHO Scientific Group..* s.l.:Technical Report Series No. 527.
229. Wu, Q. και συν., **2021**. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in Chinese women: a meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(1), pp. 74-87.
230. Xu, Z. και συν., **2023**. Evaluation of tubal patency by hysterosalpingo-contrast Sonography (HyCoSy): Controversies, dilemmas and considerations. *Heliyon*, 9(7), doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17461.
231. Yesiladali, M., Yazici, M. G. K., Attar, E. & Kelestimur, F., **2022**. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics*, Τόμος 12, doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092045>.
232. Zawadzki, J. & Dunaif, A., **1992**. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. *Polycystic Ovary Syndrome*, p. 377–384.
233. Zeng, X. και συν., **2019**. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation Between Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Obesity. *Clinica Chimica Acta*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>.

234. Zhao, H. και συν., **2023**. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), doi: 10.1186/s13048-022-01091-0.
235. Zhao, H. και συν., **2021**. A Comparative Study on Insulin Secretion, Insulin Resistance and Thyroid Function in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with and without Hashimoto's Thyroiditis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Τόμος 14, p. 1817–1821.
236. Zhuang, J. και συν., **2014**. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Female Residents of Chengdu, China. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 77(4), pp. 205-272.
237. Zhu, T., Cui, J. & Goodarzi, M. O., **2021**. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes*, 70(2), pp. 627-637.
238. Zhu, T. & Goodarzi, M. O., **2022**. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights From Mendelian Randomization. *J Clin Endocrinol Metab*, 107(3), doi: <https://doi.org/10.1210%2Fclinem%2Fdgab757>.
239. Zou, J. και συν., **2022**. Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis. *Journal of Ovarian Research*, 15(1), doi: 10.1186/s13048-022-00962-w..
240. Λουτράδης Δ, Δ. Ε. Π. Ν. Π. Κ., **2017**. *Μαιευτική και Γυναικολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.