**Η επίδραση της αντισυλληπτικής αγωγής στους
γενετικούς, αγγειακούς, βιοχημικούς και
ορμονικούς πρώιμους δείκτες αυξημένου
κινδύνου σε νέες γυναίκες με σύνδρομο
πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)**

**Γιώργος Μαρκαντές
Ιατρός**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεωργόπουλος Νεοκλής, επίκουρος καθηγητής (επιβλέπων)

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος, καθηγητής (μέλος)

Μάρκου Κωνσταντίνος, αναπληρωτής καθηγητής (μέλος)

ΠΑΤΡΑ, ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ 1^ο – ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	8
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	33
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	36
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	52

ΜΕΡΟΣ 2^ο – ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΜΟΝΑΔΕΣ	58
ΝΕΥΤΩΝΙΑ – ΜΗ ΝΕΥΤΩΝΙΑ ΡΕΥΣΤΑ	60
ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	61
ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΥΠΕΡΓΛΟΙΟΤΗΤΑΣ	63
ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΠΩ	64

ΜΕΡΟΣ 3^ο – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Η ΜΕΛΕΤΗ

ΣΚΟΠΟΣ	67
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	67
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ	69
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	80
-------------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81
--------------------	----

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	115
------------------	-----

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) αποτελεί κλινική διάγνωση και απαιτεί –σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (1)- τη συνύπαρξη δύο τουλάχιστον από τα ακόλουθα τρία χαρακτηριστικά:

1. Χρόνια ολιγο- ή ανωοθυλακιόρρηξη (< 8 εμμηνορυσιακοί κύκλοι / έτος)
2. Υπερανδρογονισμό (κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων ορού) ή/και βιοχημική υπερανδρογοναιμία
3. Πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα (≥ 12 μικρά ωοθυλάκια μεγέθους 2 – 9 mm ή/και όγκος $> 10\text{cm}^3$ σε τουλάχιστον μία ωοθήκη)

Πρόκειται για μία διάγνωση που τίθεται εξ' αποκλεισμού, καθώς απαραίτητος είναι και ο αποκλεισμός άλλων γνωστών αιτίων υπερανδρογοναιμίας.

Κεντρική θέση στο ΣΠΩ έχει η αύξηση των ανδρογόνων, πλην όμως μια πληθώρα διαταραχών –στην έκκριση των γοναδοτροπινών, στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης κλπ- χαρακτηρίζουν το σύνδρομο και εμπλέκονται τόσο στην αιτιοπαθογένεια όσο και στην κλινική του έκφραση.

Ενδεικτική της προσπάθειας ομαδοποίησης των ποικίλων κλινικών, μεταβολικών και άλλων παραμέτρων κάτω από έναν ορισμό είναι η ονομασία που τελικώς αποδόθηκε στη νοσολογική αυτή οντότητα – «σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών». Μία ονομασία που δεν είναι απόλυτα ορθή, δεδομένου ότι η λέξη «σύνδρομο» (= σύμπτωση, συνύπαρξη) υπονοεί πως μία ομάδα συμπτωμάτων εμφανίζονται ταυτόχρονα ή σχετίζονται άμεσα το ένα με το άλλο, κάτι που δεν ισχύει στη περίπτωση του ΣΠΩ.

Το ΣΠΩ είναι μία αρκετά συχνή νόσος πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και ιδιαίτερα ετερογενούς κλινικής εμφάνισης με σημαντικές βραχυ- και μακροπρόθεσμες επιπλοκές, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη όσο και απαραίτητη τη σε βάθος κατανόησή του.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το ΣΠΩ περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από 75 χρόνια, όταν οι Stein και Leventhal στην κλασική εργασία τους του 1935 περιέγραψαν συσχέτιση μεταξύ της αμφοτερόπλευρης παρουσίας πολυκυστικών ωοθηκών σε λαπαροτομία και ολιγομηνόρροιας, αμηνόρροιας, υπερτρίχωσης και παχυσαρκίας (2). Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι, ακόμα και ο μικρός πληθυσμός των γυναικών που παρουσίασαν ($n=7$), εμφάνιζε σημαντική ετερογένεια ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις, κάνοντας ήδη εμφανή την ποικιλία φαινοτύπων

M. Leventhal

του συνδρόμου.

Οι ερευνητές ανέφεραν επίσης ότι η αμφοτερόπλευρη σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών (μία επέμβαση που εκτελούνταν από παλαιότερα για διάφορους λόγους) αποκατέστησε την έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα στις περισσότερες από τις ασθενείς τους, προτείνοντάς την ως την επεμβατική θεραπεία του ΣΠΩ. Η ερμηνεία που έδωσαν για την αποτελεσματικότητα της σφηνοειδούς εκτομής ήταν ότι η αφαίρεση της παχυσμένης ωοθηκικής κάψας επέτρεπε στα ωοθυλάκια να φτάσουν στην επιφάνεια της ωοθήκης ώστε να επιτευχθεί η ωορρηξία. Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει κατανοητό με ποιο μηχανισμό η αφαίρεση / καταστροφή ωοθηκικού ιστού έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Επόμενοι σημαντικοί σταθμοί σε ό,τι αφορά την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου υπήρξαν η αναγνώριση των ορμονικών διαταραχών (αύξηση LH στα ούρα – 1950, διαταραχή έκκρισης FSH/LH – 1970) καθώς και η ανάδειξη της αντίστασης στην ινσουλίνη που αρκετά συχνά συνοδεύει το ΣΠΩ (Burghen 1980) (3).

Stein *

Μέχρι την παγίωση της σημερινής του ονομασίας –με τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν προηγουμένως- στο ΣΠΩ είχαν αποδοθεί πολλά ονόματα στην προσπάθεια να καλυφθεί το ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και πιθανολογούμενων αιτιοπαθογενετικών μοντέλων: σύνδρομο Stein – Leventhal, νόσος πολυκυστικών ωοθηκών, πολυκυστική ωοθήκη, σύνδρομο χρόνιας υπερανδρογοναιμικής ανωοθυλακιωρρηξίας, λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία, υπερανδρογοναιμική χρόνια ανωοθυλακιωρρηξία.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το ΣΠΩ είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Προσβάλλει το 1 – 5% του γενικού γυναικείου πληθυσμού, ενώ η συχνότητά του διαφέρει μεταξύ εθνικών και φυλετικών ομάδων.

Οι Knochenhauer et al (1998) υπολόγισαν τη συχνότητα του συνδρόμου στις ΗΠΑ σε 4.7% στις γυναίκες της λευκής και 3.4% σε αυτές της μαύρης φυλής (4). Η μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της Λέσβου από τους Διαμάντη κ.α. (1999) ανέδειξε ΣΠΩ σε ποσοστό 6.7% (5), ενώ παρόμοιες συχνότητες (6.5% και 6.6% αντίστοιχα) κατέγραψαν οι μελέτες των Asuncion (Μαδρίτη 2004) (6) και Azziz (ΗΠΑ 2004) (7).

Συνολικά, έχει δειχτεί ότι το ΣΠΩ εμφανίζεται σε ποσοστό 5 – 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και έως 20 – 50% των ανωθυλακιορρηκτικών γυναικών και αποτελεί τη συχνότερη αιτία ανωθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι η πρωτογενής μορφή της χρόνιας υπερανδρογοναιμικής ανωοθυλακιορρηξίας. Παρά τη σωρεία ερευνητικών μελετών, η βάση της υπερανδρογοναιμίας παραμένει μυστήριο. Σειρά δεδομένων δείχνουν ότι το ΣΠΩ είναι αποτέλεσμα μη αναγνωρίσιμου τύπου διαταραχής τόσο στη σύνθεση (στεροειδογένεση) όσο και στην έκκριση των ανδρογόνων και αφορά τόσο την ωοθηκική όσο και την επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων. Επιπλέον, η διαταραχή στην έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης που οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση και υπερινσουλιναίμια, αλλά και οι λειτουργικές διαταραχές του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση συμπληρώνουν την τριάδα των κύριων προτεινόμενων αιτιοπαθογενετικών μοντέλων του συνδρόμου.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια μοιράζονται από κοινού την οδό της βιοσύνθεσης των στεροειδικών ορμονών.

Οι ωοθήκες αποτελούν αδένες με δυνατότητα στεροειδογένεσης. Οι στεροειδείς ορμόνες που κατ' εξοχήν παράγονται είναι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, ενώ τα εκκρινόμενα οιστρογόνα είναι η οιστραδιόλη και η οιστρόνη. Η στεροειδογένεση στις ωοθήκες πραγματοποιείται με τη συνεργασία των κυττάρων της έσω θήκης και των κυττάρων της κοκκώδους στιβάδας (θεωρία των δύο κυττάρων - δύο γοναδοτροφινών). Συγκεκριμένα, τα κύτταρα της έσω θήκης υπό την επίδραση της LH παράγουν ανδρογόνα (κυρίως Δ4-ανδροστενδιόνη), τα οποία διαχέονται προς τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας και εκεί υπό την επίδραση της FSH αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα (Εικόνα 1). Οι ωοθήκες δηλαδή παράγουν ανδρογόνα, τα οποία όμως αποτελούν κυρίως ενδιάμεσα προϊόντα στη σύνθεση των οιστρογόνων, αν και μικρή ποσότητά τους εισέρχεται στην κυκλοφορία του

αίματος. Η σύνθεση της προγεστερόνης γίνεται κατά κύριο λόγο στο ωχρό σωματίο, υπό την επίδραση της LH.

Εικόνα 1: Θεωρία δύο κυττάρων στην ωθηκική στεροειδογένεση

Η κύρια πρόδρομη ουσία κατά τη στεροειδογένεση είναι η χοληστερόλη, που προέρχεται από το οξεικό οξύ. Σε όλους τους αδένες στεροειδογένεσης (ωθήκες, όρχεις, επινεφρίδια) και στον πλακούντα η οδός είναι κοινή, αλλά ανάλογα με τα ένζυμα που δρουν παράγονται καθ' υπεροχήν διαφορετικές ορμόνες. Έτσι, στο ωθυλάκιο παράγονται κυρίως οιστρογόνα, στο ωχρό σωματίο προγεστερόνη, στους όρχεις ανδρογόνα, στα επινεφρίδια αλατοκορτικοειδή και γλυκορτικοειδή και στον πλακούντα οιστρογόνα και προγεστερόνη. Το κύριο οιστρογόνο που παράγεται στο ωθυλάκιο είναι η οιστραδιόλη και ακολουθεί η οιστρόνη. Η οιστριόλη αποτελεί το τρίτο οιστρογόνο, το οποίο είναι προϊόν μεταβολισμού των δύο άλλων χωρίς να παράγεται στις ωθήκες, ενώ είναι το κύριο οιστρογόνο που παράγεται από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα κατά την κύηση.

Για τη φυσιολογική ωθηκική στεροειδογένεση (Εικόνα 2), οι ωθήκες προσλαμβάνουν τη χοληστερόλη από τις LDL λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Το πρώτο ορμονοεξαρτώμενο ρυθμιστικό βήμα της στεροειδογένεσης είναι η διαμεσολαβούμενη από την οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη της στεροειδογένεσης (steroidogenic acute regulatory protein – StAR) είσοδος της χοληστερόλης στα μιτοχόνδρια, όπου το ένζυμο P450_{scc} (ένζυμο κατάτμησης της πλάγιας αλυσού της χοληστερόλης), που κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP11A1, καταλύει τη διάσπαση της πλευρικής αλυσού της χοληστερόλης και σχηματίζει

πρεγνενολόνη. Η ανωτέρω δράση επάγεται από την LH. Η πρεγνενολόνη μετετρέπεται σε προγεστερόνη με τη δράση του ενζύμου 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση τύπου 2 (HSD3β2). Η πρεγνενολόνη και η προγεστερόνη με το ένζυμο P450c17a (17α-υδροξυλάση, που κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP17A1) μετατρέπονται σε 17α-υδροξυλιωμένα παράγωγα και αυτά με το ίδιο ένζυμο, που έχει δραστηριότητα 17,20 λυάσης, σε δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) (Δ5 οδός) και Δ4-ανδροστενδιόνη (Δ4 οδός) αντίστοιχα. Τόσο η 17α-υδροξυπρεγνενολόνη όσο και η DHEA μπορούν με τη δράση του ενζύμου HSD3β2 να μετατραπούν σε 17α-υδροξυπρογεστερόνη και Δ4-ανδροστενδιόνη αντίστοιχα. Η Δ4-ανδροστενδιόνη με τη δράση του ενζύμου 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση (HSD17β) μετατρέπεται σε τεστοστερόνη. Τα δύο αυτά ανδρογόνα αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα (οιστρόνη και οιστραδιόλη αντίστοιχα) στα κοκκώδη κύτταρα, με τη δράση του συμπλέγματος αρωματάσης (P450-arom, γονίδιο CYP19A1). Η ανωτέρω δράση επάγεται από την FSH. Τέλος, τα παραγόμενα ανδρογόνα μπορούν να αναχθούν παρουσία του ενζύμου 5α-αναγωγάσης σε πιο δραστικά ανδρογόνα (κυρίως σε δεϋδροτεστοστερόνη). Οιστραδιόλη συντίθεται και από την οιστρόνη παρουσία του ενζύμου HSD17β. Υπερέκφραση κάποιων ενζύμων (π.χ. P450c17a) οδηγεί σε διαταραχές της στεροειδογένεσης, όπως στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Εικόνα 2: Στεροειδογένεση

Περίπου το 50-60% της Δ4-ανδροστενδιόνης στη γυναίκα προέρχεται από τα επινεφρίδια και το 40-50% από τις ωοθήκες. Η τεστοστερόνη στον ορό της γυναίκας προέρχεται κατά 25% από τα επινεφρίδια, κατά 25% από τις ωοθήκες και κατά το υπόλοιπο 50% από άλλες ορμόνες. Η τεστοστερόνη μέσα στα κύτταρα στα όργανα - στόχους μετατρέπεται, με τη συμμετοχή του ενζύμου 5α-αναγωγάση, σε δεϋδροτεστοστερόνη, η οποία έχει ισχυρότερη βιολογική δράση από την τεστοστερόνη. Το δέρμα έχει την ικανότητα να επιτελεί τη μετατροπή αυτή. Σε δεϋδροτεστοστερόνη μετατρέπεται επίσης και η Δ4-ανδροστενδιόνη. Στο δέρμα και τις τρίχες, η μετατροπή των προαναφερθέντων ανδρογόνων δε γίνεται μόνο σε δεϋδροτεστοστερόνη, αλλά και σε ανδροστανδιόλη (3α-diol), το γλυκουρονικό παράγωγο της οποίας (3α-diol G) εκφράζει σε σημαντικό βαθμό τη χρησιμοποίηση των ανδρογόνων από τους ιστούς - στόχους. Στο δέρμα, τόσο οι σμηγματογόνοι αδένες όσο και οι θύλακοι των τριχών είναι ευαίσθητοι στα ανδρογόνα, τα οποία μαζί με γενετικούς παράγοντες συμμετέχουν στην ορμονική ρύθμιση της αύξησης των τριχών.

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη και κυρίως το θειικό της παράγωγο προέρχονται κατά 90-95% από τα επινεφρίδια.

Τα ανδρογόνα, μετά την έκκρισή τους από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια, κυκλοφορούν στο αίμα δεσμευμένα από ορισμένες ειδικές πρωτεΐνες και έτσι καθίστανται ανενεργά. Μόνο η αδέσμευτη ή ελεύθερη μορφή τους είναι η βιολογικά δραστική. Προκειμένου για τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα, η ειδική πρωτεΐνη που τα δεσμεύει είναι η φυλοδεσμευτική σφαιρίνη (sex hormone binding globulin - SHBG). Επίσης, η SHBG αποτελεί την πρωτεΐνη που δεσμεύει και μεταφέρει τις περισσότερες από τις στεροειδείς ορμόνες. Η τεστοστερόνη του ορού είναι δεσμευμένη κατά 99% περίπου και επομένως μη δραστική και μόνο το 1% της ορμόνης κυκλοφορεί ελεύθερο και είναι βιολογικά δραστικό. Η φυλοδεσμευτική σφαιρίνη παράγεται στο ήπαρ και τα επίπεδά της τελούν υπό ορμονικό έλεγχο: η τεστοστερόνη και η ινσουλίνη αναστέλλουν, ενώ τα οιστρογόνα και η θυροξίνη επάγουν τη σύνθεσή της (8).

Τα οιστρογόνα μεταβολίζονται στο ήπαρ προς δύο κατευθύνσεις. Το πρώτο στάδιο μεταβολισμού είναι η μετατροπή της οιστραδιόλης σε οιστρόνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε οιστριόλη ή σε κατεχολοιστρογόνα. Η αποβολή των οιστρογόνων από τον οργανισμό γίνεται δια των ούρων με τη μορφή θειικών και γλυκουρονικών ενώσεων, που σχηματίζονται στο ήπαρ, τους νεφρούς και τον εντερικό βλεννογόνο.

Η οιστραδιόλη αποτελεί το κατ'έξοχην ισχυρό οιστρογόνο το οποίο δρα ενδοκυτταρίως, ενώ η μετατροπή της σε οιστρόνη και η σύνδεσή της με την ειδική δεσμευτική σφαιρίνη (sex hormone binding globulin ή SHBG) μειώνει την οιστρογονική της δράση.

Το κύριο μεταβολικό προϊόν της προγεστερόνης στα ούρα είναι η πρεγνανδιόλη και της 17α-υδροξυπρογεστερόνης η πρεγναντριόλη.

Εκτός από τα στεροειδή, οι ωοθήκες παράγουν και μη στεροειδείς ορμόνες πρωτεϊνικής κυρίως φύσης. Τέτοιες ουσίες είναι η ανασταλτίνη (inhibin), η φολλιστατίνη (follistatin), η ακτιβίνη (activin) και ο παράγοντας άμβλυνσης του κύματος των γοναδοτροφινών (gonadotropin surge attenuating factor ή GnSAF).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Τα ανδρογόνα του πλάσματος παράγονται άμεσα μέσω της στερεοειδογένεσης και έμμεσα από τον περιφερικό μεταβολισμό των εκκρινόμενων προδρομικών ουσιών. Τα ανδρογόνα και τα πρόδρομα μόριά τους εκκρίνονται από τα κύτταρα της θήκης και τα επινεφρίδια ως απάντηση στις αντίστοιχες τροφικές υποφυσιακές ορμόνες, την ωχρινοτρόπο (LH) και την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Αυτές υπόκεινται σε ένα διπλό καθημερινό επεισοδιακό κυκλικό ρυθμό.

Τα ανδρογόνα, ειδικά στις γυναίκες, δεν είναι κάτω από έλεγχο του τύπου αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (feedback) από αυτές τις υποφυσιακές ορμόνες, επειδή είναι παραπροϊόντα της έκκρισης οιστραδιόλης και κορτιζόλης. Το καθοριστικό βήμα για το ρυθμό παραγωγής στη στεροειδογένεση είναι ο σχηματισμός της πρεγνενολόνης από τη χοληστερόλη, βήμα το οποίο ρυθμίζεται από τις τροφικές ορμόνες. Το καθοριστικό βήμα για τον περιορισμό του ρυθμού παραγωγής ανδρογόνων είναι η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου P450c17a. Η έκφρασή του εξαρτάται απόλυτα από τη συγκέντρωση των τροφικών ορμονών, της LH στις ωοθήκες (9) και της ACTH στο φλοιό των επινεφριδίων (10). Η δραστηριότητα 17,20 λυάσης του P450c17a αυξάνεται εκλεκτικά μέσω αλληλεπίδρασης με ένζυμα - δότες ηλεκτρονίων και μέσω φωσφορυλίωσης της σερίνης (11). Επιπροσθέτως, η στεροειδογενής απάντηση σε ACTH και LH τροποποιείται από μία πληθώρα μικρών πεπτιδίων μεταξύ των οποίων σημαντική θέση έχουν η ινσουλίνη και οι αυξητικοί παράγοντές της (IGFs).

ΩΟΘΗΚΗ

Η ρύθμιση της ενδοωοθηκικής συγκέντρωσης ανδρογόνων είναι σημαντική για την ωοθηκική λειτουργία. Τα ανδρογόνα είναι «αναγκαίο κακό» για τις ωοθήκες. Από τη μία πλευρά τα ανδρογόνα είναι απαραίτητο υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση της οιστραδιόλης και προάγουν την αύξηση των μικρών ωοθυλακίων (12). Όταν όμως είναι σε περίσσεια, φαίνεται ότι παρεμβαίνουν τόσο στη διαδικασία ωρίμανσης των ωοθυλακίων, εμποδίζοντας την εμφάνιση του κυρίαρχου ωοθυλακίου και οδηγώντας το σε ατρησία (12), όσο και στη δράση της LH στην ωχρινοποίηση των κοκκωδών κυττάρων (13). Επομένως, η σύνθεση των ανδρογόνων πρέπει να κρατηθεί στο ελάχιστο απαραίτητο επίπεδο ώστε να ευοδωθεί η ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Αυτό σημαίνει ότι η σύνθεση των ωοθηκικών ανδρογόνων πρέπει να συντονίζεται με τις ανάγκες του ωοθυλακίου.

Η ενδοωοθηκική ρύθμιση της σύνθεσης ανδρογόνων ως απάντηση στη διέγερση από την LH φαίνεται ότι είναι ένα σημαντικό γεγονός στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων.

Ο συντονισμός της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης και η λειτουργία των κοκκωδών κυττάρων φαίνεται να εξαρτώνται σημαντικά από τις δραστηριότητες της 17-υδροξυλάσης / 17,20 λυάσης και από ειδικούς αυτοκρινείς, παρακρινείς και ορμονικούς παράγοντες. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες είναι LH - εξαρτώμενοι ενώ άλλοι είναι FSH - εξαρτώμενοι. Οι διαδικασίες που μεσολαβούν στην απευαισθητοποίηση των δραστηριοτήτων της 17-υδροξυλάσης / 17,20 λυάσης σε απάντηση στην LH εξισορροπούνται από διαδικασίες που επάγουν αυτές τις δραστηριότητες (14). Τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα φαίνεται να είναι αρνητικοί τροποποιητές της παραγωγής ανδρογόνων ως απάντηση στην LH, πιθανώς μέσω εξάρτησης από υποδοχείς αλλά και με ανεξάρτητους μηχανισμούς. Το σύστημα IGF μέσα στο ωοθυλάκιο φαίνεται να έχει ένα σημαντικό ρόλο στη θετική ωοθηκική απάντηση στην LH. Στον ποντικό, οι IGF δρουν αυξάνοντας τα επίπεδα του ενζύμου κοπής αλύσεως mRNA στα κύτταρα της θήκης και επίσης υποβοηθώντας την ικανότητα της LH να αυξάνει τα επίπεδα του P450c17a mRNA. Η ινσουλίνη παρομοίως υποβοηθά την LH - εξαρτώμενη παραγωγή ανδρογόνων μέσω αρκετών δυναμικών μηχανισμών. Η ινσουλίνη μπορεί να δρα μέσω του υποδοχέα της, του υποδοχέα IGF-1, άτυπους IGF-1 υποδοχείς ή μέσω ενός υβριδικού υποδοχέα, ο οποίος περιέχει ένα συνδυασμό α- και β-υποομάδων και των δύο υποδοχέων. Η ινσουλίνη, μειώνοντας τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF-1 (IGF1BP), μπορεί να αυξήσει το κλάσμα του IGF-1 το οποίο είναι βιοδιαθέσιμο (15). Η ανασταλτίνη (inhibin) διεγείρει την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων, ενώ τα ανδρογόνα με την σειρά τους διεγείρουν την ωοθηκική παραγωγή ανασταλτίνης (16). Η ακτιβίνη (activin)

αντιτίθεται στη δράση της ανασταλτίνης (17). Μία ποικιλία από άλλα ωοθηκικά πεπτίδια είναι επίσης ικανά να ρυθμίζουν τη σύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης (14). Οι διεγέρτες περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη και την αγγειοτενσίνη. Οι αναστολείς περιλαμβάνουν την CRH, τον TGFβ, τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor), τον TNF (Tumor necrosis factor) και άλλες κυτοκίνες.

Η ανάπτυξη των κοκκωδών κυττάρων είναι ένας ακόμα σημαντικός αποφασιστικός παράγοντας της ωοθηκικής παραγωγής ανδρογόνων (14). Τα ωοθυλάκια αναπτύσσονται και καθώς ωριμάζουν εμφανίζουν υψηλή δραστικότητα αρωματάσης. Τα υγιή ωοθυλάκια > 8 mm σε διάμετρο μετατρέπουν ικανοποιητικά ανδροστενδιόνη σε οιστραδιόλη. Από την άλλη πλευρά, ο αριθμός των κοκκωδών κυττάρων και η δραστικότητα της αρωματάσης είναι χαμηλά σε άτρητα ή κυστικά ωοθυλάκια έτσι ώστε αυτά έχουν υψηλό λόγο ανδροστενδιόνης προς οιστραδιόλη, είναι δηλαδή ανδρογενή (14).

Ποιοί είναι οι παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν τον πολλαπλασιασμό και την υγεία του πληθυσμού των κοκκωδών κυττάρων;

Η αύξηση των ωοθυλακίων με άντρο πέραν του σταδίου 2 - 5 mm απαιτεί τη δράση της FSH στα κοκκώδη κύτταρα (17). Οι δράσεις της FSH στα κοκκώδη κύτταρα διεκπεραιώνονται τουλάχιστον σε ένα μέρος από το σύστημα IGF (18). Σε συνέργεια με την FSH, ο IGF-1 και η ινσουλίνη (σε φυσιολογικές αλλά γενικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από τον IGF-1) διεγείρουν την παραγωγή οιστραδιόλης σε καλλιέργειες κοκκωδών κυττάρων (19). Από την άλλη πλευρά, οι IGF δεσμευτικές πρωτεΐνες αναστέλλουν τη βιοδραστικότητα της FSH, ενώ ο TGFα και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor) αναστέλλουν την αρωματάση (19). Αν και η ακτιβίνη αναστέλλει την έκκριση ανδρογόνων από τη θήκη, η ίδια προάγει την έκκριση οιστρογόνων από τα κοκκώδη κύτταρα (20).

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

Η επινεφριδιακή έκκριση 17-κετοστεροειδών είναι χαμηλή στην παιδική ηλικία. Αυξάνει βαθμιαία στη μέση παιδική ηλικία ως αποτέλεσμα της αδρεναρχής, της «επινεφριδιακής εφηβείας» κατά την οποία ο άξονας των επινεφριδίων αναπτύσσει την ικανότητα να εκκρίνει 17-κετοστεροειδή (21). Κατά τη διάρκεια της αδρεναρχής η θειική DHEA γίνεται η κύρια εκκρινόμενη επινεφριδιακή

ορμόνη, μαζί με την κορτιζόλη. Η αδρεναρχή αντιπροσωπεύει μία αλλαγή στο μοτίβο της επινεφριδιακής εκκριτικής απόκρισης στην ACTH και χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα 17-υδροξυπρεγνενολόνης και DHEA ως απάντηση στη δράση της ACTH, χωρίς να αλλάζει η απόκριση της κορτιζόλης (22). Η αδρεναρχή φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη της δικτυωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων (zona reticularis). Αυτή η ζώνη σχηματίζεται στην αδρεναρχή, εκφράζει λίγη HSD3β δραστικότητα και έχει δράση σουλφοκινάσης η οποία μετατρέπει τη DHEA σε θειική DHEA (DHEA-S) (23). Δεδομένα in vitro και in vivo υποδεικνύουν ότι αυτή η ζώνη υφίσταται ωρίμανση των δράσεων της 17-υδροξυλάσης και της 17,20 λυάσης (22). Η ινσουλίνη και ο IGF-1 διεγείρουν την έκφραση τόσο της επινεφριδιακής HSD3β όσο και του P450c17a (23).

Αν και η αδρεναρχή δε σχετίζεται με την αληθή εφηβεία (εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες «γοναδική εφηβεία»), η γοναδική λειτουργία μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην υποστήριξη της επινεφριδιακής παραγωγής DHEA-S (24). Η ωθητική ανεπάρκεια και η ωθηκεκτομή προκαλούν μία γρήγορη πτώση των επιπέδων DHEA-S, ωστόσο η υποκατάσταση με οιστρογόνα δεν έχει ανασταλικά αποτελέσματα σε αυτή τη μείωση (25), πιθανόν επειδή κάποιοι άλλοι ωθητικοί παράγοντες, πλην των οιστρογόνων, παίζουν τον προαναφερθέντα υποστηρικτικό ρόλο στην παραγωγή DHEA-S. Τα επίπεδα της DHEA-S στο πλάσμα των γυναικών είναι τα 2/3 αυτών των ανδρών, όπου υπάρχει τεκμηριωμένη παραγωγή και από τους όρχεις (26).

Αρκετά αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν σχετικά με την ύπαρξη και τη φύση ενός «παράγοντα αδρεναρχής». Αυτός ο παράγοντας έχει θεωρηθεί ότι είναι υποφυσιτικός, μία ορμόνη σχετιζόμενη με την ACTH διαφορετική όμως από την ACTH, επειδή η παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων είναι περισσότερο ευαίσθητη στην καταστολή από τα γλυκοκορτικοειδή από ό,τι είναι η παραγωγή κορτιζόλης (27). Οι πιθανές υποψήφιες ουσίες περιλαμβάνουν ένα παράγωγο της προοπιομελανοκορτίνης και την CRH. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η CRH διεγείρει την έκκριση DHEA-S από ανθρώπινα εμβρυικά επινεφριδιακά κύτταρα (28), σε αντίθεση με την αναφερθείσα ανασταλτική επίδραση στην ωθητική παραγωγή DHEA (29). Η μόνη ορμόνη η οποία αποδεδειγμένα διεγείρει τα επινεφρίδια να παράγουν ανδρογόνα μετά τη νεογνική ηλικία είναι η ACTH και αποτελεί αναγκαία και ικανή συνθήκη για να γίνει αυτό. Επειδή το μοτίβο της επινεφριδιακής έκκρισης κατά την αδρεναρχή αντιπροσωπεύει μία αλλαγή στο μοτίβο της στεροειδογενούς απάντησης στην ACTH, ένας παράγοντας αδρεναρχής πρέπει να ελέγχει την αύξηση και τη διαφοροποίηση της δικτυωτής ζώνης (zona reticularis) ή να ρυθμίζει στεροειδογενή ένζυμα, ελαττώνοντας π.χ. τη δραστικότητα της HSD3β ή αυξάνοντας τη δραστικότητα της 17,20-λυάσης του P450c17a. Η φωσφορυλίωση της σερίνης είναι ένας δυναμικός

μηχανισμός με τον οποίον η δραστηριότητα της 17,20-λυάσης του P450c17a αυξάνεται εκλεκτικά (30).

ΟΡΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΣΠΩ

Οι υγιείς γυναίκες με ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους χαρακτηρίζονται από κυκλικές διακυμάνσεις των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου, οι οποίες επάγουν τις φυσιολογικές –κυκλικές- αλλαγές στο ενδομήτριο που οδηγούν σε τακτική έμμηνο ρύση.

Αντίθετα, στο ΣΠΩ χάνεται αυτή η κυκλική διακύμανση και οι ασθενείς εμφανίζουν σταθερά υψηλά επίπεδα LH, ανδρογόνων και οιστρογόνων, με χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα FSH. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει αυξημένη παραγωγή –επαγόμενη από την αυξημένη LH- 17α-υδροξυπρογεστερόνης, Δ4-ανδροστενδιόνης, DHEA, τεστοστερόνης και οιστρονής από τις ωοθήκες (31), καθώς και DHEA-S από τα επινεφρίδια (32). Η παραγόμενη DHEA μετατρέπεται τόσο τοπικά στην ωοθήκη όσο και –κυρίως- στην περιφέρεια και σε ιστούς στόχους (δέρμα, λιπώδης ιστός, ΚΝΣ κλπ) σε τεστοστερόνη και οιστρόνη, που με τη σειρά τους δρουν ως πρόδρομα μόρια των πιο δραστικών δεϋδροτεστοστερόνη (DHT) και οιστραδιόλη, οι οποίες είναι κυρίως υπεύθυνες για τις ανδρογονικές και οιστρογονικές δράσεις στους ιστούς – στόχους (33, 34).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ – ΥΠΟΦΥΣΗ

Είναι γνωστό ότι η GnRH εκκρίνεται κατά ώσεις. Τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH στην πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου ωοθυλακιωρρηκτικών γυναικών είναι 10-12 στο εικοσιτετράωρο (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε δύο ώρες). Στις γυναίκες με ΣΠΩ τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH είναι 24 περίπου το εικοσιτετράωρο (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε μία ώρα). Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι η αύξηση της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH οφείλεται σε αρρενοποίηση του υποθαλάμου, που

γίνεται κατά την ενδομήτρια ζωή. Η έκθεση του υποθαλάμου σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, για μεγάλο χρονικό διάστημα, κατά την ενδομήτρια ζωή οδηγεί σε αρρενοποιητική ρύθμιση του υποθαλάμου, ενώ η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά την ενδομήτρια ζωή προκαλεί θηλεοποιητική ρύθμισή του (35). Οι όρχεις του άρρενος εμβρύου κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής παράγουν τεστοστερόνη σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του ενήλικα. Η τεστοστερόνη αυτή μετατρέπεται στον υποθάλαμο, με την βοήθεια της αρωματάσης, σε οιστραδιόλη, με αποτέλεσμα την αρρενοποίηση του υποθαλάμου. Στο θήλυ έμβρυο, εφόσον υπάρχει κάποια ενδογενής παραγωγή ανδρογόνων (συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων της μητέρας) ή η ενζυμική υποδομή του υποθαλάμου (αρωματάση) ή του λιπώδους ιστού (μακροσωμικά έμβρυα) το επιτρέπει, ο υποθάλαμος αρρενοποιείται. Οι περισσότεροι όμως ερευνητές δέχονται ότι ο γοναδοστάτης (το κέντρο του υποθαλάμου που ρυθμίζει τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH) των γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στην ανασταλτική δράση της συνδυασμένης επίδρασης οιστρογόνων και προγεστερόνης. Στις ωοθυλακιωρρηκτικές γυναίκες, η συνδυασμένη δράση οιστρογόνων και προγεστερόνης, ύστερα από την ωοθυλακιωρρηξία, οδηγεί σε αραίωση των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH. Στο ΣΠΩ είτε δεν γίνεται ωοθυλακιωρρηξία, τα επίπεδα δηλαδή της προγεστερόνης είναι πολύ χαμηλά, ή και όταν γίνεται ωοθυλακιωρρηξία ο ουδός του γοναδοστάτη στην ανασταλτική δράση της προγεστερόνης είναι αυξημένος (36-38). Αυτό φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω μειωμένης οπιοειδούς αναστολής στο επίπεδο του υποθαλάμου λόγω χρόνιας ανεπάρκειας προγεστερόνης, αφού – σε αντίθεση με υγιείς γυναίκες- η μορφή της έκκρισης της LH δε μεταβάλλεται μετά από χορήγηση του οπιοειδούς αγωνιστή ναλοξόνη (39, 40).

Έχει αναφερθεί ότι τα συχνά εκκριτικά επεισόδια της GnRH διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β-υπομονάδας της LH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της LH. Αντίθετα, τα αραιά εκκριτικά επεισόδια της GnRH, που παρατηρούνται στην όψιμη εκκριτική φάση των ωοθυλακιωρρηκτικών γυναικών, διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β-υπομονάδας της FSH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της FSH και την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Επιπλέον, φαίνεται ότι η υπόφυση των γυναικών με ΣΠΩ είναι περισσότερο ευαίσθητη στη διεγερτική επίδραση της GnRH, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται αύξηση τόσο στη συχνότητα όσο και στο ύψος των εκκριτικών παλμών της LH (41-43). Εξ' άλλου η υπερινσουλιναίμια πιθανότατα οδηγεί και αυτή σε αύξηση της παραγωγής LH, καθώς έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη επάγει την έκφραση του γονιδίου της β-υπομονάδας της LH (44, 45). Έχει βρεθεί ακόμη ότι ένας άλλος παράγοντας ωοθηκικής προέλευσης, ο παράγοντας που εξασθενεί το κύμα των γοναδοτροπινών (Gonadotropin Surge-Attenuating Factor: GnSAF), ρυθμίζει και καταστέλλει την έκκριση της LH, μειώνοντας την ευαισθησία της υπόφυσης. Τα επιπέδα

του παράγοντα αυτού είναι χαμηλά στις ασθενείς με ΣΠΩ (46) και εμπλέκονται ενδεχομένως στην ανεύρεση υψηλών τιμών LH.

Πέραν όμως της αύξησης των επιπέδων της, το μόριο της LH εμφανίζει στις γυναίκες με ΣΠΩ και αυξημένη βιοδραστικότητα (42). Συνολικά, η ενισχυμένη LH επίδραση στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων έχει ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανδρογόνων (47, 48).

Βέβαια, στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ τα επίπεδα της LH δεν είναι πάντοτε αυξημένα, καθώς ο δείκτης μάζας σώματος έχειδειχτεί πως εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με το ύψος των εκκριτικών παλμών της ωχρινοτρόπου ορμόνης, χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητά τους (49).

Τέλος, στη δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμου – υπόφυσης των ασθενών με ΣΠΩ, θα πρέπει να προστεθεί η αυξημένη ευαισθησία της υπόφυσης στον εκλυτικό παράγοντα της ACTH (CRH), η οποία οδηγεί σε αύξηση παραγωγής ACTH και ακολούθως κορτιζόλης και ανδρογόνων από τα επινεφρίδια (50), αν και άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία στο ΣΠΩ οφείλεται αποκλειστικά σε εγγενείς επινεφριδιακούς παράγοντες και όχι σε διαταραχή του άξονα (51).

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ – ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Μπορεί στο ΣΠΩ η κύρια πηγή της υπερπαραγωγής ανδρογόνων να είναι η ωοθήκη, αλλά και τα επινεφρίδια συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό σε αυτήν, με αποτέλεσμα ποσοστό 40 έως 70% των γυναικών με ΣΠΩ να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων και κυρίως DHEA-S (52, 32).

Έχει υποστηριχθεί ότι η επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία στο ΣΠΩ μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια, σε αντιστοιχία με ό,τι συμβαίνει στον άξονα των γονάδων. Αν και κάποιοι ερευνητές έχουν εντοπίσει αυξημένη ευαισθησία της υπόφυσης στη δράση του CRH σε ασθενείς με ΣΠΩ, οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν την άποψη αυτή. Αντίθετα, έχειδειχτεί από πολλούς ότι στο ΣΠΩ υπάρχει αυξημένη απαντητικότητα των επινεφριδίων στη δράση της ACTH, κατευθυνόμενη κυρίως προς την παραγωγή ανδρογόνων (53, 54) και μάλιστα αυτή οφείλεται μάλλον σε αυξημένη μάζα της δικτυωτής ζώνης ή

δραστικότητα του P450c17a παρά σε αυξημένη ευαισθησία στη δράση της ACTH (51).

Επιπλέον, φαίνεται ότι ο περιφερειακός στεροειδικός μεταβολισμός είναι διαταραγμένος στο ΣΠΩ. Ο Rodin και οι συνεργάτες του (55) ανέφεραν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν τη δυσλειτουργία της 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου 1 (η οποία μετατρέπει την κορτιζόνη σε κορτιζόλη σε ήπαρ και λιπώδη ιστό). Βρήκαν σημαντικώς αυξημένη έκκριση μεταβολιτών της κορτιζόλης στα ούρα, ενώ οι λόγοι 11-κέτο προς 11-υδρόξυ μεταβολιτών των κορτικοστεροειδών ήταν αυξημένοι πάνω από τα φυσιολογικά σε 40% των ασθενών. Τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με αυξημένο μεταβολισμό της κορτιζόλης, που προκαλεί μία επαναρύθμιση στην έκκριση της ACTH, με συνεπαγόμενη γενική επινεφριδιακή υπερανταπόκριση. Η υπερινσουλιναμία έχει προταθεί ως αίτιο αυξημένης κάθαρσης της κορτιζόλης. Στοιχεία οριακής αύξησης της δραστηριότητας της 5α-ρεδουκτάσης η οποία αδρανοποιεί την κορτιζόλη στο ήπαρ, πιθανώς λόγω της υπερανδρογοναιμίας, έχουν επίσης αναφερθεί (55).

Η παχυσαρκία μπορεί να συνεισφέρει στην υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ. Ο λιπώδης ιστός έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει τεστοστερόνη και οιστρόνη από αδρανείς πρόδρομες ουσίες. Η απώλεια βάρους κατεβάζει στο φυσιολογικό τα επίπεδα των ανδρογόνων σε μερικές περιπτώσεις χρόνιας υπερανδρογοναιμικής ανωοθυλακιορρηξίας (56). Εν μέρει, αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με τη βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας που επιτυγχάνεται μέσα από τη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης (57).

ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η παρουσία διογκωμένων ωοθηκών με πολυκυστική μορφολογία δείχνει ότι οι ωοθήκες είναι η πρωτοπαθής εστία της διαταραχής στο ΣΠΩ. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ωοθήκες συνήθως παράγουν υψηλές ποσότητες ανδρογόνων. Η καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας από οιστρογόνα - προγεστερόνη (αντισυλληπτικά) ή μακράς διάρκειας χορήγηση αγωνιστών της GnRH τυπικά καταστέλλει τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων (58, 59). Επιπροσθέτως, η καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας με χορήγηση δεξαμεθαζόνης σπάνια διορθώνει τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης πλάσματος, ωστόσο συχνά τα βελτιώνει (58). Αυτά τα ευρήματα έχουν δείξει ότι το ΣΠΩ είναι μία μορφή λειτουργικής ωοθηκικής και επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας (60).

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ ΘΗΚΗΣ

Η χρησιμοποίηση μίας ειδικής δοκιμασίας ελέγχου της συνδυασμένης λειτουργίας των κυττάρων των ωοθυλακίων ταυτοποίησε έναν ειδικό τύπο ωοθηκικής δυσλειτουργίας στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με κλασσικό ΣΠΩ. Όταν σε φυσιολογικές γυναίκες δίνεται μία μόνη δόση από ένα ισχυρό GnRH αγωνιστή, όπως nafarelin ή leuprolide, συμβαίνει μία πρόωρη αιχμή της LH και της FSH η οποία είναι προωοθυλακιορρηκτικού μεγέθους (14). Ως απάντηση σε αυτό η οιστραδιόλη και η οιστρόνη του πλάσματος αυξάνει στο τριπλάσιο μέσα σε 24 ώρες.

Οι ασθενείς με κλασσικό ΣΠΩ (υπερανδρογοναιμία με διαταραχή της LH ή υπερηχογραφική τεκμηρίωση ή και τα δύο) απαντούν χαρακτηριστικά σε μία δοκιμασία πρόκλησης με GnRH αγωνιστή με υπερανταπόκριση της 17-υδροξυπρογεστερόνης του πλάσματος και σε μικρότερο βαθμό της ανδροστενδιόνης (14). Αυτό το μοτίβο στεροειδικής απάντησης δεν είναι συμβατό με κανένα γνωστό ενζυμικό αποκλεισμό. Η τεστοστερόνη αυξάνει ελαφρά ενώ η οιστρόνη και η οιστραδιόλη στο μέγιστο βαθμό. Η 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση μεσολαβεί μόνο μερικώς στην αύξηση της πρεγνενολόνης, της 17-υδροξυπρογεστερόνης και της DHEA. Αυτή η μορφή στεροειδικής έκκρισης δείχνει ότι υπάρχει γενικευμένη δυσλειτουργία της ωοθηκικής έκκρισης ανδρογόνων, η οποία είναι ιδιαίτερα εμφανής στο επίπεδο δραστηριότητας της 17α-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης. Η βιοχημική βάση αυτής της δυσλειτουργίας είναι ασαφής. Η παρούσα γνώση συνηγορεί στην άποψη ότι το P450c17a είναι η κύρια πηγή της δραστηριότητας της 17,20-λυάσης (61). Εάν αυτό είναι αληθές, η 17-υδροξυπρογεστερόνη είναι απλά ένας παθητικός δείκτης της δυσλειτουργίας και συσσωρεύεται σε ένα μεταβολικό αδιέξοδο, ενώ η ανδροστενδιόνη σχηματίζεται κυρίως από 17-υδροξυπρογεστερόνη και μέσω DHEA.

Ένας τύπος ωοθηκικής δυσλειτουργίας που μοιάζει με ΣΠΩ βρίσκεται σε περισσότερες από τις μισές υπερανδρογοναιμικές ασθενείς, ακόμα και στις περισσότερες που τους λείπουν τα κλασσικά κριτήρια για την διάγνωση του συνδρόμου. Ο Rosenfield και οι συνεργάτες του μελέτησαν 40 υπερανδρογοναιμικές γυναίκες με ολιγομηνόρροια και υπερτρίχωση ή ακμή, που συμφώνησαν να υποστούν έλεγχο με ACTH και GnRH αγωνιστή (62). Ανταπόκριση στον GnRH αγωνιστή με αύξηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης βρέθηκε σε 23 από τις 40 γυναίκες (58%). Είκοσι δύο από αυτές τις 23 γυναίκες (96%) είχαν διαταραγμένη δοκιμασία καταστολής ανδρογόνων με δεξαμεθαζόνη. Η δοκιμασία δεξαμεθαζόνης ήταν παθολογική σε 27 γυναίκες, από τις οποίες 22 (81%) είχαν μη φυσιολογική απάντηση στη δοκιμασία με τον GnRH αγωνιστή. Λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία βρέθηκε στο

70% των υπερανδρογοναιμικών γυναικών, είτε με δοκιμασία με GnRH αγωνιστή είτε με δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη.

Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι τα κύτταρα της θήκης από ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν γενικευμένη υπερανταπόκριση της στεροειδογένεσης. Κατά τη διάρκεια ελέγχου με GnRH αγωνιστή, οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα ή ανταποκρίσεις όλων των προδρόμων μορίων της οιστραδιόλης τα οποία μελετήθηκαν πέρα από την πρεγνενολόνη, αν και για κάθε ένα από αυτά οι αυξήσεις δε συνέπιπταν (π.χ. DHEA) ή ήταν οριακά (π.χ. προγεστερόνη) ή μετρίως (π.χ. 17-υδροξυπρεγνενολόνη) σημαντικές.

Σε πρωτογενείς καλλιέργειες από κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ, που απομονώθηκαν πρόσφατα, βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά παράγουν περισσότερη δεϋδροεπιανδροστερόνη, 17-υδροξυπρογεστερόνη και ανδροστενδιόνη από ό,τι τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων, που απομονώθηκαν από γυναίκες χωρίς το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (63). Με τη βοήθεια μίας μεθόδου διατήρησης ανθρώπινων κυττάρων της έσω θήκης σε μακροχρόνια καλλιέργεια, ο Nelson και οι συνεργάτες του το 1999 (64) έδειξαν ότι η αυξημένη παραγωγή των στεροειδών αυτών αποτελεί μόνιμο βιοχημικό φαινότυπο των κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ. Δεδομένου ότι οι παραπάνω καλλιέργειες των κυττάρων της έσω θήκης μπορούν να διατηρηθούν μέσω επαναλαμβανόμενων πολλαπλασιασμών του κυτταρικού πληθυσμού, η αυξημένη στεροειδογόνο δραστηριότητα των κυττάρων της θήκης από γυναίκες με ΣΠΩ, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα εκείνων χωρίς το σύνδρομο, είναι απίθανο να αντανakλά μόνο την επίδραση της ορμονικής διέγερσης *in vivo*, όπως, για παράδειγμα, της αυξημένης LH ή των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης. Κατά συνέπεια, οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων αποτελούν ενδογενή ιδιότητα των κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ.

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων P450_{scc}, HSD3β2 και P450_{c17a} (65). Το κυτόχρωμα P450_{c17a} έχει διπλή δράση: μετατρέπει την προγεστερόνη σε 17-υδροξυπρογεστερόνη με τη δράση του ενζύμου 17α-υδροξυλάση, και, στη συνέχεια, μετατρέπει τη 17-υδροξυπρογεστερόνη σε ανδροστενδιόνη με τη δράση του ενζύμου 17, 20 λυάση. Το κυτόχρωμα P450_{c17a} κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP17A1.

Έχει βρεθεί ότι το mRNA των γονιδίων CYP17A1 και CYP11A1 (ένζυμο κατάτμησης της πλάγιας αλύσου της χοληστερόλης) βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ, σε σύγκριση με τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών χωρίς το σύνδρομο, λόγω τόσο αυξημένης μεταγραφής των γονιδίων όσο και μεταμεταγραφικών τροποποιήσεων που αυξάνουν το χρόνο ημιζωής των

μορίων. Έχει, ακόμη, βρεθεί ότι τα επίπεδα της οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης - StAR είναι παρόμοια στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ και μαρτύρων (66). Έχει, τέλος, αναφερθεί ότι ο εκκινητής του CYP17A1 στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ είναι πιο ενεργός από ό,τι σε εκείνα υγιών γυναικών, ενώ ο εκκινητής του StAR δεν έχει διαφορετική ρύθμιση (66-68). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν ειδικά ένζυμα της στεροειδογένεσης είναι ρυθμισμένη προς τα πάνω στα κύτταρα της έσω θήκης γυναικών με το σύνδρομο, αλλά αυτό δε συμβαίνει σε όλα τα στοιχεία του μηχανισμού της στεροειδογένεσης. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προγεσταγόνων και ανδρογόνων και δείχνει ότι η υπερανδρογοναιμία είναι γενετικά καθορισμένη, άποψη που συμφωνεί με τα αποτελέσματα μελετών σε οικογένειες, που έδειξαν ότι η υπερανδρογοναιμία εμφανίζεται σε πολλά άτομα ως επικρατούν γενετικό στίγμα (69). Είναι, όμως, απίθανο το ενδεχόμενο η υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ να καθορίζεται κυρίως από πολυμορφισμούς ή μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν κάποια συγκεκριμένη στεροειδογόνο ενζυμική δραστηριότητα, όπως του CYP17A1 (70) ή του CYP11A1 (71-73).

Μελέτες με νέες μοριακές τεχνικές και γενετική ανάλυση οικογενειών με ΣΠΩ έδειξαν ότι στα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ βρέθηκε αφθονία mRNA που αντιστοιχεί στα γονίδια της δεϋδρογενάσης-6 της αλδεϋδης και της δεϋδρογενάσης-2 της ρετινόλης. Το mRNA των δύο αυτών γονιδίων αυξάνει την έκφραση της 17α-υδροξυλάσης (74,75).

Επιπλέον, η στερεοειδική δραστηριότητα των ενζύμων φαίνεται να μεταβάλλεται στα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ. Ένας μηχανισμός είναι η αύξηση της φωσφορυλίωσης της σερίνης του P450c17a, η οποία προάγει τη δραστηριότητα της λυάσης (11,76). Παράλληλα, η ελάττωση της έκφρασης της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2A, που παρατηρείται στο ΣΠΩ, διατηρεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τη φωσφορυλίωση της σερίνης, συντελώντας έτσι στη μοριακή εικόνα της διαταραχής (77-79).

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι στα κληρονομικώς διαταραγμένα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ επιδρούν ορμονικοί παράγοντες ενδοωοθηκικής και εξωωοθηκικής προέλευσης, οι οποίοι επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την ωοθηκική υπερπαραγωγή ανδρογόνων.

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΚΟΚΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Μολονότι η διαταραχή της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης φαίνεται ότι αποτελεί τον κύριο υπεύθυνο για την ενδοωθητική υπερανδρογοναιμία στο ΣΠΩ, διαταραχές των κυττάρων της κοκκώδους στιβάδας θα μπορούσαν ενδεχομένως να παίξουν κάποιο ρόλο, μέσω των εκκρίσεων των κυττάρων αυτών.

Τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας των ωοθυλακίων παράγουν ανασταλτίνες (inhibins), οι οποίες πιστεύεται ότι τροποποιούν άμεσα την ωοθυλακική στεροειδογένεση. Βρέθηκε λοιπόν ότι η inhibin A ενισχύει τόσο τη βασική όσο και την προκαλούμενη από την LH παραγωγή ανδρογόνων σε καλλιέργειες ανθρωπίνων κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων (16). Έτσι, οι inhibins θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην περίσσεια ωοθηκικών ανδρογόνων στο ΣΠΩ, μέσω παρακρινικής επίδρασης από τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας (80-82).

Η χρήση ανοσολογικών μεθόδων, που ανιχνεύουν διμερείς inhibins στον ορό, έδωσε τη δυνατότητα της αποκάλυψης μίας ιδιαίτερης δυσλειτουργίας του συστήματος των inhibins στο ΣΠΩ. Η δυσλειτουργία αυτή περιλαμβάνει την καθαρή αύξηση των επιπέδων των πρόδρομων πρωτεϊνών της inhibin-A (pro-a C) στον ορό, που παρουσιάζει θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική, με τα επίπεδα των ανδρογόνων (83). Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη συμβολή των inhibins στην υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ είναι ανεπαρκή και αντικρουόμενα και, επομένως, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (84).

Η AMH (Anti-Müllerian Hormone), η οποία παράγεται από τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας, θα μπορούσε να υπεισέρχεται στην υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα AMH σε γυναίκες με ΣΠΩ (85,86). Επιλέον, βρέθηκε θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ των επιπέδων της AMH και των τιμών της τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης ορού στις ασθενείς με ΣΠΩ, όχι όμως στις μάρτυρες (86). Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει θετική παρακρινική επίδραση της AMH στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με ΣΠΩ. Η ανεύρεση υποδοχέων AMH τύπου II (AMHRII) στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων στο στάδιο της ωρίμανσης (87) θα μπορούσε να στηρίζει την ύπαρξη της παρακρινικής επίδρασης της AMH στα κύτταρα της έσω θήκης, όπως αναφέρεται για τα κύτταρα Leydig. Εντούτοις, απαιτούνται και άλλες πειραματικές μελέτες πριν να υποστηριχθεί η θέση για τις επιπτώσεις της AMH στη δυσλειτουργία των κυττάρων της έσω θήκης. Πρέπει, για παράδειγμα, να ερευνηθεί αν η ωοθηκική επίδραση της AMH είναι αντίθετη από εκείνη που ασκεί στον όρχι, όπου έχει βρεθεί –σε καλλιέργειες κυττάρων

Leydig ποντικού- ότι προκαλεί αναστολή της έκφρασης του CYP17A1, που επάγεται από την LH και το κυκλικό AMP (88).

Εξ' άλλου, έχειδειχτεί ότι η AMH δρα και στα κοκκώδη κύτταρα αναστέλλοντας την επαγόμενη από την FSH δραστηριότητα της αρωματάσης, συμβάλλοντας έτσι στην τοπική αύξηση των ανδρογόνων στο μικροπεριβάλλον του ωοθυλακίου (89).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΩΑΡΙΟ

Έχει προταθεί η άποψη ότι το ωάριο μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας των κυττάρων της έσω θήκης, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ακόμη αντιφατικά. Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-9 (GDF-9) διεγείρει τη βασική και την προκαλούμενη από την LH βιοσύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων αρουραίων (90). Αντίθετα, η προσθήκη GDF-9 *in vitro* σε ανθρώπινα κύτταρα της έσω θήκης αύξησε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αλλά παρεμπόδισε τη σύνθεση προγεστερόνης και ανδρογόνων (91). Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα έκφρασης του GDF-9 είναι μειωμένα στις πολυκυστικές ωοθήκες (92). Θα μπορούσε λοιπόν να υποθεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα GDF-9 αποτελούν μία από τις αιτίες της αυξημένης σύνθεσης ανδρογόνων στα ωοθυλάκια γυναικών με ΣΠΩ. Τα στοιχεία, όμως, είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν κάποιο ρόλο του ωαρίου σχετικά με την παθοφυσιολογία της υπερανδρογοναιμίας στο ΣΠΩ.

ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΜΟΙΡΑ

Στις φυσιολογικές γυναίκες, η αύξηση της FSH τις τελευταίες ημέρες του κύκλου προκαλεί τη στρατολόγηση ενός μικρού αριθμού ωοθυλακίων από τη δεξαμενή των αρχέγονων ωοθυλακίων της ωοθήκης. Αυτά, υπό την επίδραση διαφόρων τοπικά παραγόμενων ή συστηματικά δρώντων παραγόντων, αρχίζουν να αναπτύσσονται και να διαφοροποιούνται, έως ότου ένα εξ' αυτών

να ξεχωρίσει –να επιλεγεί- ως το κυρίαρχο ωοθυλάκιο που θα φτάσει στην ωορρηξία. Αυτή η διαδικασία τελεί υπό έναν αυστηρό μηχανισμό ρύθμισης που περιλαμβάνει ενδοκρινικούς, παρακρινικούς και αυτοκρινικούς μηχανισμούς, οι οποίοι διαμορφώνουν το κατάλληλο κάθε στιγμή ωοθηκικό μικροπεριβάλλον.

Οι ωοθήκες των ασθενών με ΣΠΩ αρακτηρίζονται από φυσιολογικό αριθμό αρχέγονων ωοθυλακίων, με αυξημένο όμως ρυθμό εισόδου αυτών στη διαδικασία ανάπτυξης. Έτσι, παρατηρείται μια περίσσεια ωοθυλακίων στα πρώτα αναπτυξιακά τους στάδια, χωρίς όμως αυτά να καταφέρνουν να φτάσουν στην πλήρη ωρίμανση, μετατρεπόμενα τελικά σε ωοθυλακικές κύστες (πολυκυστική ωοθηκική μορφολογία).

Ο βασικός παράγων που ευθύνεται για τη διέγερση της εισόδου των αρχέγονων ωοθυλακίων στην αναπτυξιακή διαδικασία είναι η ενδοωοθηκική υπερανδρογοναιμία (93). Αυτή, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια FSH, την αυξημένη LH, την αυξημένη AMH και την υπερινσουλιναίμία συμβάλλουν στη διακοπή της εξέλιξης της ωρίμανσης των ωοθυλακίων, τα οποία οδηγούνται στην ατρησία. Έτσι, η ιστολογική εικόνα των ωοθηκών στο ΣΠΩ χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ωοθυλακικές κύστες και υπερπλασία των κυττάρων της θήκης (λόγω αυξημένης LH).

Πιο συγκεκριμένα, οι παράγοντες που έχει αποδειχτεί ότι συμμετέχουν στη διαταραχή της ωοθυλακικής ωρίμανσης στο ΣΠΩ είναι:

α) Ανεπάρκεια FSH

Η δράση της FSH είναι καθοριστική σε όλα σχεδόν τα στάδια ανάπτυξης του ωοθυλακίου, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχει η επαγωγή της δραστηριότητας αρωματάσης στα κοκκώδη κύτταρα, που τα καθιστά ικανά να αυξήσουν τα επίπεδα οιστρογόνων στο ωοθηκικό μικροπεριβάλλον (94) –σημαντικό στοιχείο της διαδικασίας επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της FSH στον ορό ασθενών με ΣΠΩ είναι χαμηλότερα σε σχέση με αυτά υγιών γυναικών (95).

β) LH

Το ΣΠΩ χαρακτηρίζεται τυπικά από αυξημένη έκκριση LH (96), η οποία έχει ανασταλτική δράση στην ωρίμανση του ωοθυλακίου, ανταγωνιζόμενη αυτήν της FSH (97). Επιπλέον, έχει δείχτεί ότι τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας γυναικών με ΣΠΩ αποκτούν πρωιμότερα υποδοχείς της LH και ως εκ τούτου υπόκεινται στην ανασταλτική της δράση νωρίτερα (98).

γ) AMH

Η AMH ανήκει στην οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β) και παράγεται στην ωοθήκη από τα κοκκώδη κύτταρα των μικρών

αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (προ του άντρου και μικρά με άντρο) (99). Στο ΣΠΩ τα επίπεδα της AMH είναι αυξημένα, τόσο στον ορό όσο και στο ωοθυλακικό υγρό και μάλιστα συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα LH και ανδρογόνων, καθώς και με τον αριθμό των μικρών (2 – 5 mm) ωοθυλακίων (86). Όπως έδειξαν οι Durlinger et al (100), η AMH δρα αναστέλλοντας την επαγόμενη από την FSH δραστηριότητα αρωματάσης στα κοκκώδη κύτταρα και έτσι συμβάλλει στη διατήρηση ενός ανδρογονικού περιβάλλοντος, ακατάλληλου για την ολοκλήρωση της ωοθυλακικής ωρίμανσης, εντός της ωοθήκης.

δ) Ινσουλίνη

Η υπερινσουλαιμία που απαντάται στο ΣΠΩ συμμετέχει στη διαταραχή της ωοθυλακικής ωρίμανσης μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

- διέγερση στρατολόγησης αρχέγονων ωοθυλακίων (101)
- αύξηση απαντητικότητας κοκκωδών κυττάρων στην LH (102)
- αύξηση έκφρασης της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) από τα κοκκώδη κύτταρα. Το ένζυμο αυτό, μέσω μετατροπής των 2-υδροξυοιστρογόνων σε 2-μεθοξυοιστρογόνα, συμβάλλει στη μείωση της στεροειδογένεσης και την εξέλιξη προς ατρησία των κοκκωδών κυττάρων (103)

ε) Λοιποί παράγοντες

Πέραν των προαναφερθέντων, μια πλειάδα άλλων παραγόντων έχει βρεθεί ότι συμμετέχουν στις διαταραχές της διαδικασίας ωρίμανσης και επιλογής των ωοθυλακίων στο ΣΠΩ. Ενδεικτικά αναφέρονται οι ακόλουθοι: ακτιβίνες, ινχιμπίνες, φολιστατίνη, κυτταροκίνες, λιποκίνες, ρενίνη, αυξητικοί παράγοντες (EGF, FGF, IGF, VEGF, GDF-9), PAI-1, οξειδωτικό στρες (104).

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η συσχέτιση της υπερανδρογοναιμίας με διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1921 ως «ο διαβήτης των γυναικών με γένεια» (diabete des femmes à barbe) (105), που αφορούσε γυναίκες με κλινική υπερανδρογοναιμία (δασυτριχισμό) οι οποίες εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη. Έκτοτε, έχει περιγραφεί μια πλειάδα συνδρόμων (π.χ. λιποατροφικός διαβήτης, λεπρεχονισμός, σ. Rabson – Mendenhall) που χαρακτηρίζονται από εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη – ΣΔ τύπου 2

και υπερανδρογοναιμία ή / και αύξηση του μεγέθους των γονάδων. Κοινή αιτία των συνδρόμων αυτών είναι η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες γενετικά καθορισμένες διαταραχές στη δράση της.

Σε ό,τι αφορά το ΣΠΩ, η ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη περιγράφηκε πρώτα από τους Burghen et al το 1980 (3). Σήμερα, γνωρίζουμε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία είναι πολύ συχνές στις γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο (60 – 80%) (106), εμφανίζονται ανεξαρτήτως της παχυσαρκίας και κατέχουν σημαντική θέση στα πιθανολογούμενα αιτιοπαθογενετικά μοντέλα του συνδρόμου. Η υπερινσουλιναιμία είναι αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης βασικής έκκρισης ινσουλίνης από τα β – παγκρεατικά κύτταρα με στόχο να υπερνικηθεί η ινσουλινοαντίσταση, όσο και μειωμένης ηπατικής κάθαρσης της ινσουλίνης (107).

Δεν πρέπει βέβαια να λησμονούμε και την αποδεδειγμένη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης που απαντά στο ΣΠΩ (δυσλειτουργία β – κυττάρου και διαταραγμένη πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης) (108, 109).

Οι δράσεις της ινσουλίνης στα κύτταρα – στόχους της διαμεσολαβούνται μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα της. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι ένα ετεροτετραμερές αποτελούμενο από 2 α και 2 β υπομονάδες, συνδεδεμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς (110). Οι α υπομονάδες (εξωκυττάριας) δεσμεύουν την ινσουλίνη, ενώ οι β (διαμεμβρανικές) έχουν ενδογενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης και μετά την πρόσδεση της ινσουλίνης αυτοφωσφορυλιώνονται σε κατάλοιπα τυροσίνης – ενεργοποιείται ο υποδοχέας (111). Εν συνεχεία, ο φωσφορυλιωμένος υποδοχέας φωσφορυλιώνει τυροσινικά κατάλοιπα άλλων μορίων (π.χ. IRS-1 και 2), επάγοντας έτσι, μέσω ενός καταρράκτη αντιδράσεων, την ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος (112). Οι πλειοτροπικές δράσεις της ινσουλίνης εξυπηρετούνται από διαφορετικά ενδοκυττάρια μονοπάτια, τα οποία δεν είναι ακόμη πλήρως καθορισμένα. Φαίνεται ότι για την ενδοκυττάρια πρόσληψη γλυκόζης χρησιμοποιείται το μονοπάτι της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 (PI3-Kinase), ενώ για την κυτταρική αύξηση και μεταβολισμό είναι υπεύθυνο το Ras – Raf – MEK μονοπάτι (113-115). Στη στεροειδογένεση εμπλέκεται ο σχηματισμός ινσοιτογλυκάνης (116).

Μελέτες σε λιποκύτταρα ασθενών με ΣΠΩ έχουν δείξει ότι εμφανίζουν φυσιολογικούς σε δομή και αριθμό υποδοχείς ινσουλίνης, αλλά σημαντικά μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης (117-119). Μάλιστα, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο ΣΔ τύπου 2, οι ανωμαλίες αυτές είναι ανεξάρτητες από την παχυσαρκία και επιπλέον δε σχετίζονται με τα επίπεδα των ορμονών του φύλου (120). Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η ινσουλινοαντίσταση του ΣΠΩ οφείλεται σε βλάβη

εντοπιζόμενη μετά το επίπεδο του υποδοχέα της ινσουλίνης και αποτελεί μάλλον ενδογενές παρά επίκτητο χαρακτηριστικό.

Οι μελέτες των Dunaif et al σε ινοβλάστες που απομονώθηκαν από το δέρμα ασθενών με ΣΠΩ επιβεβαίωσαν την παραπάνω άποψη. Βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά, παρ' ότι είχαν φυσιολογικούς υποδοχείς ινσουλίνης και φυσιολογική πρόσδεση της ορμόνης σε αυτούς, παρουσίαζαν σε ποσοστό 50% μειωμένη αυτοφωσφορυλίωση της β υπομονάδας του υποδοχέα (121). Συγκεκριμένα, η εξαρτώμενη από την πρόσδεση ινσουλίνης φωσφορυλίωση τυροσινικών καταλοίπων ήταν σημαντικά μειωμένη, ενώ η ανεξάρτητη από τη δράση της ορμόνης φωσφορυλίωση σερίνης ήταν αυξημένη. Είναι αποδεδειγμένο ότι η φωσφορυλίωση καταλοίπων σερίνης στον ινσουλινικό υποδοχέα μειώνει την ικανότητά του να δρα ως τυροσινική κινάση και άρα την ενεργότητά του (122, 123). Μάλιστα, αυτός ο μηχανισμός ινσουλινοαντοχής φαίνεται να είναι μοναδικός για το ΣΠΩ, καθώς δεν απαντάται σε κανένα από τα έως τώρα γνωστά σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη (ΣΔ τύπου 2 κλπ).

Ωστόσο, η προαναφερθείσα βλάβη βρέθηκε μόλις στις μισές ασθενείς με ΣΠΩ, υποδεικνύοντας ότι δεν αποτελεί τη μοναδική εξήγηση της ινσουλινοαντίστασης του συνδρόμου, στην οποία φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλες διαταραχές στην ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, σε μυικά κύτταρα απομονωμένα από γυναίκες με ΣΠΩ, βρέθηκε μειωμένη ενεργοποίηση της PI3-κινάσης μετά από έγχυση ινσουλίνης σε σχέση με υγιείς γυναίκες αντίστοιχου BMI, εύρημα μάλιστα το οποίο αφορούσε όλες τις ασθενείς του δείγματος (124).

Προς το παρόν δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μοριακός μηχανισμός στον οποίο οφείλεται η μειωμένη ενεργότητα τυροσινικής κινάσης του ινσουλινικού υποδοχέα στο ΣΠΩ. Στα πιθανολογούμενα υπεύθυνα μόρια συμπεριλαμβάνονται η πρωτεϊνική κινάση C, άλλες κινάσες σερίνης / θρεονίνης, η μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη PC-1, αλλά και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων – α (TNF-α).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπόθεση της ύπαρξης ενός μορίου –μιας πρωτεϊνικής κινάσης- υπεύθυνου τόσο για την υπερανδρογοναιμία όσο και για την ινσουλινοαντοχή του ΣΠΩ. Είναι γνωστό ότι η φωσφορυλίωση καταλοίπων σερίνης του ενζύμου P450c17a αυξάνει τη δραστηριότητα 17,20 λυάσης και επομένως την παραγωγή ανδρογόνων από ωοθήκες και επινεφρίδια (11). Αν η ίδια κινάση είναι σε θέση να φωσφορυλιώνει τόσο το P450c17a όσο και τον υποδοχέα της ινσουλίνης, τότε η συνύπαρξη υπερανδρογοναιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ μπορεί να εξηγηθεί με την ύπαρξη μίας μόνης γενετικής βλάβης η οποία οδηγεί σε υπερλειτουργία της κινάσης αυτής. Η ενοποιητική αυτή υπόθεση για την αιτιολογία του ΣΠΩ δεν έχει επαληθευτεί πειραματικά, αν και έρευνες έχουν

δείξει ότι η πρωτεϊνική κινάση A μπορεί in vitro να φωσφορυλιώνει το P450c17a και τον ινσουλινικό υποδοχέα (11).

Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ Ή ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΩΣ :

Με τη συσχέτιση υπερινσουλιναϊμίας (ινσουλινοαντίστασης) και υπερανδρογοναιμίας να είναι δεδομένη στο ΣΠΩ, γεννάται το ερώτημα εάν υπάρχει μεταξύ τους σχέση αιτίου – αιτιατού.

Η υπερινσουλιναϊμία μπορεί να οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

α. Διέγερση της παραγωγής ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης.

Η ινσουλίνη, συνδεόμενη στον υποδοχέα της, έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη σύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα αυτά (αλλά και οιστρογόνων και προγεστερόνης) (125). Επιπλέον, μπορεί να δρα και στους υποδοχείς του IGF-1 αλλά και να αυξάνει τα επίπεδα βιοδραστικού IGF-1 μειώνοντας την ηπατική παραγωγή της δεσμευτικής πρωτεΐνης IGFBP-1, ευοδώνοντας έτσι τη θετική επίδραση του IGF-1 στην ωοθηκική στεροειδογένεση (126,127). Εξ' άλλου, η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα 17,20 λυάσης του ενζύμου P450c17a (128).

β. Διέγερση επινεφριδιακής παραγωγής ανδρογόνων.

Η ινσουλίνη δρα και στα επινεφρίδια, αυξάνοντας την ευαισθησία τους στην ACTH και άρα την έκκριση DHEAS (129).

γ. Μείωση ηπατικής παραγωγής φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης.

Φαίνεται ότι η ινσουλίνη αποτελεί τον κυριότερο ρυθμιστή της σύνθεσης SHBG από το ήπαρ και η αρνητική της επίδραση στην παραγωγή αυτής οδηγεί σε αύξηση των βιολογικά δραστικών επιπέδων των ανδρογόνων (130).

δ. Αυξημένη έκκριση γοναδοτροπινών

Τα αποτελέσματα μελετών σε επίμυες που έδειξαν άμεση επίδραση της ινσουλίνης στην υπόφυση δεν έχουν αναπαραχθεί με πειστικό τρόπο στον άνθρωπο, αν και υπάρχουν πειράματα όπου η μείωση των επιπέδων της

ορμόνης με χορήγηση ευαισθητοποιητών οδήγησε σε μείωση των τιμών της LH (128).

Την άποψη ότι η υπερινσουλιναίμία αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της υπερανδρογοναιμίας στο ΣΠΩ ενισχύουν κλινικές μελέτες στις οποίες η μείωση των τιμών ινσουλίνης γυναικών με ΣΠΩ (με χρήση διαφόρων φαρμακευτικών μέσων) είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική πτώση των επιπέδων ανδρογόνων (131-134). Βέβαια, φαίνεται ότι η επίδραση αυτή της ινσουλίνης στην ανδρογονική παραγωγή γίνεται εμφανής μόνο όταν προϋπάρχει κάποια εγγενής διαταραχή της στεροειδογένεσης –π.χ. ΣΠΩ-, καθώς σε υγιείς γυναίκες η ινσουλίνη μάλλον δεν επηρεάζει σημαντικά την ωοθηκική λειτουργία (135, 136).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν μία εκλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη, που αφορά κυρίως τα ενδοκυττάρια μονοπάτια τα οποία είναι υπεύθυνα για την πρόσληψη γλυκόζης από το κύτταρο (βλ. μυϊκός – λιπώδης ιστός) και αφήνει σχετικά ανεπηρέαστα εκείνα που διαμεσολαβούν τις αυξητικές και στεροειδογενετικές δράσεις της.

ΜΠΟΡΕΙ Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΣΠΩ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΑ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ;

Είναι γεγονός ότι τα ανδρογόνα επιδεινώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως έχουν δείξει μελέτες χορήγησης μεγάλων δόσεων τεστοστερόνης τόσο σε ζώα (137,138) όσο και σε ανθρώπους (139).

Παρ' όλα αυτά, σε ασθενείς με ΣΠΩ η δραστική μείωση των επιπέδων ανδρογόνων φαίνεται να βελτιώνει λίγο (140,141) ή καθόλου (142,143) την ινσουλινοαντοχή. Η υπερανδρογοναιμία που χαρακτηρίζει το σύνδρομο είναι, συνήθως, ήπια και δύσκολα μπορεί από μόνη της να εξηγήσει τη σημαντική συνυπάρχουσα ινσουλινοαντίσταση. Άλλωστε, οι Dunaif et al έχουν δείξει διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης σε κύτταρα (ινοβλάστες) απομακρυσμένα από τον οργανισμό –και άρα το υπερανδρογονικό περιβάλλον- γυναικών με ΣΠΩ για πολλές γενιές (121).

Μελέτες σε παιδιά γυναικών με ΣΠΩ και σε έφηβες ασθενείς δείχνουν ότι η υπερινσουλιναίμία είναι πιθανόν η πρώτη ορμονική διαταραχή που εκδηλώνεται στο σύνδρομο, ακολουθούμενη χρονικά από την υπερανδρογοναιμία (144,145).

Μια διαφορετική προσέγγιση του θέματος εστιάζει στη δυνητική επίδραση της υπερανδρογοναιμίας στο θήλυ έμβρυο. Είναι γνωστές οι επιδράσεις σε υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης ενδομητρίως στη μετέπειτα συμπεριφορά κοριτσιών παιδικής ηλικίας (146). Πειράματα σε ζώα (μαϊμούδες και πρόβατα) έχουν δείξει ότι η χορήγηση τεστοστερόνης σε μητέρες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης –σε δόσεις προκαλούσες υπερανδρογοναιμία στο θήλυ έμβρυο- οδηγεί σε εμφάνιση χαρακτηριστικών ΣΠΩ (ολιγοανωθυλακιορρηξία, πολυκυστική ωοθηκική μορφολογία, αντίσταση στην ινσουλίνη) στους θηλυκούς απογόνους (147). Οι πιθανολογούμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διέγερση της υπόφυσης προς αυξημένη παραγωγή LH (“pituitary priming”), την επαγωγή της δράσης του P450c17α, την επαγωγή ινσουλινοαντίστασης και την επιτάχυνση της ωοθυλακικής ωρίμανσης.

Στον άνθρωπο, είναι γνωστό ότι οι εγκυμονούσες γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης (148). Αν και θεωρητικά τα μητρικής προέλευσης ανδρογόνα αρωματοποιούνται στον πλακούντα και δεν περνούν στο έμβρυο, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση των εμβρυικών επιπέδων τεστοστερόνης με αυτά της μητέρας (149). Σε διαβητικές γυναίκες έχουν διαπιστωθεί αυξημένα ανδρογόνα στο αμνιακό υγρό (150) και έτσι ενδέχεται οι εμβρυικές ωοθήκες ή / και τα επινεφρίδια να είναι σε θέση να υπερπαραγάγουν ανδρογόνα.

Εν κατακλείδι, ενώ η υπερινσουλιναίμία συμβάλλει σημαντικά στην υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ, εάν η υπερανδρογοναιμία έχει θέση στη γένεση της ινσουλινοαντίστασης αυτή μάλλον εντοπίζεται στην ενδομήτρια ζωή.

ΦΥΛΟΔΕΣΜΕΥΤΙΚΗ ΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η SHBG δεσμεύει την τεστοστερόνη και την οιστραδιόλη, μειώνοντας έτσι τη βιολογική τους δράση. Στο ΣΠΩ, εκτός από την υπερπαραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια είναι αυξημένα και τα βιολογικώς δραστικά κλάσματα των ορμονών αυτών, λόγω της μειωμένης παραγωγής SHBG από το ήπαρ. Έχει βρεθεί ότι οι ανωθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν μείωση περίπου 50% των επιπέδων φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης (8), η οποία οφείλεται στην επίδραση της υπερινσουλιναίμιας και της υπερανδρογοναιμίας στο ήπαρ.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ ΣΠΩ

Η ισχυρή τάση του ΣΠΩ να εμφανίζεται σε οικογένειες υποδεικνύει ότι το σύνδρομο έχει κάποια γενετικά βάση. Πράγματι, έχει αποδειχτεί ότι ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, όπως η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, κληρονομούνται στους απογόνους γυναικών με ΣΠΩ (145, 151). Αν και ορισμένες παλαιότερες μελέτες έκλιναν υπέρ του αυτοσωματικού επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας (152-154), πλέον το ΣΠΩ θεωρείται μία σύνθετη διαταραχή, χωρίς αμιγή μενδελιανή κληρονομικότητα, όπου η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στη γενετική βάση είναι κεφαλαιώδους σημασίας (για παράδειγμα, η παχυσαρκία και ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής – διατροφής αναδεικνύουν το φαινότυπο του συνδρόμου σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα).

Βασισμένοι στα πιθανολογούμενα αιτιοπαθογενετικά μοντέλα του συνδρόμου, διάφοροι ερευνητές έχουν μελετήσει μια πλειάδα γενετικών τόπων οι οποίοι ενδέχεται να συμμετέχουν στην αιτιολογία του, όπως: γονίδια που εμπλέκονται στη στεροειδογένεση (CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, CYP21), στη δράση των στεροειδών ορμονών (υποδοχέας ανδρογόνων, SHBG), στην έκκριση και δράση των γοναδοτροπινών (γονίδιο β-υπομονάδας της LH, φολιστατίνη), στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης (γονίδια της ινσουλίνης και του υποδοχέα της, IRS-1 και IRS-2), στην ενεργειακή ομοιόσταση (γονίδια λεπτίνης και αδιπονεκτίνης), στη χρόνια φλεγμονή (TNF-α, IL-6 και υποδοχείς τους, PAI-1). Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών είναι αντικρουόμενα και προς το παρόν δεν υπάρχει κάποιο γονίδιο που να είναι κοινώς αποδεκτό ως καθοριστικό στοιχείο της παθογένειας του ΣΠΩ, αν και ελπιδοφόρα είναι τα μέχρι στιγμής στοιχεία σχετικά με το γενετικό τόπο που χαρτογραφείται στο 19p13.2 (περιοχή κοντά στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης) (155, 156). Πρέπει, βέβαια, να υπογραμμιστεί η δυσκολία διεξαγωγής γενετικών αναλύσεων πάνω στο ΣΠΩ η οποία πηγάζει από την κλινική ετερογένεια, την ποικιλία διαγνωστικών κριτηρίων, την απουσία σαφώς καθορισμένου άρρενος φαινοτύπου αλλά και τη σχετικά χαμηλή τεκνοποίηση των πασχόντων.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Καθώς το ΣΠΩ αποτελεί μια οντότητα με πολυπαραγοντική, μη πλήρως καθορισμένη παθογένεια και σημαντική κλινική ετερογένεια, δε συνιστά έκπληξη το γεγονός ότι ο ορισμός του συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο έντονης επιστημονικής συζήτησης.

Η αναγκαιότητα ενός κοινώς αποδεκτού ορισμού οδήγησε στη θέσπιση διαγνωστικών κριτηρίων για πρώτη φορά το 1990 από το αμερικανικό National Institute of Child Health and Human Development (NICHD – NIH). Σύμφωνα με αυτά, για να διαγνωσθεί το ΣΠΩ, πρέπει να συνυπάρχουν, με σειρά σπουδαιότητας, τα ακόλουθα:

1. κλινική ή / και βιοχημική υπερανδρογοναιμία
2. ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία
3. αποκλεισμός άλλων αιτίων υπερανδρογοναιμίας και ανωοθυλακιορρηξίας

(δηλαδή: υπερπρολακτιναιμία, πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία, σύνδρομο Cushing, αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή, μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, αρρενοποιητικοί όγκοι ωοθηκών και επινεφριδίων, ιδιοπαθής δασυτριχισμός) (157).

Με βάση τον ορισμό του NIH χαρακτηρίζονται οι «κλασικές» μορφές ή φαινότυποι του ΣΠΩ (κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία και ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία – φαινότυποι A-F στον πίνακα 1), που εμφανίζουν, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, τον υψηλότερο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών (157, 158).

Τα διαγνωστικά κριτήρια του 1990 αναθεωρήθηκαν το 2003 στη διεθνή συνάντηση ειδικών στο Ρότερνταμ που οργανώθηκε από την European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) και την American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, ο ορισμός του ΣΠΩ πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 2 από τα εξής 3, αφού αποκλειστούν τα προαναφερθέντα λοιπά αίτια υπερανδρογοναιμίας:

1. ολιγο – ανωοθυλακιορρηξία
2. κλινική ή / και βιοχημική υπερανδρογοναιμία
3. πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα (1)

Με τα κριτήρια του Rotterdam, που εισάγουν τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών στη διαδικασία διάγνωσης του συνδρόμου, συμπεριλαμβάνονται

στο ΣΠΩ δύο νέοι φαινότυποι: της ασθενούς με κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία και πολυκυστικές ωοθήκες χωρίς διαταραχές εμμήνου ρύσεως (ωοθυλακιορρηκτικό ΣΠΩ – φαινότυποι G-I στον πίνακα 1) και της μη υπερανδρογοναιμικής γυναίκας με oligo – ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών (φαινότυπος J).

Οι δύο αυτοί φαινότυποι θεωρούνται ως «αθωότερες» μορφές του ΣΠΩ, με τον τελευταίο μάλιστα να τελεί υπό έντονη αμφισβήτηση για το εάν θα πρέπει να εντάσσεται στο σύνδρομο.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι, σε μία μελέτη 287 υπερανδρογοναιμικών γυναικών, οι Lobo et al έδειξαν ότι γυναίκες με κλασικό ΣΠΩ είχαν βαρύτερη υπερανδρογοναιμία και δείκτες μεταβολικού κινδύνου από ό,τι οι ασθενείς με ωοθυλακιορρηκτικό ΣΠΩ, οι οποίες με τη σειρά τους ήταν περισσότερο υπερανδρογοναιμικές και με πιο επηρεασμένους μεταβολικούς δείκτες σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (159).

Πρόσφατα (2006), η Androgen Excess Society δημοσίευσε ένα νέο ορισμό του ΣΠΩ, στον οποίο γίνεται προσπάθεια να συνδυαστούν τα προηγούμενα κριτήρια με βάση τα στοιχεία που έχουν προκύψει από νεότερες μελέτες. Σύμφωνα με την AES, στο ΣΠΩ πρέπει να περιλαμβάνονται μόνον εκείνοι οι φαινότυποι που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών και έτσι τα νέα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι:

1. κλινική ή / και βιοχημική υπερανδρογοναιμία
2. ωοθηκική δυσλειτουργία (oligo – ανωοθυλακιορρηξία ή / και πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών)
3. αποκλεισμός άλλων αιτίων υπερανδρογοναιμίας και ανωοθυλακιορρηξίας (158)

Βλέπουμε δηλαδή ότι η AES υποστηρίζει πως η υπερανδρογοναιμία είναι παράγοντας καθοριστικής σημασίας για την ύπαρξη αυξημένου μεταβολικού κινδύνου και ως εκ τούτου δε δέχεται την περίληψη στο ΣΠΩ των γυναικών με oligo – ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστική ωοθηκική μορφολογία που δεν παρουσιάζουν κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Πιθανοί φαινότυποι ΣΠΩ με βάση τα διάφορα διαγνωστικά κριτήρια (158)

ΠΙΘΑΝΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΣΠΩ										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Υπερανδρογοναιμία	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Δασυτριχισμός	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Ολιγο - ανωθυλακιορρηξία	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Πολυκυστική μορφολογία	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
NIH 1990	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Rotterdam 2003	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AES 2006	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

Ως βιοχημική υπερανδρογοναιμία ορίζεται η αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης ορού (μετρούμενης κατά την πρωίμη παραγωγική φάση του κύκλου) πάνω από 2 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή ομάδος ελέγχου. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η μέτρηση και άλλων ανδρογόνων μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας, δεδομένου μάλιστα ότι συχνά η τεστοστερόνη βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή είναι ελαφρώς μόνο αυξημένη σε ασθενείς με ΣΠΩ: ενδεικτικά, η μέτρηση της ανδροστενδιόνης αυξάνει κατά 10% τις ασθενείς που χαρακτηρίζονται υπερανδρογοναιμικές (4), ενώ στο 10% των γυναικών με ΣΠΩ το μόνο αυξημένο ανδρογόνο είναι η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (4, 160).

Η ύπαρξη ολιγο – ανωθυλακιορρηξίας τεκμηριώνεται από το ιστορικό ολιγοαμηνόρροιας (λιγότεροι από 8 εμμηνορυσιακοί κύκλοι κατά το τελευταίο ένα έτος), ενώ πρόκληση εμμήνου ρύσης μετά από δοκιμασία χορήγησης προγεστερόνης είναι συμβατή με τη μη αντιροπούμενη οιστρογονική δράση στο ενδομήτριο που χαρακτηρίζει το ΣΠΩ.

Το κριτήριο της πολυκυστικής ωθηκικής μορφολογίας ικανοποιείται όταν σε διακολπικό υπερηχογράφημα ανευρίσκονται 12 ή περισσότερα ωθυλάκια διαμέτρου 2 – 9 mm ή αυξημένος όγκος (πάνω από 10 cm³) σε τουλάχιστον μία ωθήκη (1). Έως και 75% των ασθενών με ΣΠΩ εμφανίζουν πολυκυστική μορφολογία ωθηκών (158), το εύρημα όμως αυτό δεν είναι σπάνιο (έως 25%) στο γενικό πληθυσμό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, κάνοντας έτσι υψηλό το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Τα αυξημένα επίπεδα LH και του λόγου LH / FSH θεωρούνται ενδεικτικά της διαταραχής στην έκκριση των γοναδοτροπινών που παρουσιάζεται στο ΣΠΩ. Εν τούτοις, δεν έχουν ενσωματωθεί σε κανέναν από τους ορισμούς που προαναφέρθηκαν καθώς η μεγάλη ετερογένεια των τιμών LH –πιθανώς λόγω της κατά ώσεις έκκρισής της- και η ανασταλτική επίδραση της παχυσαρκίας στα επίπεδά της καθιστούν τους δείκτες αυτούς μάλλον αναξιόπιστους.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το ΣΠΩ είναι μια νοσολογική οντότητα ευρύτατου κλινικού φάσματος και σημαντικής φαινοτυπικής ετερογένειας, καμία από τις κλινικές εκδηλώσεις της οποίας δε μπορεί να χαρακτηριστεί ως παθογνωμονική.

Κυρίαρχες εκδηλώσεις του ΣΠΩ είναι οι σχετιζόμενες με την υπερανδρογοναιμία και τη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία –π.χ. δασυτριχισμός, ακμή, αλωπεκία, αραιομηνόρροια, αμηνόρροια-. Ωστόσο, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, δύο παράγοντες που σε μεγάλο βαθμό συνυπάρχουν με το ΣΠΩ, δε θα πρέπει να υποεκτιμώνται.

Το ΣΠΩ, όντας νόσος της αναπαραγωγικής ηλικίας, εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της εφηβείας ή της πρώιμης ενηλίκου ζωής της γυναίκας.

Ι. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

ΙΑ) ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ (ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ)

Το ΣΠΩ χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο δερματικών εκδηλώσεων, οι οποίες αποτελούν την πλέον έκδηλη κλινική έκφραση της υπερανδρογοναιμίας που απαντά στο σύνδρομο. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα της δράσης των ανδρικών στην τριχοσηγηματογόνο μονάδα.

Ο δασυτριχισμός είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης γυναικών με ΣΠΩ για εξέταση, καθώς απαντά σε 70 – 80% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία και έως και σε 90% των ασθενών με κλασικό ΣΠΩ (161). Ορίζεται ως η αυξημένη παρουσία τελικών τριχών σε ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές στη γυναίκα. Τέτοιες περιοχές είναι: το πρόσωπο (άνω χείλος, παρειές, πηγούνι), το στήρνο, η μέση γραμμή, η οσφύς, οι βραχίονες, η έσω επιφάνεια των μηρών.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η σωστή κλινική αξιολόγηση της υπερτρίχωσης, καθώς αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο κλινικό δείκτη υπερανδρογοναιμίας. Ωστόσο, πολλές φορές αυτό δε συμβαίνει γιατί πολλοί ιατροί χρησιμοποιούν υποκειμενικά κριτήρια αξιολόγησης, ενώ πολλές γυναίκες έχουν ήδη –πριν εξεταστούν- καταφύγει σε κοσμητικές παρεμβάσεις αντιμετώπισης του προβλήματος. Για την εξάλειψη της υποκειμενικότητας κατά την εκτίμηση του βαθμού της υπερτρίχωσης, έχει υιοθετηθεί η κλίμακα Ferriman – Gallway (162). Με τη χρήση της βαθμολογείται η τριχοφυΐα σε εννέα ευαίσθητες στα ανδρογόνα περιοχές του γυναικείου σώματος: άνω χείλος, παρειές / πηγούνι, μαστοί, μέση γραμμή, υπογάστριο, ράχη, οσφύς, βραχίονες, έσω επιφάνεια μηρών από μηδέν (καθόλου) έως τέσσερα (πυκνή τριχοφυΐα) (Εικόνα 3). Συνολικό άθροισμα μεγαλύτερο του 8 θεωρείται παθολογικό για τις γυναίκες της λευκής φυλής (163). Ο συνυπολογισμός φυλετικών και εθνικών παραμέτρων κατά την αξιολόγηση του δασυτριχισμού κρίνεται αναγκαίος, καθώς έχειδειχτεί ότι οι γυναίκες της μαύρης φυλής εμφανίζουν σε επίπεδο γενικού πληθυσμού φυσιολογικά περισσότερη και οι Ιαπωνέζες φυσιολογικά λιγότερη τριχοφυΐα από ό,τι οι λευκές γυναίκες (52).

Εικόνα 3: Κλίμακα Ferriman – Gallway

Ο μηχανισμός που οδηγεί από την αύξηση των ανδρογόνων στην υπερτρίχωση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η τοπική αύξηση της διυδροτεστοστερόνης στην τριχοσμηγματογόνο μονάδα και ιδίως η αύξηση της 5α-αναγωγάσης και της 3α-ανδροστενεδιόλης (164).

Η υπερτρίχωση μπορεί να εμφανίζεται ως η μόνη κλινική εκδήλωση της υπερανδρογοναιμίας στην ασθενή με ΣΠΩ ή να συνυπάρχει με ακμή και αλωπεκία. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδεινώνουν –με διαφορετικούς μηχανισμούς- τη βαρύτητά της. Συνεπώς, παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη (συνδυασμός συχνά απαντώμενος) εμφανίζουν υπερτρίχωση με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα.

IB) AKMH

Στις περιοχές του σώματος όπου η αυξημένη ανδρογονική δραστηριότητα προκαλεί διαφοροποίηση της τριχοσμηγματογόνου μονάδας όχι σε τελική τρίχα αλλά σε σμηγματογόνο αδένα, η αυξημένη έκκριση σμήγματος οδηγεί σε απόφραξη των εκφορητικών πόρων – αποίκιση από το βακτηρίδιο *Propionibacterium acnes* (P. acnes) – επιμόλυνση, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ακμής (165).

Η ακμή εκδηλώνεται με άλλοτε άλλη βαρύτητα από την κοινή ακμή (συχνότατη κατά την εφηβική ηλικία) έως τη σοβαρή κυστική ακμή και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στο πρόσωπο, τους ώμους και τη ράχη. Τα αυξημένα ανδρογόνα επιδεινώνουν την ακμή αυξάνοντας την παραγωγή του λιπαρού σμήγματος από την τριχοσμηγματογόνο μονάδα και έχει βρεθεί ότι ποσοστό 20 – 40% των γυναικών με ακμή (χωρίς υπερτρίχωση ή διαταραχή εμμήνου ρύσεως) είναι υπερανδρογοναιμικές. Εν τούτοις, η υπερανδρογοναιμία δεν είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση ακμής, καθώς αυτή παρουσιάζεται και σε γυναίκες με φυσιολογικά ανδρογόνα (έως και 50% των γυναικών με ακμή) (166), πιθανώς λόγω υπερευαισθησίας του δέρματος στα κυκλοφορούντα ανδρογόνα.

Η επίπτωση της ακμής σε γυναίκες με ΣΠΩ έχει υπολογιστεί σε 10 – 34% (167, 168) και η παρουσία της θεωρείται κλινικός δείκτης υπερανδρογοναιμίας. Ωστόσο, η πολύ συχνή εμφάνιση ακμής σε φυσιολογικές γυναίκες εφηβικής – μετεφηβικής ηλικίας και η έλλειψη ενός

κοινώς αποδεκτού αντικειμενικού δείκτη εκτίμησής της, περιορίζει τη χρησιμότητά της στην κλινική πράξη. Επιπλέον, ο χαρακτηρισμός της ακμής ως ήπιας, μέτριας ή σοβαρής δε φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό της υπερανδρογοναιμίας (169). Μία πιθανή ερμηνεία μπορεί να είναι η διαφορετική δραστικότητα των ισομορφών της 5α-αναγωγάσης (ενζύμου που μετατρέπει την τεστοστερόνη στο δραστικό παράγωγο διυδροτεστοστερόνη): ο τύπος 1 του ενζύμου απαντά στους σμηγματογόνους αδένες, ενώ ο τύπος 2 στο θύλακα της τρίχας. Διαφορετική ρύθμιση των δύο ισοενζύμων θα μπορούσε να εξηγήσει τη διαφορετική βαρύτητα εμφάνισης δύο κλινικών εκδηλώσεων (ακμή, υπερτρίχωση) με κοινό βιοχημικό υπόβαθρο (υπερανδρογοναιμία) σε κάποιες ασθενείς με ΣΠΩ (170).

ΙΓ) ΑΛΩΠΕΚΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Πρόκειται για απόπτωση των τριχών της κεφαλής που χαρακτηρίζεται από λέπτυνση και αραίωση των τριχών, υποχώρηση των μετωποκροταφικών περιοχών τριγωνικά και και διάνοιξη κυκλικής περιοχής αραιότερης τριχοφυίας στην κορυφή της κεφαλής (171). Σε ό,τι αφορά το μοριακό μηχανισμό, η τεστοστερόνη ή η διυδροτεστοστερόνη συνδέεται με κυτταροπλασματικούς υποδοχείς στα κύτταρα των θυλάκων των τριχών προκαλώντας μεταβολή της τεταρτογενούς διαμόρφωσης του μορίου των υποδοχέων ακολουθεί σύνδεση με ειδικά τμήματα του DNA που οδηγεί σε διακοπή του αναγεννούντος σταδίου ανάπτυξης των τριχών και μετάπτωση στο τελογενές στάδιο, προκαλώντας έτσι αδυναμία πάχυνσης και αύξησής τους με αποτέλεσμα την απόπτωση.

Η πλειοψηφία των γυναικών με ανδρικού τύπου αλωπεκία πάσχει από ΣΠΩ. Σε γυναίκες μικτής εθνικής προέλευσης με κυρίαρχο σύμπτωμα την αλωπεκία ανδρικού τύπου η συχνότητα του ΣΠΩ ήταν υπερδιπλάσια (67% έναντι 27%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (172). Καθώς η αλωπεκία εμφανίζεται σταδιακά στο ΣΠΩ δεν αξιολογείται πάντα και ενδεχομένως υποδιαγιγνώσκεται.

ΙΔ) ΣΗΜΕΙΑ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗΣ

Στις γυναίκες με ΣΠΩ η παρουσία παθολογικών δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου ή σημείων αρρενοποίησης –όπως κλειτοριδομεγαλία, εμβάθυνση φωνής, βαριά ανδρικού τύπου αλωπεκία, εκσεσημασμένη υπερτρίχωση ή ανδρικού τύπου σωματότυπος- είναι εξαιρετικά σπάνια και η εμφάνισή τους πρέπει να παραπέμπει στην αναζήτηση άλλων αιτίων βαριάς υπερανδρογοναιμίας (π.χ. αρρενοποιητικοί όγκοι, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, σύνδρομο συγγενούς ή επίκτητης αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερανδρογοναιμίας όπως HAIR-AN κ.ά.).

ΙΙ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΕΩΣ

Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του ΣΠΩ είναι η χρόνια oligo – ανωοθυλακιόρρηξία, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μία ποικιλία διαταραχών στην έμμηνο ρύση, όπως αραιομηνόρροια, δευτεροπαθής ή και πρωτοπαθής αμηνόρροια, δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας.

Συνήθως, το σύνδρομο εκδηλώνεται από τα πρώτα εφηβικά χρόνια και χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ή καθυστερημένη εμμηναρχή ακολοθούμενη από ακανόνιστους κύκλους (χωρίς την ομαλοποίηση του κύκλου που προοδευτικά επέρχεται στις φυσιολογικές γυναίκες), χωρίς ωστόσο να είναι σπάνιο φαινόμενο η δευτεροπαθής αμηνόρροια.

Φυσικό επακόλουθο της χρόνιας oligo – ανωοθυλακιόρρηξίας –η οποία μπορεί να είναι παρούσα ακόμα και σε γυναίκες χωρίς διαταραχές ΕΡ(173)- είναι η υπογονιμότητα, η οποία είχε μάλιστα περιληφθεί στην πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τους Stein και Leventhal (2). Στην υπογονιμότητα των γυναικών με ΣΠΩ συμβάλλουν βέβαια και άλλοι παράγοντες (διαταραχή έκκρισης γοναδοτροπινών, παχυσαρκία κλπ), όπως φαίνεται από το μειωμένο ποσοστό συλλήψεων σε σχέση με τις ωορρηξίες σε σύγκριση με γυναίκες πάσχουσες από υποθαλαμική αμηνόρροια μετά από πρόκληση ωορρηξίας. Αλλά ακόμη και όταν επιτύχουν τη σύλληψη, οι ασθενείς με ΣΠΩ φαίνεται πως εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής καθώς και άλλων επιπλοκών της κύησης (σακχαρώδης διαβήτης, υπερτασική νόσος κύησης) (174, 175).

III. ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ

Η μελανίζουσα ακάνθωση είναι μία δερματική εκδήλωση που χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση και καφεοειδείς ή μελανίζουσες θηλωματώδεις πλάκες, ασαφών ορίων, που προσδίδουν στο δέρμα βελούδινη υφή. Εμφανίζεται κυρίως στις δερματικές πτυχές του σώματος –αυχένας, μασχάλες, αγκώνες, γόνατα, έσω επιφάνεια μηρών, υπομαζική περιοχή- και θεωρείται δείκτης υπερινσουλιναϊμίας (176), απαντώντας σε σύνδρομο με αντίσταση στην ινσουλίνη. Στο ΣΠΩ ανευρίσκεται στο 5 – 10% των λεπτόσωμων και έως και σε 50% των παχύσαρκων ασθενών (164).

IV. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία, αν και δεν περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια, αποτελεί ένα από τα πλέον σταθερά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, εμφανιζόμενη στο 30 – 75% των γυναικών με ΣΠΩ (177). Μάλιστα, ο επιπολασμός της διαφέρει ανάλογα με το φαινότυπο του ΣΠΩ, όντας κατά πολύ συχνότερη στο «κλασικό» ΣΠΩ (159).

Στην πλειοψηφία τους, οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν ανδρικού τύπου κατανομή του λίπους, με συσσώρευση αυτού στο κοιλιακό τοίχωμα και το σπλαχνικό μεσεντέριο. Κλινική έκφραση αυτού του φαινομένου είναι η αυξημένη περίμετρος μέσης (παθολογική > 88cm) και η αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης – περιμέτρου ισχίου (waist to hip ratio – WHR / παθολογική > 0.8), που χαρακτηρίζουν συχνά ακόμα και τις λεπτόσωμες ασθενείς με ΣΠΩ (164, 178).

Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι περισσότερο ευαίσθητος στις κατεχολαμίνες, λιγότερο ευαίσθητος στην ινσουλίνη και περισσότερο μεταβολικά ενεργός σε σχέση με τον υποδόριο. Η ανδρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων – οιστραδιόλης και μειωμένα επίπεδα SHBG,

ενώ πολύ καλά χαρακτηρισμένη είναι και η σχέση της με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία (179).

V. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ – ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναιμία είναι επίσης χαρακτηριστικές σταθερές του ΣΠΩ, με κεντρικό ρόλο τόσο στην παθοφυσιολογία όσο και στις κλινικές εκδηλώσεις και απώτερες επιπλοκές του συνδρόμου. Η επίπτωσή της στο ΣΠΩ πλησιάζει το 60 – 80% (106) και είναι ανεξάρτητη της παχυσαρκίας, δηλαδή εμφανίζεται και σε λεπτόσωμες και σε παχύσαρκες (συχνότερα) ασθενείς.

Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως η ανεπάρκεια μιας δεδομένης ποσότητας ενδογενούς ή εξωγενούς ινσουλίνης να διεγείρει την πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης από τους βασικούς ιστούς – στόχους (μυικό και λιπώδη) σε ένα πάσχον άτομο στον ίδιο βαθμό που το επιτυγχάνει σε ένα υγιές.

Σε ένα «μοντέλο» της παθογένειας του ΣΔ τύπου 2, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η πρωτοπαθής διαταραχή και ο ΣΔ εμφανίζεται όταν τα β – κύτταρα του παγκρέατος καθίστανται ανίκανα να αντιρροπήσουν την αντίσταση των ιστών – στόχων στην ινσουλίνη (αντιδραστική υπερινσουλιναιμία) (180).

Ομοίως και στο ΣΠΩ, σε αρχικά στάδια η αντιρρόπηση είναι επιτυχής και η μόνη μεταβολική ανωμαλία που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι η υπερινσουλιναιμία, η οποία συμμετέχει ποικιλοτρόπως στον παθογενετικό μηχανισμό του συνδρόμου (πχ διέγερση ωοθηκικής / επινεφριδιακής παραγωγής ανδρογόνων, μείωση SHBG). Αργότερα, με την προοδευτική εξάντληση των β – κυττάρων, ένα ποσοστό ασθενών θα προχωρήσει σε εμφάνιση διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη και, τελικά, ΣΔ τύπου 2.

Ωστόσο στο ΣΠΩ, πέραν της διαταραχής στη δράση, υπάρχει διαταραχή και στην έκκριση της ινσουλίνης –δυσλειτουργία του β – κυττάρου- (109), η οποία συμμετέχει στην παθογένεια του ελαττωματικού μεταβολισμού υδατανθράκων. Αυτή είναι πιθανότερα παρούσα σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2 και έχει δείχτει σε τέτοια άτομα σημαντική οικογενειακή συσχέτιση στη διαταραχή της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης (181).

Ο επιπολασμός της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης (ΔΑΓ) και του ΣΔ τύπου 2 είναι σημαντικά υψηλότερος στο ΣΠΩ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αναλυτικά, 35% των γυναικών με ΣΠΩ παρουσιάζουν ΔΑΓ και 10% εξ' αυτών ΣΔ τύπου 2 πριν την 4^η 10ετία της ζωής τους (182). Χειρότερη είναι η κατάσταση για τις παχύσαρκες ασθενείς με ΣΠΩ, καθώς εμφανίζουν συχνότερα ΔΑΓ και αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε ΣΔ τύπου 2 (183, 184), γεγονός ενδεικτικό της αθροιστικής βλαπτικής επίδρασης παχυσαρκίας και ΣΠΩ στην ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Τέλος, η εξέλιξη από ΔΑΓ σε ΣΔ τύπου 2 επιταχύνεται στο ΣΠΩ έως και 5 – 10 φορές σε σχέση με υγιείς κατά τα άλλα μάρτυρες (182). Οι κύριοι επιβαρυντικοί παράγοντες στους οποίους αποδίδεται αυτή η επιτάχυνση είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2, η παχυσαρκία και η υπερανδρογοναιμία.

Σε ό,τι αφορά το μοριακό μηχανισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ, φαίνεται ότι εμπλέκεται διαταραχή –εν μέρει συγγενής και εν μέρει επίκτητη– στην ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος της ινσουλίνης (βλ. παθολογία).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Στην καθημερινή κλινική πράξη δεν έχουν ακόμη θεσπιστεί συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Έτσι, ο καθορισμός του ποσοστού των γυναικών με ΣΠΩ που παρουσιάζει τη διαταραχή αυτή εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη κάθε φορά μέθοδο. Η καλύτερη μέθοδος ελέγχου της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι αυτή της ευγλυκαιμικής αντλίας, η οποία είναι όμως δύσκολα εφαρμόσιμη και γι' αυτό πραγματοποιείται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Η συχνή λήψη δειγμάτων αίματος, ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης, δεν είναι, επίσης, πρακτική. Η πλέον δημοφιλής κλινική μέθοδος είναι η σχέση γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας. Η μέθοδος, όμως, αυτή δίνει πληροφορίες για ελάχιστα δευτερόλεπτα στο χρόνο και, επομένως, μπορεί να αποτύχει στην ανίχνευση όλων των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η σχέση αυτή δεν είναι χρήσιμη όταν η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι μειωμένη και έχει ήδη εγκατασταθεί δυσανεξία στη γλυκόζη.

Έχει βρεθεί ότι τα μοντέλα εκτίμησης της ομοιόστασης (HOMA και QUICKI), αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Εντούτοις, και τα μοντέλα αυτά στηρίζονται σε μία μόνο μέτρηση ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας. Ο υπολογισμός των δεικτών αυτών αντίστασης στην ινσουλίνη γίνεται ως ακολούθως:

$HOMA = 22.5 \times 18 / \text{Ινσουλίνη νηστείας} \times \text{Γλυκόζη νηστείας} (185)$

$QUICKI = 1 / \log (\text{Ινσουλίνη νηστείας}) + \log (\text{Γλυκόζη νηστείας}) (185)$

Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη από το στόμα (OGTT) αποτελεί πιο ευαίσθητη μέθοδο, από ό,τι η σχέση γλυκόζης προς ινσουλίνη, στη διάγνωση των διαταραχών στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε έφηβες με ΣΠΩ. Η OGTT ενδέχεται να αποτελεί τη δοκιμασία που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες, με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση της ασθενούς.

Για τον καθορισμό των τιμών κάτω της καμπύλης (Area Under Curve - AUC) για τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης που προκύπτουν από το OGTT ακολουθείται το μαθηματικό μοντέλλο του Tai (186).

Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) = Επίπεδα γλυκόζης μεταξύ 140 και 200 mg/dl δύο ώρες μετά από φόρτιση με 75 gr γλυκόζη (OGTT).

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΤΟ ΣΠΩ

Είναι γνωστό ότι όλες οι γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη δεν εμφανίζουν ΣΠΩ. Οι γυναίκες όμως με ΣΠΩ είναι πιθανότερο να προσελκύσουν την προσοχή των γιατρών. Η ευκαιρία να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη και, ενδεχομένως, να ελαττωθεί η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα στις γυναίκες αυτές είναι σημαντική και δεν πρέπει να παραβλέπεται και να εστιάζεται η προσοχή μόνο στα εμφανισιακά προβλήματα και στα προβλήματα γονιμότητας. Μολονότι οι εμφανισιακές εκδηλώσεις, λόγω υπερανδρογοναιμίας, και η υπογονιμότητα είναι αυτά που προβληματίζουν τις γυναίκες με ΣΠΩ, η αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και αθηροσκλήρωσης είναι δυνατό να βραχύνουν το προσδόκιμο επιβίωσής τους. Κατά συνέπεια, πρέπει να συστήνεται έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη σε κάθε γυναίκα με υπερτρίχωση. Είναι γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνεισφέρει στην παχυσαρκία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς στις γυναίκες με ΣΠΩ παρατηρείται μείωση του μεταβολικού ρυθμού η οποία επιδεινώνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη (187).

Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη per se ακριβώς όπως και η υπερανδρογοναιμία του ΣΠΩ, οδηγώντας σε χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, προκαλούν πάχυνση του ενδομητρίου και προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου

του ενδομητρίου λόγω μη αντιρροπούμενης από τη μεταωορρηκτική έκκριση προγεστερόνης δράσης των οιστρογόνων στο ενδομήτριο (188).

Η αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, εφόσον υπάρχει, με μετφορμίνη μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα, να διευκολύνει την απώλεια βάρους, να ομαλοποιήσει το λιπιδαιμικό προφίλ, να ελαττώσει τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και να προλάβει την αθηροσκλήρωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (189). Αντίστοιχα αποτελέσματα προσφέρει και η απώλεια βάρους (από μόνη της ή μέσω της χρήσης φαρμάκων όπως η σιβουτραμίνη) βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνοντας τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων (190). Σημειώνεται ότι απαιτούνται μελέτες με προοπτικό σχεδιασμό, μεγάλο αριθμό ατόμων και μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης, που θα πιστοποιήσουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια και τις ωφέλειες από τη χορήγηση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης.

VI. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Η δυσλιπιδαιμία είναι η συχνότερη μεταβολική διαταραχή του ΣΠΩ, καθώς κάνει την εμφάνισή της σε έως και 70% των ασθενών σύμφωνα με στοιχεία του εθνικού προγράμματος εκπαίδευσης για τη χοληστερόλη των ΗΠΑ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III) (191). Η τελική επίδραση του συνδρόμου στο λιπιδαιμικό προφίλ της κάθε ασθενούς εξαρτάται από την αλληλεπίδραση παραγόντων όπως η παχυσαρκία, η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, με συχνότερο το συνδυασμό χαμηλών επιπέδων HDL και apoA1 και υψηλών επιπέδων LDL, τριγλυκεριδίων, VLDL, apoB100 (αθηρογόνο προφίλ).

Κυρίαρχοι παθογενετικοί παράγοντες υπεύθυνοι για τις διαταραχές αυτές είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η κοιλιακή παχυσαρκία, καθώς τροποποιούν τη δραστηριότητα των λιποπρωτεϊνικών και ηπατικών λιπασών (192). Οι Ek et al έδειξαν ότι σπλαχνικά λιποκύτταρα γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην επαγόμενη από τις κατεχολαμίνες λιπόλυση, σε αντίθεση με λιποκύτταρα προερχόμενα από το υποδόριο λίπος. Μάλιστα, ο μοριακός μηχανισμός που ευθύνεται για την αυξημένη λιπόλυση –μετασυναπτική αύξηση δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης A- είναι μοναδικός για το ΣΠΩ, διαφέροντας από εκείνους που έχει βρεθεί πως απορρυθμίζουν τη

λιπόλυση στο μεταβολικό σύνδρομο (μέσω επινεφριδιακών υποδοχέων) (193).

Η υπερανδρογοναιμία έχει βρεθεί να συσχετίζεται μόνο με την υπερτριγλυκεριδαιμία (191), ενώ ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η βαρύτητα της επίδρασής της φαίνεται να εξαρτάται από τη συνύπαρξη ή μη διαταραχών ΕΡ, καθώς σε μια φινλανδική μελέτη γυναίκες με υπερανδρογονισμό και ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους δεν εμφάνιζαν διαταραχή στο λιπιδαιμικό προφίλ έναντι των μαρτύρων, σε αντίθεση με τις ανωοθυλακιορρηκτικές ασθενείς με δασυτριχισμό (που παρουσίαζαν χαμηλότερη HDL και υψηλότερα τριγλυκερίδια έναντι των μαρτύρων) (194). Δυστυχώς η μελέτη αυτή δεν περιλάμβανε εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη ή υπερινσουλιναίμία που ενδεχομένως χαρακτηρίζει σε μεγαλύτερο βαθμό τις ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες θα μπορούσε να εξηγήσει τις παρατηρηθείσες διαφορές στο λιπιδαιμικό προφίλ.

VII. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δεδομένης της παρουσίας αρκετών παραγόντων που προδιαθέτουν σε αυξημένη αρτηριακή πίεση –αντίσταση στην ινσουλίνη / υπερινσουλιναίμία, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία- θα περίμενε κανείς να υπάρχουν σαφή στοιχεία αυξημένης εμφάνισης υπέρτασης στις ασθενείς με ΣΠΩ. Εν τούτοις, τα δεδομένα είναι μάλλον αντικρουόμενα σε ό,τι αφορά τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (194,195), για να ξεκαθαρίσουν μετά την εμμηνόπαυση. Οι Cibula et al έδειξαν ότι γυναίκες 40 – 59 ετών με ιστορικό ΣΠΩ κατά την αναπαραγωγική ηλικία παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση σε τριπλάσια συχνότητα σε σχέση με υγιείς γυναίκες (196).

Κάποιου βαθμού διαταραχή στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται βέβαια να υπάρχει από πολύ νωρίς –π.χ. απουσία της φυσιολογικής νυχτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης σε έφηβες με ΣΠΩ επιπλεγμένο με ΔΑΓ (197). Η αθροιστική, με την πάροδο των ετών, αθηρογόνος δράση της ινσουλινοαντίστασης θα μπορούσε να εξηγήσει την προοδευτική εξέλιξη από τις υποκλινικές διαταραχές ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στην κλινικά εμφανή υπέρταση της μέσης ηλικίας.

Όπως και στην περίπτωση της δυσλιπιδαιμίας, κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται να παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών συγκαταλέγονται η αύξηση της

έκφρασης της αγγειοσυσταλτικής ενδοθηλίνης – 1 (ET-1) και η μειωμένη παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) (198). Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν δείξει παρουσία αυξημένων επιπέδων ρενίνης –ουσία που τείνει να αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και παραγωγής αγγειοτασίνης- στο ΣΠΩ, τα οποία μάλιστα εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα ανδρογόνων και την αντίσταση στην ινσουλίνη (199, 200).

VIII. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Πριν από περίπου 25 χρόνια, ο Reaven σημείωσε ότι ορισμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) πολύ συχνά συνυπάρχουν και χαρακτήρισε αυτή τη συνύπαρξη ως «Σύνδρομο Χ» (201). Ο ίδιος, καθώς και άλλοι ερευνητές, αναγνώρισαν τον κυρίαρχο ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεση του συνδρόμου, από τον οποίο προέκυψε και η εναλλακτική ονομασία «Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη». Τελικώς αργότερα επικράτησε ο όρος «Μεταβολικό Σύνδρομο».

Άσχετα πάντως από την ονομασία που κανείς επιλέγει, αποτελεί επιστημονικά τεκμηριωμένο γεγονός ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου τόσο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, όσο και για άλλες παθήσεις όπως: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ηπατική λιπώδης διήθηση, άσθμα, χολολιθίαση, διαταραχές ύπνου, ορισμένες μορφές καρκίνου (202).

Σύμφωνα με το NCEP ATP III, έξι είναι τα βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου:

- κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία κλινικά εκδηλώνεται ως αυξημένη περίμετρος μέσης
- αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (χαμηλή HDL, αυξημένα τριγλυκερίδια)
- αρτηριακή υπέρταση
- αντίσταση στην ινσουλίνη, με ή χωρίς ΔΑΓ
- προφλεγμονώδες status (αυξημένη CRP λόγω, μεταξύ άλλων, αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό)
- προθρομβωτικό status (αυξημένα επίπεδα αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 και ινωδογόνου)

Επάνω σε αυτά τα χαρακτηριστικά, διάφοροι οργανισμοί (WHO, NCEP, International Diabetes Federation, American Association of Clinical Endocrinologists) έχουν προτείνει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο. Η αναλυτική παράθεση του συνόλου των κριτηρίων αυτών δεν κρίνεται σκόπιμη, καθώς οι μεταξύ τους διαφορές είναι μικρές και αφορούν κυρίως τις αριθμητικές τιμές των διαφόρων παραμέτρων και τους τρόπους χαρακτηρισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ενδεικτικά, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας / Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς Πνεύμονος και Αίματος (2004), για να διαγνωσθεί το μεταβολικό σύνδρομο πρέπει να συνυπάρχουν τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα:

1. Περίμετρος μέσης > 102 cm (άνδρες) ή > 88 cm (γυναίκες)
2. Τριγλυκερίδια $\geq$ 150 mg/dl
3. HDL < 40 mg/dl (άνδρες) ή < 50 mg/dl (γυναίκες)
4. Αρτηριακή πίεση $\geq$ 130/85 mmHg ή χρήση αντιυπερτασικών δισκίων
5. Γλυκόζη νηστείας $\geq$ 100 mg/dl ή αντιδιαβητική αγωγή

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΣΠΩ

Δεδομένου ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κεντρικό πυλώνα στην παθογένεια τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και του ΣΠΩ, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν συχνότερα από το γενικό πληθυσμό στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι περίπου το 1/3 των γυναικών με ΣΠΩ πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου (203), ενώ η συχνότητά του είναι 2 – 3 φορές υψηλότερη στις ασθενείς με ΣΠΩ σε σχέση με υγιείς γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας και σωματικού βάρους (203, 204).

Λόγω της συχνής αυτής συνύπαρξης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του μεταβολικού συνδρόμου με αναπαραγωγικές διαταραχές – υπερανδρογοναιμία, ανωθυλακιορρηξία-, έχει προταθεί ο όρος «Σύνδρομο ΧΧ» για την περιγραφή των ασθενών με ΣΠΩ και μεταβολικό σύνδρομο.

Ενδιαφέρον, εξ' άλλου, είναι το ότι έχουν παρατηρηθεί διαφορές στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ γυναικών με ΣΠΩ προερχόμενων από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (205), γεγονός που αποδίδεται σε περιβαλλοντικούς (διατροφή κλπ) παράγοντες.

Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί η επίδραση της βαρύτητας του ΣΠΩ στη συχνότητα εμφάνισης χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου: γυναίκες με κλασικό ΣΠΩ εμφάνισαν συχνότερα παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία έναντι ασθενών με ωοθυλακιορρηκτικό ΣΠΩ (159).

Τέλος, αν και ορισμένες έρευνες δεν έδειξαν αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου σε λεπτόσωμες ασθενείς με ΣΠΩ (206), σε μία πρόσφατη μετα – ανάλυση φάνηκε ότι και σε αυτές διατηρείται η αυξημένη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με υγιείς, μη παχύσαρκες γυναίκες (204). Σε κάθε περίπτωση, η υψηλή συχνότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου ή μεμονωμένων στοιχείων του στις γυναίκες με ΣΠΩ έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς καταδεικνύει τις νεαρές αυτές ασθενείς ως ανήκουσες σε μία ομάδα υψηλού κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

ΙΧ. ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟ STATUS

Η χαμηλού βαθμού χρόνια συστηματική φλεγμονή είναι ένας νέος, καλά καθορισμένος και ισχυρός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και είναι παρούσα στο ΣΠΩ, όπως αποδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, που συσχετίζονται μάλιστα θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερανδρογοναιμία και το BMI (207). Έτεροι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η ομοκυστεΐνη και τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης έχουν βρεθεί αυξημένοι στο ΣΠΩ (207), ενώ η Ibanez et al ότι έφηβες και νέες γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν υψηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων με μεγαλύτερο ποσοστό πολυμορφοπυρήνων (208). Τέλος, αυξημένα επίπεδα προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE's) και αυξημένη έκφραση των υποδοχέων τους (RAGE) χαρακτηρίζουν το ΣΠΩ (209). Υπενθυμίζεται ότι τα μόρια αυτά – δείκτες του οξειδωτικού stress έχουν ισχυρή αθηρογόνο δράση, συμμετέχουν στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την υπερανδρογοναιμία.

Το ΣΠΩ συνοδεύεται επίσης από διαταραχή πηκτικότητας (υπερπηκτικότητα), για την οποία έχουν αποσαφηνιστεί τρεις παθογενετικοί μηχανισμοί: α) η παχυσαρκία και η υπερτριγλυκεριδαιμία, μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το ΣΠΩ, σχετίζονται με διαταραγμένη ινωδολυτική δραστηριότητα β) οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα

ινωδογόνου γ) στο ΣΠΩ είναι αυξημένα τα επίπεδα και η δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) (210), με αποτέλεσμα διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ PAI-1 και ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και επομένως προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβου. Έχει μάλιστα βρεθεί σε γυναίκες με ΣΠΩ συχνότερα από ό,τι σε υγιείς μάρτυρες πολυμορφισμός στο γονίδιο του PAI-1 που οδηγεί σε αυξημένη σύνθεσή του (211). Αλλά και η υπερινσουλιναίμία συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων του PAI-1, καθώς η προΐνσουλίνη, τα ενδιάμεσα προϊόντα της και η ίδια η ορμόνη διεγείρουν τη σύνθεσή του (212).

Χ. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ – ΠΡΩΙΜΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Η αθηροσκλήρωση, τελικό αποτέλεσμα της βλαπτικής επίδρασης στα αγγεία όλων των προαναφερθέντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι μία χρόνια διαδικασία που εξελίσσεται σε διάστημα δεκαετιών. Εναρκτήριο σημείο της είναι η βλάβη του ενδοθηλίου που οδηγεί σε συσσώρευση λιποπρωτεϊνών και μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα και απώλεια της σωστής ρύθμισης του αγγειακού τόνου (ισορροπία μεταξύ παραγωγής αγγειοσυσπαστικών –π.χ. ενδοθηλίνη – 1- και αγγειοδιασταλτικών –π.χ. NO- μορίων).

Τόσο η υπερανδρογοναιμία όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη (βασικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ) έχουν συσχετιστεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμάται με τη μέτρηση της επαγόμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (213). Επίσης, εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι έχει ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΣΠΩ συχνότερα υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος – πρώιμη αθηροσκλήρωση από ό,τι σε υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και BMI. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά πάχυνση του μέσου καρωτιδικού χιτώνα και ασβεστώσεις των στεφανιαίων αρτηριών (214, 215).

XI. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας είναι μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και έχει σοβαρές επιπλοκές (υποξαιμία, αρτηριακή υπέρταση, επιδείνωση ινσουλinoαντίστασης), ενώ έχει δειχτεί ότι η σοβαρή υπνική άπνοια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (216).

Σχετίζεται κυρίως με την αντίσταση στην ινσουλίνη (ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για υπνική άπνοια), την κοιλιακή παχυσαρκία και την υπερανδρογοναιμία και ο επιπολασμός της στο ΣΠΩ είναι 5 – 30 φορές υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (217). Μάλιστα, μία πρόσφατη μελέτη κατέδειξε την ύπαρξη υπνικής άπνοιας σε ασθενείς με ΣΠΩ ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την ύπαρξη διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων (217), αναδεικνύοντας την ενδεχόμενη συμμετοχή της στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη του ΣΠΩ.

XII. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Λόγω της χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας, η μη αντιρροπούμενη από προγεστερόνη έκθεση του ενδομητρίου σε υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων οδηγεί σε υπερπλασία αυτού και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να εμφανίζουν κακοήγη νεοπλασία του ενδομητρίου ακόμη και στην 3^η δεκαετία της ζωής τους (218). Γίνεται λοιπόν εμφανής η κεφαλαιώδης σημασία της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της βλαπτικής οιστρογονικής επίδρασης αλλά και του υπερηχογραφικού ή / και επεμβατικού ελέγχου του ενδομητρίου στις ασθενείς με ΣΠΩ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σύνθετη αιτιοπαθογένεια και η πλειάδα κλινικών εκδηλώσεων και ορμονικών – μεταβολικών επιπλοκών που χαρακτηρίζει το ΣΠΩ επιβάλλει και αντίστοιχη πλουραλιστική θεραπευτική προσέγγιση. Πλέον, η αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας και των διαταραχών εμμήνου ρύσεως δε μονοπωλεί τους θεραπευτικούς χειρισμούς, οι οποίοι στοχεύουν σε μία ολοκληρωμένη αντιμετώπιση όλων των παραμέτρων του συνδρόμου.

A. ΑΛΛΑΓΗ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Με δεδομένη την υψηλότερη επίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ακόμα και σε λεπτόσωμες γυναίκες με ΣΠΩ, είναι εύλογο ότι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής των ασθενών που αποσκοπούν στη μείωσή της – άσκηση και δίαιτα ώστε να επιτευχθεί και να διατηρηθεί μείωση του σωματικού βάρους – έχουν ευεργετικά αποτελέσματα. Είναι χαρακτηριστικό ότι μια μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 10% οδηγεί σε βελτίωση του ορμονικού και μεταβολικού προφίλ των ασθενών (219). Καθώς μάλιστα έχειδειχτεί ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ και ειδικά όσες εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν μειωμένο βασικό μεταβολισμό σε σχέση με υγιείς γυναίκες (187), γίνεται αντιληπτή η σημασία της σωστής διατροφής και της σωματικής άσκησης στον πληθυσμό αυτών των ασθενών.

B. ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Καθώς οι περισσότεροι κλινικά εμφανείς εκδηλώσεις του ΣΠΩ οφείλονται στην υπερανδρογοναιμία, ουσίες με αντιανδρογόνο δράση αποτελούν μέρος της αντιμετώπισης της ακμής και της υπερτρίχωσης, μόνες ή σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές και κοσμητικές παρεμβάσεις. Κυριότερα

χρησιμοποιούμενα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η οξική κυπροτερόνη και η φλουταμίδα και λιγότερο η φιναστερίδη και η σπειρονολακτόνη. Βέβαια, η καθολική σχεδόν επικράτηση των αντισυλληπτικών δισκίων –πολλά εκ των οποίων περιέχουν προγεσταγόνα με αντιανδρογόνο δράση- και η εξέλιξη στον τομέα των κοσμητικών παρεμβάσεων έχουν περιορίσει τη χρήση των αντιανδρογόνων σε περιπτώσεις ανθεκτικών στα αντισυλληπτικά υπερανδρογοναιμικών εκδηλώσεων.

Γ. ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ

Τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά δισκία αποτέλεσαν για πολλά χρόνια το βασικό πυρήνα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΠΩ. Η χορήγησή τους οδηγεί σε μείωση της LH και αύξηση της SHBG, με αποτέλεσμα τη μείωση των παραγόμενων και ελεύθερων ανδρογόνων και άρα ρύθμιση της εμμήνου ρύσεως, άμβλυνση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας και προστασία από την υπερπλασία του ενδομητρίου.

Η αυξανόμενη τα τελευταία χρόνια ανησυχία για τις πιθανές βλαπτικές επιδράσεις των αντισυλληπτικών στο λιπιδαιμικό προφίλ και το μεταβολισμό των υδατανθράκων (βλέπε ειδικό μέρος) εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια χορήγησής τους στον αυξημένου καρδιολογικού κινδύνου πληθυσμό των ασθενών με ΣΠΩ.

Η προσεκτική αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου της κάθε ασθενούς ξεχωριστά θα πρέπει να καθοδηγεί τους θεράποντες στην απόφαση για τη χορήγηση αλλά και για το είδος (περιεκτικότητα σε οιστρογόνο – τύπος προγεσταγόνου) του αντισυλληπτικού δισκίου.

Δ. ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Οι ερευνητικές εξελίξεις των τελευταίων ετών έχουν συμπληρώσει σημαντικά κομμάτια του παζλ της αιτιοπαθογένειας του ΣΠΩ και η κεντρική θέση της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει τεκμηριωθεί από πληθώρα μελετών. Ως

αποτελέσματα, ουσίες που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν πλέον σημαντικά όπλα στην αντιμετώπιση του συνδρόμου.

Η μετφορμίνη ανήκει στη φαρμακευτική κατηγορία των διγουανιδίων και αποτελεί, μαζί με την αλλαγή του τρόπου ζωής, την αρχική θεραπευτική παρέμβαση στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ασκεί την αντι-υπεργλυκαιμική της δράση μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

1. μειώνει την ηπατική γλυκονεογένεση (220)
2. αυξάνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυικό και λιπώδη ιστό (221)
3. διεγείρει τη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης του ινσουλινικού υποδοχέα (222)
4. συμβάλλει στην απώλεια βάρους
5. αυξάνει τα επίπεδα του GLP-1

Η χρήση της σε γυναίκες με ΣΠΩ μετράει σχεδόν δύο δεκαετίες και οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων και αύξηση της SHBG. Τα αποτελέσματα αυτά αποδίδονται κατά κύριο λόγο στην άμβλυση της υπερινσουλιναιμίας –καθώς είναι εμφανέστερα σε υπερινσουλιναιμικές ασθενείς με ΣΠΩ- (133, 223), χωρίς όμως να υποβαθμίζεται και η άμεση ανασταλτική δράση της μετφορμίνης στην ανδρογονική παραγωγή των κυτάρων της θήκης (224).

Το μεγάλο όμως κέρδος της χορήγησης μετφορμίνης στο ΣΠΩ αφορά στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ και τη μείωση του καρδιολογικού κινδύνου των ασθενών. Πέραν της αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η χρήση της οδηγεί σε:

- α. μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (225)
- β. βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (226)
- γ. μείωση των επιπέδων ρενίνης (200)
- δ. μείωση των μεσολαβητών της χρόνιας φλεγμονής (207)

Σε σχέση με τα αντισυλληπτικά δισκία –τον έτερο θεραπευτικό πυλώνα του ΣΠΩ- η μετφορμίνη αποτελεί θεωρητικά μία ασφαλέστερη επιλογή για μακροχρόνια θεραπεία από πλευράς μεταβολικού κινδύνου. Εν τούτοις, έχει αποδειχτεί κατώτερη από τα τελευταία στη ρύθμιση της εμμήνου ρύσεως και τη μείωση των επιπέδων ανδρογόνων (227), ενώ τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των αντισυλληπτικών στην ινσουλινοαντίσταση και τους

υπόλοιπους παράγοντες καρδιολογικού κινδύνου είναι ακόμη αντικρουόμενα (228). Φαίνεται ότι η επιλογή της μίας ή της άλλης θεραπείας –ή και του συνδυασμού τους- θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά (ορμονικά, μεταβολικά κλπ) της κάθε ασθενούς.

Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν συνδεδεμένες στους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR- γ και επάγοντας την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων βελτιώνουν την ευαισθησία του ήπατος, του σκελετικού μυός και του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη. Επιπλέον, πέραν της μείωσης της ανδρογονικής παραγωγής που επιτυγχάνουν μέσω άμβλυνσης της υπερινσουλιναιμίας (229), έχουν άμεση ανασταλτική επίδραση στην ωοθηκική στεροειδογένεση (230).

Σε ό,τι αφορά τους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΠΩ δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής θετική ή αρνητική επίδραση των θειαζολιδινεδιονών, αν και ενθαρρυντικά είναι τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα μελετών που εξετάζουν τη χορήγηση πιογλιταζόνης. Η δυνητική αύξηση του σωματικού βάρους ως επακόλουθο της θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνες θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ.

E. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Οι στατίνες, αναστέλλοντας την HMGCoA αναγωγή, μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του αίματος. Επιπλέον, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη στεροειδογένεση των κυττάρων της θήκης *in vitro*. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με ΣΠΩ μειώνουν τα επίπεδα των ανδρογόνων και βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ (231), θέτοντας έτσι σημαντική υποψηφιότητα για μελλοντική ευρεία χρήση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου.

ΣΤ. ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΡΡΗΞΙΑΣ

Πέρα από την αντιμετώπιση των διαταραχών εμμήνου ρύσεως, των κλινικών εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας και των μεταβολικών επιπλοκών του ΣΠΩ,

ιδιαίτερη σημασία έχει για τις πάσχουσες η αποκατάσταση της γονιμότητας. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών είναι σε θέση –μετά από ένα χρονικό διάστημα θεραπείας με αντισυλληπτικά ή ευαισθητοποιητές ινσουλίνης- να επιτύχουν τη σύλληψη χωρίς πρόσθετα μέτρα. Φαρμακολογικές παρεμβάσεις που ενδέχεται να χρειαστούν για την υποβοήθηση της αναπαραγωγής στο ΣΠΩ περιλαμβάνουν:

- χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης (μόνης ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη), η οποία συνδεόμενη στους οιστρογονικούς υποδοχείς του υποθαλάμου αποτρέπει την ανασταλτική επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων στην έκκριση GnRH, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της έκκρισης FSH σε επίπεδα ικανά να οδηγήσουν σε στρατολόγηση ωοθυλακίων και ωορρηξία (232). Η προσθήκη μετφορμίνης αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας σε παχύσαρκες ασθενείς (233).
- αναστολείς αρωματάσης: μειώνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων, οι ουσίες αυτές (λετροζόλη, αναστροζόλη) αμβλύνουν την ανασταλτική τους δράση στην υποθαλαμική παραγωγή GnRH και διευκολύνουν την ωορρηξία (234) σε ασθενείς που δεν απαντούν στην κιτρική κλομιφαίνη.
- ανάλογα γοναδοτροπινών: χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ όπου έχουν αποτύχει οι προαναφερθείσες θεραπείες. Ακολουθείται το πρωτόκολλο χαμηλής δόσης γοναδοτροπινών για αποφυγή πολλαπλής εγκυμοσύνης και συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (παρενέργειες της θεραπείας που εμφανίζονται συχνότερα στο ΣΠΩ) (235).

ΜΕΡΟΣ 2^ο

ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΜΟΝΑΔΕΣ

Η γλοιότητα –ή αλλιώς ιξώδες ή εσωτερική τριβή- είναι ένα μέτρο της αντίστασης που εμφανίζει ένα ρευστό κατά τη ροή του ή γενικότερα κατά την παραμόρφωσή του από άλλες δυνάμεις.

Για παράδειγμα, διαφορετική ροή εμφανίζουν το νερό και το μέλι: το μέλι είναι πιο πηχτό και ρέει δυσκολότερα από το νερό, έχει δηλαδή μεγαλύτερη γλοιότητα (ιξώδες).

Η γλοιότητα εκφράζει την εσωτερική αντίσταση ενός ρευστού στη ροή και μπορούμε να τη φανταζόμαστε ως το αντίστοιχο της τριβής κατά την κίνηση των στερεών σωμάτων. Οφείλεται στις εσωτερικές τριβές των μορίων του ρευστού λόγω δυνάμεων συνοχής. Αποτελεί μία φυσική μοριακή ιδιότητα των ρευστών (υγρών και αερίων) – αποτέλεσμα μεταφοράς ορμής και χαρακτηρίζεται ως το σύνολο των δυνάμεων που ενεργούν σε κάθε νοητή επιφάνεια του ρευστού κατά την εφαπτομένη της κίνησής του και οι οποίες οφείλονται σε διαφορές ταχύτητας των μορίων του σε δύο γειτονικές θέσεις.

Όπως ένα ρευστό σε ηρεμία ασκεί δύναμη τριβής σε κάθε αντικείμενο κινούμενο μέσα σε αυτό, έτσι και κάθε ρευστό που κνείται μέσα σε ένα στερεό αγωγό (π.χ. σωλήνα) υφίσταται δύναμη εσωτερικής τριβής που ξεκινά από τα τοιχώματα του αγωγού και τείνει να το επιβραδύνει. Ένα ρευστό με εσωτερική τριβή έχει την τάση να προσκολλάται στην επιφάνεια του στερεού με την οποία βρίσκεται σε επαφή. Υπάρχει πάντοτε ένα λεπτό οριακό στρώμα ρευστού κοντά στη στερεή επιφάνεια του αγωγού όπου το ρευστό σχεδόν ηρεμεί ως προς την επιφάνεια, ενώ όσο πλησιάζουμε στο κέντρο του αγωγού αυξάνεται η ταχύτητα των στρωμάτων του ρευστού.

Επομένως, κατά τη ροή ενός ρευστού, δύο γειτονικά στρώματα εφαπτόμενα κατά επιφάνεια dS ασκούν το ένα στο άλλο, λόγω δυνάμεων συνοχής, διατμητική δύναμη dF , η οποία τείνει να εξισώσει τις ταχύτητές τους (να επιβραδύνει την κίνηση του ρευστού) (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Εσωτερική τριβή μεταξύ δύο στρωμάτων ενός υγρού

Αυτή η επιβραδυντική δύναμη ή αλλιώς διατμητική τάση (shear stress) – τ , είναι ανάλογη της βαθμιαίας μεταβολής της ταχύτητας στον κάθετο ως προς τα δύο στρώματα άξονα (du/dy), δηλαδή τόσο μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά ταχύτητας μεταξύ των δύο στρωμάτων.

Έχουμε: $\tau = dF/dS = -\eta du/dy$ (1) Νόμος της ιξώδους ροής του Νεύτωνα

Ο συντελεστής η είναι σταθερά χαρακτηριστική για κάθε ρευστό και ονομάζεται συντελεστής ιξώδους ή απλά ιξώδες.

Λύνοντας την (1) ως προς η , έχουμε $\eta = -dF/dS / du/dy$, επομένως ο συντελεστής ιξώδους παριστά τη δύναμη η οποία αντιστοιχεί στη μονάδα επιφάνειας, όταν η διαφορά ταχύτητας των μορίων δύο επιφανειών που απέχουν μία μονάδα μήκους είναι ίση με τη μονάδα.

Μονάδα μέτρησης του ιξώδους (γλοιότητας) στο SI είναι το Pascal x second ($\text{Pa} \cdot \text{sec}$) = $\text{N} \cdot \text{sec} / \text{m}^2 = \text{kg} / \text{m} \cdot \text{sec}$

Στο CGS μονάδα μέτρησης είναι το Poise (P) = $\text{g} / \text{cm} \cdot \text{sec}$, προς τιμήν του Γάλλου φυσικού Jean Louis Marie Poiseuille (1797-1869). Συνήθως στην πράξη χρησιμοποιείται το centiPoise (cP). Το νερό έχει ιξώδες 1,0020 cP στους 20° C.

Μεταξύ των δύο μονάδων υπάρχει η ακόλουθη σχέση: 1 Poise = 0,1 $\text{Pa} \cdot \text{sec}$

και 1 centiPoise = 1mPa•sec.

Σε πολλές περιπτώσεις μας ενδιαφέρει περισσότερο αυτό που ονομάζουμε «κινηματική γλοιότητα» (kinematic viscosity), δηλαδή ο λόγος της γλοιότητας προς την πυκνότητα του υπό μελέτη υγρού.

Κινηματική γλοιότητα (ν) = Γλοιότητα / Πυκνότητα

Μονάδα της κινηματικής γλοιότητας στο SI είναι το m^2 / sec , ενώ στο CGS το Stoke (St), προς τιμήν του μαθηματικού και φυσικού sir George Gabriel Stokes (1819-1903).

1 Stoke = $1 \text{ cm}^2 / \text{sec}$, 1 centiStoke = $1 \text{ mm}^2 / \text{sec}$

Η κινηματική γλοιότητα του νερού στους 20°C είναι περίπου 1 centiStoke.

Στα πειράματά μας μετρήθηκε η κινηματική γλοιότητα του πλάσματος με βάση την εξίσωση $\nu = k \cdot t$ (όπου k σταθερά του ιξωδομέτρου σε $\text{mm}^2 / \text{sec}^2$ και t ο χρόνος που χρειάζεται μία συγκεκριμένη ποσότητα πλάσματος να διαρεύσει μέσω της ειδικής πιπέτας του ιξωδομέτρου).

Σημαντικός συντελεστής κατά τη μέτρηση της γλοιότητας ενός ρευστού –που πάντα θα πρέπει να αναφέρεται- είναι η θερμοκρασία, καθώς η μεταβολή της επηρεάζει τη γλοιότητα των διαφόρων ρευστών με διαφορετικό τρόπο. Συγκεκριμένα, η αύξηση της θερμοκρασίας αυξάνει το ιξώδες των αερίων – λόγω αύξησης του αριθμού συγκρούσεων μεταξύ των μορίων τους-, ενώ ελαττώνει αυτό των υγρών –λόγω άυξησης των μέσων αποστάσεων μεταξύ των μορίων.

ΝΕΥΤΩΝΙΑ – ΜΗ ΝΕΥΤΩΝΙΑ ΡΕΥΣΤΑ

Η γραμμική σχέση μεταξύ διατμητικής τάσης και βαθμιαίας μεταβολής ταχύτητας που περιγράφεται από το νόμο της ιξώδους ροής του Νεύτωνα ισχύει για ορισμένα μόνο ρευστά όπως τα αέρια και τα λεπτόρευστα υγρά (νευτώνια ρευστά, στα οποία η γλοιότητα είναι ανεξάρτητη της ταχύτητας ροής και επηρεάζεται μόνο από τη θερμοκρασία και την πίεση).

Υπάρχει όμως και μια μεγάλη κατηγορία ρευστών για τα οποία ο νόμος του Νεύτωνα αποτελεί απλά μία προσέγγιση και η σχέση διατμητικής τάσης – βαθμιαίας μεταβολής ταχύτητας δεν είναι γραμμική. Σε αυτά τα ρευστά, που ονομάζονται μη νευτώνια (π.χ. παχύρευστα υγρά, διαλύματα μακρομορίων), η

γλοιότητα μεταβάλλεται με την εναλλαγή της ταχύτητας ροής τους (Εικόνα 5). Το ολικό αίμα –ως διάλυμα σωματιδίων- είναι μη νευτώνιο υγρό, ενώ το πλάσμα θεωρείται νευτώνιο.

Εικόνα 5: Σχέση διατμητικής τάσης – βαθμιαίας μεταβολής ταχύτητας

ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Όπως είναι γνωστό, ο βασικός ρόλος του αίματος στον οργανισμό είναι η παροχή οξυγόνου στους ιστούς και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Οι λειτουργίες αυτές εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από δύο παράγοντες:

- 1) τη συγκέντρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιματοκρίτης)
- 2) το ρυθμό ροής του αίματος που καθορίζεται από την απόδοση της καρδιάς (καρδιακή παροχή)

Είναι ευνόητο ότι η αντίσταση στη ροή του αίματος –τόσο η οφειλόμενη στις μηχανικές ιδιότητες των αγγείων (διάμετρος, ελαστικότητα κλπ) όσο και η καθοριζόμενη από τις ρεολογικές ιδιότητες του ίδιου του αίματος- είναι κεφαλαιώδους σημασίας παράμετρος επιδρώσα στις φυσιολογικές λειτουργίες του αίματος.

Το αίμα συνιστά ένα υψηλής συγκέντρωσης (40 – 45% κατ' όγκον) διάλυμα διαφόρων κυτταρικών τύπων: ερυθρά αιμοσφαίρια (~97% του συνολικού όγκου), λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια διαλυμένα στο πλάσμα. Το πλάσμα είναι ένα υδατικό (~90% νερό) διάλυμα ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών και θεωρείται νευτώνιο υγρό με τιμή ιξώδους (γλοιότητας) 1.10 – 1.30 1mPa•sec στους 37° C, κυρίως εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών και ινωδογόνου. Αντίθετα, το ολικό αίμα, ως υγροποιημένο αιώρημα ελαστικών κυττάρων, είναι μη νευτώνιο ρευστό, δηλαδή η γλοιότητά του μεταβάλλεται με τη μεταβολή της ταχύτητας ροής του.

Η σχέση της γλοιότητας του ολικού αίματος με τη συγκέντρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιματοκρίτης) είναι εκθετική και και μικρές αλλαγές στον αιματοκρίτη συνεπάγονται δυσανάλογα μεγάλες αλλαγές στη γλοιότητα και επομένως στη ροή του αίματος στο αγγειακό δίκτυο (236).

Ως σωματιδιακό διάλυμα, το ολικό αίμα είναι ιξωδοελαστικό υγρό, επιδεικνύει δηλαδή ταυτόχρονα ιξώδη και ελαστικά χαρακτηριστικά κατά την παραμόρφωσή του. Υπενθυμίζεται ότι τα ιξώδη υλικά παραμορφώνονται γραμμικά σε σχέση με το χρόνο όταν τους ασκείται δύναμη παραμόρφωσης, ενώ τα ελαστικά παραμορφώνονται ακαριαία και έχουν την τάση να επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση αμέσως μόλις πάψει να ενεργεί η παραμορφωτική δύναμη (αποθηκεύουν δηλαδή ελαστική ενέργεια).

Το ιξώδες μέρος της ιξωδοελαστικότητας του αίματος σχετίζεται με την κατανάλωση ενέργειας στη ροή, κυρίως λόγω του γλιστρήματος και της παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων και των συσσωμάτων ερυθροκυττάρων. Το ελαστικό μέρος της ιξωδοελαστικότητας σχετίζεται με την αποθήκευση ενέργειας στη ροή λόγω του προσανατολισμού και της παραμορφωσιμότητας των ερυθροκυττάρων.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η γλοιότητα του πλάσματος –νευτώνιο υγρό με αποκλειστικά ιξώδη χαρακτηριστικά κατά την παραμόρφωσή του- είναι πολύ ευκολότερο να μοντελοποιηθεί μαθηματικά και μετρηθεί πειραματικά σε σχέση με αυτήν του ολικού αίματος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΥΠΕΡΓΛΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η αύξηση της γλοιότητας του αίματος εξαιτίας αλλαγών στα κύτταρα του αίματος ή / και στα συστατικά του πλάσματος έχει σοβαρές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις, καθώς προκαλεί μικροαγγειοπάθεια και προδιαθέτει σε αποφρακτικά επεισόδια (237). Έχει βρεθεί ότι η υπεργλοιότητα σχετίζεται με πολυμορφισμούς της ενδοθηλιακής συνθέτασης του NO(238). Πάντως, είτε υπάρχει γενετική προδιάθεση είτε όχι, η ελάττωση της γλοιότητας μπορεί να αποτελέσει το αντικείμενο μελλοντικών θεραπευτικών προσπαθειών.

Σύνδρομο υπεργλοιότητας: πρόκειται για μία νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την τριάδα:

1. αιμορραγία (συνήθως από το ΓΕΣ ή το ουροποιογεννητικό)
2. οπτικές διαταραχές (αμφιβληστροειδοπάθεια)
3. προσβολή ΚΝΣ (λήθαργος, σύγχυση κλπ)

Οφείλεται σε μεγάλη αύξηση της γλοιότητας του αίματος συνήθως λόγω αιματολογικού νοσήματος –αληθής πολυκυτταραιμία, οξείες / χρόνιες λευχαιμίες, πολλαπλό μύελωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom). Χρήζει άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης, η οποία αναλόγως της αιτίας μπορεί να είναι αφαίμαξη, λευκαφαίρεση ή πλασμαφαίρεση (239).

Ωστόσο, πιστεύεται ότι ακόμη και μία μικρή αύξηση της γλοιότητας του αίματος μπορεί να έχει σοβαρές επιβλαβείς συνέπειες στη μικροκυκλοφορία, ειδικά όταν έχει χρόνιο χαρακτήρα, καθώς ενδεχομένως συμμετέχει στη διέγερση του ενδοθηλίου προάγοντας τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Άλλωστε, μέσα από διάφορες κλινικές μελέτες, η γλοιότητα πλάσματος έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων (240, 241).

Η χρόνια υπεργλοιότητα είναι σταθερό χαρακτηριστικό ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και σοβαρά παχύσαρκων ασθενών (242, 243). Ειδικά, η ισχυρή συσχέτιση που πολλοί ερευνητές εντοπίζουν ανάμεσα στη γλοιότητα του πλάσματος και την αντίσταση στην ινσουλίνη χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς οι βλάβες στη μικροκυκλοφορία λόγω της υπεργλοιότητας μπορεί να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και των αγγειακών επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου (242).

ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Το ΣΠΩ αποτελεί μία χρόνια ενδοκρινοπάθεια με σύνθετη αιτιοπαθογένεια και ετερογενή εμφάνιση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικές ορμονικές – μεταβολικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι ασθενείς με ΣΠΩ παρουσιάζουν συχνότερα καρδιαγγειακά νοσήματα (244, 245), καθώς εμφανίζουν όλους τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία (106, 177, 191, 203).

Επιπλέον, σε νεαρές γυναίκες με ΣΠΩ, ανευρίσκεται συχνότερα υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος (αυξημένη πάχυνση του μέσου χιτώνα της καρωτίδας, αυξημένη ασβέστωση στεφανιαίων αγγείων) από ό,τι σε υγιείς γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας (214, 215).

Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο, για την πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπιση και πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στις ασθενείς με ΣΠΩ, να προσδιοριστούν πρώιμοι δείκτες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου ώστε να ταυτοποιούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα ασθενείς υψηλού κινδύνου το δυνατόν νωρίτερα.

Η γλοιότητα πλάσματος, όντας αναγνωρισμένος ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων (240, 241) μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με τους κλασικούς παράγοντες στη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με ΣΠΩ.

Σε προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας (246) εξετάστηκε η γλοιότητα πλάσματος 96 ασθενών με ΣΠΩ και 72 γυναικών αντίστοιχης ηλικίας και BMI με φυσιολογική έμμηνο ρύση και αναζητήθηκαν πιθανές συσχετίσεις με τα επίπεδα ανδρογόνων, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία. Η μελέτη αυτή –η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που αξιολόγησε τη γλοιότητα πλάσματος στο ΣΠΩ- έδειξε αυξημένη γλοιότητα σε γυναίκες με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη έναντι γυναικών με ΣΠΩ χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογικών γυναικών. Ως κύριοι παράγοντες επηρεάζοντας τη γλοιότητα πλάσματος αναδείχθηκαν η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο δείκτης μάζας σώματος, τα επίπεδα ινωδογόνου, ολικών λευκωμάτων και HDL / τριγλυκεριδίων.

Αξιοποιώντας τα χρήσιμα αυτά συμπεράσματα και λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ποικίλες θετικές και αρνητικές επιδράσεις στους καθοριστικούς παράγοντες της γλοιότητας πλάσματος που επιφέρει η θεραπεία με αντισυλληπτικά δισκία –από τις πρώτης γραμμής παρεμβάσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΠΩ-, αποφασίσαμε να μελετήσουμε την επίδραση της χορήγησης ενός

συγκεκριμένου δισκίου περιέχοντος αιθινυλ-οιστραδιόλη και οξική
κυπροτερόνη στη γλοιότητα πλάσματος ασθενών με ΣΠΩ.

ΜΕΡΟΣ 3^ο

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Η ΜΕΛΕΤΗ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της χορήγησης ενός αντισυλληπτικού δισκίου περιέχοντος 35 µg αιθινυλοιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης στη γλοιότητα πλάσματος, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το βιοχημικό και ορμονικό προφίλ νέων γυναικών με ΣΠΩ και βιοχημική υπερανδρογοναιμία.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη περιλήφθηκαν εξήντα έξι (66) ελληνίδες με ΣΠΩ. Η διάγνωση του συνδρόμου τέθηκε με βάση την παρουσία oligo – αμηνόρροιας (8 ή λιγότεροι καταμήνιοι κύκλοι στη διάρκεια του τελευταίου έτους), βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας (αυξημένη τεστοστερόνη ορού ή / και δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων – FAI > 2 τυπικές αποκλίσεις από τη μέση τιμή πληθυσμού ελέγχου) και πολυκυστικής ωοθηκικής μορφολογίας σε υπερηχογράφημα (12 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 2 – 9 mm ή / και ωοθηκικός όγκος υπερβαίνων τα 10 cm³ σε τουλάχιστον τη μία ωοθήκη), ικανοποιώντας έτσι τόσο τα κριτήρια του NIH (1990) όσο και εκείνα του Rotterdam (2003) (1, 157). Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) υπολογίστηκε με χρήση της εξίσωσης: $FAI = \text{Τεστοστερόνη (nmol/l)} \times 100 / SHBG \text{ (nmol/l)} \text{ (247)}$.

Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, το σύνδρομο Cushing, οι ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι και η υπερπρολακτιναιμία. Όλες οι ασθενείς είχαν φυσιολογική θυρεοειδική, νεφρική και ηπατική λειτουργία. Καμία δεν λάμβανε φαρμακευτική αγωγή επηρεάζουσα το μεταβολισμό λιπιδίων και υδατανθράκων και δεν έκανε υπερβολική χρήση αλκοόλ (πάνω από 28 gr / ημέρα).

Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών και ήταν συμβατή με τις αρχές της συνθήκης του Ελσίνκι, καθώς όλες οι συμμετέχουσες έδωσαν τη συγκατάθεσή τους αφού ενημερώθηκαν για τους σκοπούς αυτής.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ανθρωπομετρικοί, ορμονικοί, βιοχημικοί προσδιορισμοί και μέτρηση της γλοιότητας πλάσματος πραγματοποιήθηκαν για το σύνολο των 66 ασθενών πριν (χρόνος μηδέν) και έξι μήνες μετά την έναρξη αντισυλληπτικού δισκίου περιέχοντος 35 µg αιθινυλ-οιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης.

Οι ανθρωπομετρικοί προσδιορισμοί περιλάμβαναν μέτρηση του σωματικού βάρους, του ύψους, της μάζας λίπους, της μάζας ελεύθερης λίπους και του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και πραγματοποιήθηκαν με χρήση μεθόδου βιοηλεκτρικής αντίστασης (BC-418 Body Composition Analyser, Tanita, U.K.). Ο BMI υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση: $BMI = \text{βάρος σώματος} / \text{ύψος}^2$ και εκφράστηκε σε kg / m^2 .

Τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, ανδροστενεδιόνης, 17-υδροξυπρογεστερόνης, FSH, LH, TSH, SHBG, προλακτίνης, αιματοκρίτη (Ht), λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), ινωδογόνου, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL, LDL, ολικών λευκωμάτων και αλβουμίνης ορού μετρήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία στην πρώιμη παραγωγική φάση (1^η – 4^η ημέρα) ενός αυτόματου ή προκληθέντος με χορήγηση προγεστερόνης καταμήνιου κύκλου.

Επιπλέον, όλες οι συμμετέχουσες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) στο χρόνο μηδέν. Πριν και 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά τη λήψη από του στόματος 75 gr γλυκόζης έγινε μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης ορού.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της ωοθηκικής μορφολογίας έλαβε χώρα τη 2^η – 4^η ημέρα του κύκλου με χρήση διακολλητικού ηχοβολέα γραμμικής διατάξεως 5 MHz.

Όλες οι μετρήσεις για τους ορμονικούς προσδιορισμούς έγιναν μέσω ηλεκτροχημειοφωταύγειας (Elescys 2010, Roche Diagnostics, Laval, Quebec), με την εξαίρεση της ανδροστενεδιόνης και της 17-υδροξυπρογεστερόνης οι οποίες καθορίστηκαν μέσω RIA χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια (BioSource, B-1400, Nivelles, Belgium).

Οι τιμές των λιπιδίων, προτεϊνών και γλυκόζης προσδιορίστηκαν από αυτόματο βιοχημικό αναλυτή (Olympus, Medicon System Reagent Hellas).

Για τον προσδιορισμό της γλοιότητας πλάσματος λήφθηκε αίμα με φλεβοκέντηση μετά από ολονύκτια νηστεία. Το αίμα συλλέχθηκε σε τυποποιημένα φιαλίδια περιέχοντα K EDTA ως αντιπηκτικό και εν συνεχεία

φυγοκεντρήθηκε ώστε να διαχωριστεί το πλάσμα. Η γλοιότητα πλάσματος μετρήθηκε σε ιξωδόμετρο τύπου 53610/I SCHOTT – Instruments, Mainz στους 37° C, αξιολογήθηκε σε σχέση με αυτήν του απεσταγμένου νερού και εκφράστηκε σε mm^2/sec με βάση την εξίσωση $\nu = k \cdot t$ ($k = 0,01031$, σταθερά του ιξωδομέτρου).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) αξιολογήθηκε από τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, το λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας, καθώς και μέσω του υπολογισμού των δεικτών HOMA και QUICKI.

Ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας προκύπτει με διαίρεση της τιμής της γλυκόζης με αυτήν της ινσουλίνης σε δείγμα αίματος που έχει ληφθεί κατόπιν ολονύκτιας νηστείας (248).

Οι δείκτες HOMA και QUICKI υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\text{HOMA} = 22.5 \times 18 / \text{Ινσουλίνη νηστείας} \times \text{Γλυκόζη νηστείας} \quad (185)$$

$$\text{QUICKI} = 1 / \log (\text{Ινσουλίνη νηστείας}) + \log (\text{Γλυκόζη νηστείας}) \quad (185)$$

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Για κάθε μετρηθείσα παράμετρο έγινε έλεγχος κανονικότητας της κατανομής των τιμών της. Οι συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία έγιναν με τη χρήση t – test και Wilcoxon test για δείγμα ζευγών. Τιμές $P < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η συσχέτιση Pearson χρησιμοποιήθηκε για παραμετρικά και η Spearman's ρ για μη παραμετρικά δεδομένα (και στις δύο περιπτώσεις διπλής κατεύθυνσης – two tailed).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας περιλήφθηκαν 66 Ελληνίδες με ΣΠΩ με μέση ηλικία 20.28 ± 3.74 έτη και μέσο BMI $23.90 \pm 4.47 \text{ kg / m}^2$, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ένα αντισυλληπτικό δισκίο περιέχον 35 μg αιθινυλ-οιστραδιόλη και 2 mg οξική κυπροτερόνη για 6 μήνες.

Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 2.

Στο σύνολο των ασθενών ($n = 66$) η γλοιότητα πλάσματος στο χρόνο 0 ήταν $1.249 \pm 0.049 \text{ mm}^2/\text{sec}$. Μετά από εξάμηνη θεραπεία με το εν λόγω αντισυλληπτικό η γλοιότητα αυξήθηκε σε $1.268 \pm 0.065 \text{ mm}^2/\text{sec}$ ($p = 0.038$).

Η διαφορά στη γλοιότητα πλάσματος πριν και 6 μήνες μετά τη χορήγηση αντισυλληπτικού δισκίου περιέχοντος 35 μg αιθινυλ-οιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης (Δ γλοιότητας) ήταν $0.01864 \pm 0.071452 \text{ mm}^2/\text{sec}$. Η διαφορά συσχετιζόταν με τη Δ ινωδογόνου ($r = 0.270$, $p = 0.046$), τη Δ αιματοκρίτη ($r = 0.514$, $p = 0.09$) και τη Δ τριγλυκεριδίων ($r = 0.292$, $p = 0.021$) (Πίνακας 3).

Ανάλογα με την παρουσία ή μη αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) χωρίσαμε τις ασθενείς μας σε δύο ομάδες: αυτές με αντίσταση στην ινσουλίνη (PCOS-IR, $n = 19$) και αυτές χωρίς (PCOS-NIR, $n = 47$). Πριν την έναρξη της θεραπείας με το αντισυλληπτικό δισκίο, η γλοιότητα πλάσματος των ασθενών με αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν $1.265 \pm 0.066 \text{ mm}^2/\text{sec}$, ενώ 6 μήνες μετά αυξήθηκε σε $1.273 \pm 0.074 \text{ mm}^2/\text{sec}$ (τιμή p μη στατιστικά σημαντική). Όσο για την ομάδα ασθενών χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη, η γλοιότητα πλάσματος αυξήθηκε μετά από εξάμηνη χορήγηση του αντισυλληπτικού από 1.243 ± 0.070 σε $1.266 \pm 0.063 \text{ mm}^2/\text{sec}$ ($p = 0.037$) (Πίνακας 2).

Εν συνεχεία, οι γυναίκες με ΣΠΩ χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση το BMI τους. Στις αδύνατες ($\text{BMI} < 25 \text{ kg / m}^2$) και στις παχύσαρκες ($\text{BMI} > 25 \text{ kg / m}^2$) γυναίκες με ΣΠΩ. Στο χρόνο μηδέν η γλοιότητα πλάσματος των αδύνατων γυναικών με ΣΠΩ ήταν $1.244 \pm 0.070 \text{ mm}^2/\text{sec}$ και έξι μήνες μετά τη θεραπεία με το αντισυλληπτικό αυξήθηκε σε $1.265 \pm 0.063 \text{ mm}^2/\text{sec}$ (τιμή p μη στατιστικά σημαντική). Αντίστοιχα, στις παχύσαρκες ασθενείς η γλοιότητα πλάσματος αυξήθηκε από $1.261 \pm 0.059 \text{ mm}^2/\text{sec}$ στο χρόνο μηδέν σε $1.273 \pm 0.072 \text{ mm}^2/\text{sec}$ ένα εξάμηνο μετά (τιμή p μη στατιστικά σημαντική).

Συμπερασματικά, η αντισυλληπτική θεραπεία οδήγησε σε αύξηση της γλοιότητας πλάσματος των ασθενών με ΣΠΩ όταν μελετήθηκαν συνολικά καθώς και των ασθενών με ΣΠΩ χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη (PCOS-NIR) ($p = 0.037$), ενώ δε μετέβαλε αυτήν των γυναικών με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη (PCOS-IR) (Εικόνα 6).

Σε όλες τις ασθενείς μας η θεραπεία με αντισυλληπτικό δισκίο οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση του ινωδογόνου ($p = 0.006$), της αλβουμίνης ($p = 0.001$), της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL ($p < 0.001$), του αιματοκρίτη ($p = 0.01$), καθώς και όλων των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη δηλαδή της ινσουλίνης νηστείας ($p = 0.001$), του HOMA ($p = 0.001$), του QUICKI ($p < 0.001$) και του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας ($p < 0.001$) (Πίνακας 2). Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι όλοι οι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη επιδεινώθηκαν μετά την αντισυλληπτική θεραπεία στην ομάδα των ασθενών χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη στο χρόνο μηδέν (PCOS-NIR), ενώ δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση των ήδη αυξημένων- αυτών δεικτών στις γυναίκες που εμφάνιζαν αντίσταση στην ινσουλίνη πριν την έναρξη της θεραπείας (PCOS-IR) (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σύγκριση του συνόλου των ασθενών, αυτών που εμφανίζουν και εκείνων που δεν εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη πριν και έξι μήνες μετά τη θεραπεία με αντισυλληπτικό δισκίο σε ό,τι αφορά τη γλοιότητα πλάσματος και άλλες ορμονικές και βιοχημικές παραμέτρους.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση.

	All PCOS women 0 months vs 6 months (n= 66)	PCOS women with Insulin resistance (IR) 0 months vs 6 months (n= 19)	PCOS women without Insulin Resistance (NIR) 0 months vs 6 months (n=47)
BMI (Kg/m²)	23.90 $\pm$ 4.47 - 24.35 $\pm$ 5.13 p=ns	25.13 $\pm$ 6.15 - 26.22 $\pm$ 7.19 p=ns	23.39 $\pm$ 3.53 - 23.58 $\pm$ 3.84 p=ns
Viscosity (mm²/sec)	1.249 $\pm$ 0.049 - 1.268 $\pm$ 0.065 p=0.038	1.265 $\pm$ 0.066 - 1.273 $\pm$ 0.074 p=ns	1.243 $\pm$ 0.070 - 1.266 $\pm$ 0.063 p=0.037
Fibrinogen (mg/dl)	326.53 $\pm$ 64.39- 357.04 $\pm$ 74.75 p=0.006	343.17 $\pm$ 67.94- 386.08 $\pm$ 78.46 p=ns	320.48 $\pm$ 63.04- 346.48 $\pm$ 71.67 p=0.032
Total Protein (gr/dl)	7.61 $\pm$ 0.45 - 7.63 $\pm$ 0.52 p=ns	7.81 $\pm$ 0.29 - 7.61 $\pm$ 0.55 p=ns	7.54 $\pm$ 0.48 - 7.64 $\pm$ 0.51 p=ns
Albumin (gr/dl)	4.55 $\pm$ 0.32 - 4.36 $\pm$ 0.37 p=0.001	4.62 $\pm$ 0.16 - 4.24 $\pm$ 0.41 p=0.002	4.53 $\pm$ 0.36 - 4.40 $\pm$ 0.35 p=ns
Cholesterol (mg/dl)	180.20 $\pm$ 42.09- 204.07 $\pm$ 34.50 p<0.001	180.18 $\pm$ 34.21- 205.76 $\pm$ 33.79 p=0.002	180.21 $\pm$ 45.20- 203.40 $\pm$ 35.15 p<0.001

Triglycerides (mg/dl)	73.35±44.82 - 123.07±57.63 p<0.001	92.71±64.53 - 116.53±50.58 p=ns	65.70±32.00 - 125.65±60.56 p<0.001
LDL (mg/dl)	105.19±36.77- 105.83±32.16 p=ns	100.98±33.93- 109.62±31.76 p=ns	106.89±38.12- 104.29±32.57 p=ns
HDL (mg/dl)	58.12±11.73 - 73.14±17.19 p<0.001	56.76±11.39 - 72.82±12.22 p<0.001	58.67±11.95 - 73.26±18.97 p<0.001
Ht (%)	39.36±2.63 - 38.65±2.31 p=0.010	40.09±2.98 - 38.78±2.79 p=0.048	39.10±2.49 - 38.60±2.15 p=ns
White Blood Cell Count	7302±2045 - 7190±1720 p=ns	7588±2324 - 7125±2324 p=ns	7199±1958 - 7213±1482 p=ns
Glucose (mg/dl)	77.90±8.00 - 80.90±10.17 p=ns	81.71±8.96 - 82.14±10.79 p=ns	75.27±6.82 - 80.76±10.05 p=0.004
Insulin (mIU/ml)	9.47±7.45 - 14.91±11.49 p=0.001	20.81±13.89 - 20.45±15.65 p=ns	7.17±3.00 - 14.11±10.76 p<0.001
HOMA	84.99±64.24 - 48.86±27.74 p=0.001	28.14±10.12 - 35.42±18.94 p=ns	97.72±64.44 - 51.16±29.67 p<0.001
QUICKI	0.367±0.039 - 0.341±0.028 p<0.001	0.314±0.019 - 0.321±0.030 p=ns	0.381±0.038 - 0.339±0.030 p<0.001
Glucose/Insulin RATIO	11.87±7.64 - 7.35±3.62 p<0.001	5.20±2.09 - 5.54±2.45 p=ns	14.64±8.23 - 7.74±3.83 p<0.001
Testosterone (ng/ml)	0.90±0.30 - 0.78±0.62 p=ns	0.82±0.28 - 0.68±0.39 p=ns	0.82±0.25 - 0.82±0.70 p=ns
SHBG (nmol/l)	59.00±56.43 - 175.09±38.11 p<0.001	34.10±23.81 - 156.62±51.29 p=0.014	35.84±13.41 - 179.54±34.19 p<0.001
Androstenedione (ng/ml)	3.74±1.15 - 2.23±0.80 p<0.001	4.70±1.65 - 2.95±1.19 p=0.050	3.29±1.21 - 2.05±0.64 p=0.002
17-OH Progesterone (ng/ml)	1.40±0.87 - 1.24±0.69 p=ns	1.60±0.95 - 1.72±1.28 p=ns	1.47±0.69 - 1.09±0.53 p=ns
FAI	7.89±4.93 - 1.83±1.33 p<0.001	9.95±4.04 - 1.84±1.57 p<0.0001	10.40±7.04 - 1.84±1.40 p=0.009

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Συσχετίσεις της διαφοράς στη γλοιότητα πλάσματος πριν και 6 μήνες μετά τη χορήγηση αντισυλληπτικού δισκίου περιέχοντος 35 μ g αιθινυλοιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης (Δ γλοιότητας) με τις διαφορές σε λοιπές παραμέτρους για το σύνολο των ασθενών ($n = 66$). Το r αναφέρεται στη συσχέτιση κατά Pearson.

BMI	Fibrinogen	Ht	Triglycerides
$r=0.035$ $p=0.792$	$r=0.270$ $p=0.046$	$r=0.514$ $p=0.090$	$r=0.292$ $p=0.021$
Cholesterol	LDL	HDL	Albumin
$r=0.139$ $p=0.282$	$r=0.090$ $p=0.484$	$r=-0.105$ $p=0.413$	$r=0.197$ $p=0.122$
Total Protein	HOMA	QUICKI	Fasting Insulin
$r=0.107$ $p=0.410$	$r=-0.078$ $p=0.593$	$r=-0.100$ $p=0.495$	$r=0.110$ $p=0.450$
Glucose/ Insulin ratio	Testosterone	SHBG	Androstenedione
$r=-0.078$ $p=0.594$	$r=-0.127$ $p=0.695$	$r=-0.161$ $p=0.599$	$r=0.273$ $p=0.390$
17-OH Progesterone	FAI		
$r=0.315$ $p=0.319$	$r=0.063$ $p=0.855$		

Εικόνα 6: Η γλοιότητα πλάσματος του συνόλου των ασθενών (Total), αυτών με αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και αυτών χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη (NIR) πριν και 6 μήνες μετά τη χορήγηση αντισυλληπτικού δισκίου περιέχοντος 35 µg αιθινυλ-οιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της γλοιότητας πλάσματος σε νέες γυναίκες με ΣΠΩ και υπερανδρογοναιμία μετά από εξάμηνη θεραπεία με ένα αντισυλληπτικό δισκίο περιέχον 35 μg αιθινυλ-οιστραδιόλη και 2 mg οξική κυπροτερόνη.

Η γλοιότητα πλάσματος αποτελεί μία σημαντική αιμορεολογική μεταβλητή και επηρεάζεται κυρίως από τη συγκέντρωση στο πλάσμα διαφόρων μακρομορίων όπως το ινωδογόνο, οι λιποπρωτείνες και τα ολικά λευκώματα (249), ενώ η γλοιότητα του ολικού αίματος καθορίζεται κυρίως από τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον αιματοκρίτη. Είναι ενδεικτική της ροής του αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που απαρτίζουν τη μικροκυκλοφορία: αυξημένη γλοιότητα πλάσματος σημαίνει αυξημένη αντίσταση στην αιματική ροή στους περισσότερους ιστούς του σώματος και, επομένως, πιθανή βλάβη οργάνων – στόχων (250).

Η χρόνια υπεργλοιότητα είναι πολύ συχνά παρούσα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη (242) καθώς και σε σοβαρά παχύσαρκα άτομα (243, 251). Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ γλοιότητας πλάσματος και αντίστασης στην ινσουλίνη (252) και οι βλάβες στη μικροκυκλοφορία λόγω αυξημένης γλοιότητας μπορεί να είναι ένας από τους συνδέσμους ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τις αγγειακές επιπλοκές του μεταβολικού συνδρόμου (242). Η γλοιότητα πλάσματος έχει αναδειχτεί ως ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων (240, 253) και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην ανίχνευση των πρώιμων μικροαιμοδυναμικών διαταραχών της αθηροσκλήρωσης (251).

Σε προηγούμενη μελέτη μας, την πρώτη που αξιολόγησε τη γλοιότητα πλάσματος σε ασθενείς με ΣΠΩ, δείξαμε ότι η γλοιότητα πλάσματος νέων γυναικών με ΣΠΩ καθοριζόταν κυρίως από την αντίσταση στην ινσουλίνη, το BMI, τα επίπεδα ινωδογόνου και ολικών λευκωμάτων (246). Οι πάσχουσες από ΣΠΩ εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και μεγαλύτερο επιπολασμό αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας και αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου –τριών μεταβλητών που επηρεάζουν καθοριστικά τη γλοιότητα πλάσματος- σε σύγκριση με υγιείς νέες γυναίκες. Επομένως, ο καθορισμός της γλοιότητας πλάσματος θα μπορούσε να είναι χρήσιμος στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αυτής της ομάδας ασθενών, μαζί με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά αποτελούν την πρώτη γραμμής θεραπευτική προσέγγιση για την πλειονότητα των γυναικών με ΣΠΩ.

Μειώνοντας την έκκριση LH και ως εκ τούτου την ωοθηκική παραγωγή ανδρογόνων και αυξάνοντας την SHBG μειώνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ελεύθερων ανδρογόνων και έτσι αμβλύνουν τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (177, 254). Τα αντισυλληπτικά έχουν όμως και παρενέργειες, οι σημαντικότερες εκ των οποίων αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Αν και τα στοιχεία για τα πρώτης και δεύτερης γενιάς αντισυλληπτικά δείχνουν μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο στις παρούσες χρήστριες, η χρήση αντισυλληπτικών στο παρελθόν και τα τρίτης γενιάς σκευάσματα σχετίζονται με μείωση ή, τουλάχιστον, μη αύξηση του κινδύνου (255-257).

Είναι σαφώς τεκμηριωμένο ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας, καθώς εμφανίζουν αρκετούς παράγοντες καρδιολογικού κινδύνου. Η χρήση αντισυλληπτικών στον πληθυσμό αυτό θα μπορούσε να επιδεινώσει τις μεταβολικές επιπλοκές του συνδρόμου και έτσι η ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησής τους τελεί υπό αμφισβήτηση (258). Τα αντισυλληπτικά αυξάνουν τα τριγλυκερίδια και μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την HDL (259). Επιπλέον, θεωρείται ότι μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη κυρίως μέσω μιας διαμεσολαβούμενης από το οιστρογονικό συστατικό τους δόσοεξαρτώμενης επίδρασης στη δράση της ινσουλίνης, ενώ το προγεσταγόνο μπορεί να τροποποιεί την επίδραση αυτή μεταβάλλοντας το χρόνο ημιζωής της ινσουλίνης, καθυστερώντας το μεταβολισμό του οιστρογόνου ή επάγοντας άμεσα αντίσταση στην ινσουλίνη (προγεσταγόνα με έντονη ανδρογονική δράση) (260).

Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων γυναικών με ΣΠΩ ποικίλλουν από βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη έως ανάπτυξη εμφανούς σακχαρώδους διαβήτη. Για να εξηγήσουν αυτή την αμφιλεγόμενη επίδραση των αντισυλληπτικών, οι Nader και Διαμάντη πρότειναν ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών στο ΣΠΩ είναι επιβλαβής στις ασθενείς όπου η προκαλούμενη από αυτά επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη υπερβαίνει το όφελος της μείωσης των επιπέδων των ανδρογόνων. Έτσι, μία λεπτή ασθενής με ΣΠΩ και σημαντική υπερανδρογοναιμία χωρίς γενετικώς επιβαρυνμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι πιθανό να ωφεληθεί από τη λήψη αντισυλληπτικών σε ό,τι αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Αντιθέτως, σε μία παχύσαρκη έφηβη με ΣΠΩ και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ η χρήση αντισυλληπτικών μάλλον θα επιδεινώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη έως και του σημείου της εμφάνισης ΣΔ (258).

Λαμβάνοντας υπ'όψιν τις προκαλούμενες από τα αντισυλληπτικά μεταβολές στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το λιπιδαιμικό προφίλ –δύο παράγοντες επιδρώντες στη γλοιότητα πλάσματος και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο- στο ΣΠΩ, διερευνήσαμε την επίδραση της χορήγησης ενός ενός αντισυλληπτικού

δισκίου περιέχοντος 35 µg αιθινυλ-οιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης στη γλοιότητα πλάσματος, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το βιοχημικό και ορμονικό προφίλ νέων γυναικών με ΣΠΩ και υπερανδρογοναιμία. Εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες αξιολόγησης της επίδρασης των αντισυλληπτικών στη γλοιότητα πλάσματος ασθενών με ΣΠΩ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι μετά από έξι μήνες θεραπείας η γλοιότητα αυξήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Πέραν της αντίστασης στην ινσουλίνη, οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γλοιότητα όπως το ινωδογόνο, ο αιματοκρίτης, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η HDL παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση, ενώ η LDL, τα ολικά λευκώματα και τα λευκά αιμοσφαίρια δε μεταβλήθηκαν και η αλβουμίνη μειώθηκε μετά τη θεραπεία. Τέλος, όπως ήταν αναμενόμενο, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην υπερανδρογοναιμία, καθώς η τεστοστερόνη, η ελεύθερη τεστοστερόνη, η DHEAS, η ανδροστενεδιόνη και ο FAI μειώθηκαν και η SHBG αυξήθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων. Αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνουν μόνο τις σαφώς καθορισμένες επιδράσεις των αντισυλληπτικών στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων, αλλά επιπλέον υπονοούν την ύπαρξη μιας αρνητικής επίδρασης στη γλοιότητα πλάσματος, διαμεσολαβούμενης κυρίως μέσω αύξησης του ινωδογόνου, του αιματοκρίτη και των τριγλυκεριδίων.

Προς το παρόν, λίγες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στη γλοιότητα πλάσματος. Οι περισσότερες εξ' αυτών είναι παλιές, αφορούν σε υγιείς γυναίκες λαμβάνουσες παλαιότερης γενιάς αντισυλληπτικά και έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (259-262). Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη των Döring et al περιλάμβανε υγιείς γυναίκες που έπαιρναν διαφορετικά αντισυλληπτικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι γυναίκες που λάμβαναν αντισυλληπτικό με δεσογεστρέλη και γεστοδένη είχαν υψηλότερη γλοιότητα πλάσματος σε σύγκριση τόσο με την ομάδα ελέγχου όσο και με εκείνες που ήταν σε θεραπεία με άλλα αντισυλληπτικά (263). Βέβαια πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης η οποία περιλάμβανε έναν ετερογενή πληθυσμό γυναικών υπό θεραπεία με διαφορετικά αντισυλληπτικά δισκία για διαφορετικές χρονικές περιόδους. Εμείς μελετήσαμε νεαρές γυναίκες με κλασικό ΣΠΩ που έλαβαν εξάμηνη θεραπεία με ένα αντι-ανδρογενετικό αντισυλληπτικό περιέχον οξική κυπροτερόνη (ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στο ΣΠΩ).

Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ γλοιότητας πλάσματος και αντίστασης στην ινσουλίνη, διαιρέσαμε τις ασθενείς μας σε δύο ομάδες, αυτές με αντίσταση στην ινσουλίνη (PCOS-IR) και αυτές χωρίς (PCOS-NIR). Στην υποομάδα PCOS-NIR, οι μεταβολές στη γλοιότητα, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το ινωδογόνο και το λιπιδαιμικό προφίλ μετά από έξι μήνες αντισυλληπτικής θεραπείας δε διέφεραν από τις προηγούμενως αναφερθείσες για το σύνολο των ασθενών. Στην υποομάδα PCOS-IR, η γλοιότητα

πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερη στο χρόνο μηδέν σε σχέση με την PCOS-NIR, σε συμφωνία με το συμπέρασμα της προηγούμενης μελέτης μας ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει τη γλοιότητα (246). Έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι η γλοιότητα πλάσματος δεν επιδεινώθηκε μετά από έξι μήνες θεραπείας στην ομάδα PCOS-IR. Τα επίπεδα ινωδογόνου ανέβηκαν και η γλοιότητα αυξήθηκε ελαφρά, χωρίς όμως η μεταβολή να φτάνει τη στατιστική σημαντικότητα. Μία πιθανή εξήγηση αυτών των μάλλον μη αναμενόμενων αποτελεσμάτων θα μπορούσε να είναι ο σχετικά μικρός αριθμός ατόμων της ομάδας PCOS-IR, καθώς και η απουσία ασθενών με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη μεταξύ αυτών.

Περαιτέρω μελέτες, που θα εξετάζουν την επίδραση διαφορετικών αντισυλληπτικών με μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης, είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί εάν τα αντισυλληπτικά προκαλούν σημαντική επιδείνωση στη γλοιότητα πλάσματος και κατά πόσον αυτή διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Η επίδραση της μετορμίνης και του συνδυασμού μετορμίνης – αντισυλληπτικών (θεραπευτικών επιλογών συχνά χρησιμοποιούμενων σε ασθενείς με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη) στη γλοιότητα πλάσματος γυναικών με ΣΠΩ είναι ένας επιπλέον τομέας άξιος διερεύνησης.

Οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΠΩ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και η θεραπεία με αντισυλληπτικά μπορεί να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως η γλοιότητα πλάσματος και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνεπώς, η θεραπεία με αντισυλληπτικά πρέπει να εξατομικεύεται. Η αξιολόγηση του βαθμού ευαισθησίας / αντίστασης στην ινσουλίνη κάθε ασθενούς που καθορίζεται από την αλληλεπίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ, γενετικών παραγόντων, του BMI, της εφηβείας και της υπερανδρογοναιμίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας πριν την έναρξη της χορήγησης αντισυλληπτικών. Ο πρωταγωνιστικός ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη δε θα πρέπει να οδηγεί σε υποτίμηση άλλων παραγόντων κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως του ινωδογόνου και των λιπιδίων.

Τα επίπεδα ινωδογόνου και οι χρόνοι πήξεως –χρόνος προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης- μετρήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και βρέθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλες τις ασθενείς μας. Τα επίπεδα ινωδογόνου πρέπει πάντα να ελέγχονται στις γυναίκες με ΣΠΩ πριν τη θεραπεία με αντισυλληπτικά. Σε νέες γυναίκες, τόσο η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου όσο και η εκτιμώμενη θνησιμότητα από πνευμονική εμβολή είναι αρκετά χαμηλές και ο αριθμός γυναικών που θα έπρεπε να ελεγχθεί για να αποφευχθεί ένας θάνατος θα ήταν τεράστιος και το κόστος υπερβολικό. Έτσι, σε γενικές γραμμές έλεγχος ρουτίνας για θρομβοφιλία δε συνιστάται, εκτός από εκείνες τις ασθενείς με ΣΠΩ που έχουν οικογενειακό

ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επιπλέον, σε ασθενείς που κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντισυλληπτικά παρουσιάζουν σημαντική αύξηση του ινωδογόνου, αυτά πρέπει να διακόπτονται και να αναζητάται εναλλακτική αγωγή.

Τέλος, όλες οι γυναίκες με ΣΠΩ –ακόμη και οι νεότερες- θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για παράγοντες καρδιολογικού κινδύνου πριν και μετά την έναρξη αντισυλληπτικής θεραπείας και επί ενδείξεων να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με ένα από του στόματος αντισυλληπτικό περιέχον 35 μ g αιθινυλ-οιστραδιόλης και 2 mg οξικής κυπροτερόνης οδήγησε σε αύξηση της γλοιότητας πλάσματος νέων γυναικών με ΣΠΩ και υπερανδρογοναιμία. Η αυξημένη γλοιότητα πλάσματος αποτελεί πρώιμο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Επομένως, κατά την αντιμετώπιση νέων γυναικών με ΣΠΩ οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να εξατομικεύουν τη θεραπεία με αντισυλληπτικά, καθώς δεν είναι ακόμη σαφές εάν τα ευεργετικά τους αποτελέσματα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου –μείωση ανδρογόνων, αύξηση SHBG- υπερβαίνουν τις πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις τους σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Περαιτέρω μελέτες που θα συγκρίνουν την επίδραση διαφορετικών αντισυλληπτικών με ή χωρίς την προσθήκη μεθορμίνης στη γλοιότητα πλάσματος ασθενών με ΣΠΩ και υγιών γυναικών είναι απαραίτητες, ώστε να αξιολογηθεί με σαφήνεια η καθαρή επίδρασή τους στους παράγοντες καρδιολογικού κινδύνου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- τον κύριο Κωνσταντίνο Τσιτσιλιάνη, καθηγητή του τμήματος Χημικών Μηχανικών του Πανεπιστημίου Πατρών και την κυρία Ουρανία Κούλη για την παροχή τεχνογνωσίας, υλικών και χώρου για τους προσδιορισμούς της γλοιότητας πλάσματος.

- τους καθηγητές κυρίους Γεωργόπουλο, Μάρκου και Αλεξανδρίδη για την ουσιαστική βοήθειά τους στην ερευνητική μου προσπάθεια (τόσο σε ό,τι αφορά την παρούσα διατριβή όσο και γενικότερα).

- τους συναδέλφους Αρμένη Αναστασία, Καρέλα Αναστασία, Σαλταμαύρο Αλέξανδρο και Βερβίτα Βασιλική για την ουσιαστική συνδρομή τους στην πραγματοποίηση των μετρήσεων, την καταχώρηση και τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Ιδιαίτερα δε ευχαριστώ την Κα Βερβίτα, της οποίας η διδακτορική διατριβή με τίτλο «Η μελέτη της γλοιότητας του πλάσματος σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και η συσχέτισή της με τις ορμονικές και μεταβολικές παραμέτρους» αποτέλεσε θεμέλιο λίθο της ερευνητικής μου εργασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on the diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;81(1):19-25
2. Stein F, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191
3. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116
4. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082
5. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-4011
6. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar – Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438
7. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749

8. Nestler JE. Obesity, insulin sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(suppl 2):S71-S73
9. McAllister J, Kerin J, Trant J, et al. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 α -hydroxylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture. *Endocrinology* 1989;125(4):1959-1966
10. DiBlasio A, Voutilainen R, Jaffe R, Miller W. Hormonal regulation of messenger ribonucleic acids for P450_{scc} (cholesterol side-chain cleavage enzyme) and P450_{c17} (17 α -hydroxylase/17,20 lyase) in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(1):170-175
11. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450_{c17} increases 17,20-lyase activity: Implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(23):10619-23
12. Hillier S, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997;11(2):249-260
13. Polan ML, Seu D, Tarlatzis B. Human chorionic gonadotropin stimulation of estradiol production and androgen antagonism of gonadotropin-stimulated responses in cultured human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(4):628-633
14. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrin Rev* 1995;16(3):322-353
15. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome. The insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril* 1992;58(4):655-666

16. Hillier S, Yong E, Illingworth P, et al. Effect of recombinant activin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(6):1206-1211
17. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates. Facts and hypotheses. *Endocrin Rev* 1996;17(2):121-155
18. Adashi E, Resnick C, D'Ercole A, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985;6(3):400-420
19. Mason H, Franks S. Local control of ovarian steroidogenesis. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997;11(2):261-279
20. Miro F, Hillier S. Relative effects of activin and inhibin on steroid hormone synthesis in primate granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(6):1556-1561
21. Rosenfield RL, Qin K. Normal adrenarche. *In* Rose BD (ed): UpToDate. Wellesley, MA, UpToDate, 1998
22. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW, et al. Adrenarche: Changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(6):1129-1136
23. Kennerson A, McDonald D, Adams J. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase localization in human adrenal glands: A light and electron microscopic study. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(4):786-790
24. Dickerman Z, Grant D, Faiman C, et al. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(6):1031-1036

25. Cumming D, Rebar R, Hopper B, et al. Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(5):1069-1071
26. De Peretti E, Forest M. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: Evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47(3):572-577
27. Rittmaster R, Givner M. Effect of daily and alternate day low dose prednisone on serum cortisol and adrenal androgens in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):400-403
28. Smith R, Mesiano S, Chan EC, et al. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2916-2920
29. Erden H, Zwain I, Asakura H, et al. Corticotropin-releasing factor inhibits luteinizing hormone-stimulated P450c17 gene expression and androgen production by isolated thecal cells of human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):448-452
30. Miller W, Auchus R, Geller D. The regulation of 17,20 lyase activity. *Steroids* 1997;62(1):133-142
31. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Semin Reprod Endocrinol* 1984;2:244
32. Hoffman D, Klove K, Lobo R. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1980;42:853-861

33. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, et al. Plasma precursors of estrogen: II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:476-479
34. Peltoketo H, Luu-The V, Simard J, et al. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family: nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes. *J Mol Endocrinol* 1999;23:1-11
35. Sarma HN, Manikkam M, Herkimer C, Dell'Orco J, Welch KB, Foster DL, Padmanabhan V. Fetal programming: excess prenatal testosterone reduces postnatal luteinizing hormone, but not follicle-stimulating hormone responsiveness, to estradiol negative feedback in the female. *Endocrinology* 2005;146(10):4281-4291
36. Unsworth WP, Taylor JA, Robinson JE. Prenatal programming of reproductive neuroendocrine function: the effect of prenatal androgens on the development of estrogen positive feedback and ovarian cycles in the ewe. *Biol Reprod* 2005;72: 619-627
37. Pielecka J, Moenter SM. Effect of steroid milieu on gonadotropin-releasing hormone-1 neuron firing pattern and luteinizing hormone levels in male mice. *Biol Reprod* 2006;74: 931-937
38. de Koning J, Lambalk CB, Helmerhorst FM, Helder MN. Is GnRH self-priming an obligatory feature of the reproductive cycle? *Hum Reprod* 2001;16:209-214
39. Berga SL, Mortola JF, Girton L, et al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:301-308

40. Barnes RB, Lobo RA. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:779-782
41. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:93-107
42. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, et al. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1053-1061
43. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2343-2349
44. Dorn C, Mouillet JF, Yan X, et al. Insulin enhances the transcription of luteinizing hormone-beta gene. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:132-137
45. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-1449
46. Messinis IE, Lolis D, Zikopoulos K, Tsahalina E, Seferiadis K, Templeton AA. Modulation of the action of gonadotrophin surge-attenuating factor by gonadotrophin-releasing hormone. *Hum Reprod* 1994;9(8):1437-1441
47. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Katsikis I, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E. Serum luteinizing hormone levels are markedly increased and

- significantly correlated with Delta 4-androstendione levels in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;84:538-540
48. Fowler PA, Sorsa-Leslie T, Harris W, Mason HD. Ovarian gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF): where are we after 20 years of research? *Reproduction* 2003;126:689-699
49. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2256
50. Lanzone A, Ciampelli M, Petraglia F, et al. Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:1195-1199
51. Azziz R, Black V, Hines GA, et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2317-2323
52. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812
53. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, et al. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and / or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:840-848
54. Meikle AW, Worley RJ, West CD. Adrenal corticoid hyperresponsiveness in hirsute women. *Fertil Steril* 1984;41:575-579

55. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, et al. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: Evidence of dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994;330(7):460-465
56. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2057-2062
57. Jakubowicz D, Nestler J. 17 α -Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):556-560
58. Kim M, Rosenfield R, Hosseinian A, et al. Ovarian hyperandrogenism with normal and abnormal histologic findings of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(4):445-452
59. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(5):897-903
60. Barnes RB, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110(5):386-399
61. Conley A, Bird I. The role of cytochrome P450 17 α -hydroxylase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the integration of gonadal and adrenal steroidogenesis via the Δ 5 and Δ 4 pathways of steroidogenesis in mammals. *Biol Reprod* 1997;56(4):789-799
62. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327(3):157-162

63. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1158-1165
64. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999;13:946-957
65. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-5933
66. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2304-2311
67. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Quinn PG, McAllister JM. Increased cytochrome P450 17alpha-hydroxylase promoter function in theca cells isolated from patients with polycystic ovary syndrome involves nuclear factor-1. *Mol Endocrinol* 2004;18:588-605
68. Wood JR, Ho CK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM, Strauss JF 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol* 2004;63:51-60
69. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF III and Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-256

70. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4174-4180
71. Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway G, McCarthy, M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997;3:397-402
72. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8573-8578
73. SanMillan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (tttta)_n polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:797-802
74. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Hendricks KL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Retinoids and retinol differentially regulate steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4858-4865
75. Oksjoki S, Soderstrom M, Inki P, Vuorio E, Anttila L. Molecular profiling of polycystic ovaries for markers of cell invasion and matrix turnover. *Fertil Steril* 2005;83:937-944
76. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17, 20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17. *J Biol Chem* 2005;280:13265-13271

77. Pandey AV, Mellon SH, Miller WL. Protein Phosphatase 2A and phosphoprotein SET regulate androgen production by P450c17. *J Biol Chem* 2003;278:2837-2844
78. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF 3rd. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003;278:26380-26390
79. Akhtar MK, Kelly SL, Kaderbhai MA. Cytochrome b(5) modulation of 17 α hydroxylase and 17-20 lyase (CYP17) activities in steroidogenesis. *J Endocrinol* 2005;187:267-274
80. Udoff LC and Adashi EY. Intraovarian regulation of ovarian androgen secretion in PCOS. In Azziz R, Nestler JE and Dewailly D (eds) *Androgen Excess Disorders in Women* Lippincott+Raven, Philadelphia, USA 1997, pp 295-301
81. Lewis KA, Gray PC, Blount AL, MacConell LA, Wiater E, Bilezikjian LM, Vale W. Betaglycan binds inhibin and can mediate functional antagonism of activin signaling. *Nature* 2000; 404:411-414
82. McConell LA, Leal MA, Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. *Endocrinol* 2002;143:1066-1075
83. Pigny P, Desailly R, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A, Dewailly D. Serum α -inhibin levels in PCOS: relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1939-1943
84. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with

- PCOS: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;73:972-977
85. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002;77:141-146
86. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone (AMH) in polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957-5962
87. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW, Visser JA. Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:53-67
88. Laurich VM, Trbovich AM, O'Neill FH, Houk CP, Sluss PM, Payne AH, Donahoe PK, Teixeira J. Mullerian inhibiting substance blocks the protein kinase A-induced expression of cytochrome P450 17 α -hydroxylase/C (17-20) lyase mRNA in a mouse Leydig cell line independent of cAMP responsive element binding protein phosphorylation. *Endocrinology* 2002;143:3351-3360
89. Grossman MP, Nakajima ST, Fallat MF, et al. Mullerian – inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil Steril* 2008;89:1364-1370
90. Solovyeva EV, Hayashi M, Margi K, Barkats C, Klein C, Amsterdam A, Hsueh AJ, Tsafiri A. Growth differentiation factor-9 stimulates rat theca-interstitial cell androgen biosynthesis. *Biol Reprod* 2002;63:1214-1218

91. Yamamoto N, Christenson LK, McAllister JM, Strauss JF III. Growth differentiation factor-9 inhibits 3'5'-adenosine monophosphate-stimulated steroidogenesis in human granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2849-2856
92. Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, Suh CS, Matsui M, Chang RJ, Shimasaki S, Erickson GF. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1337-1344
93. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries due to intraovarian hyperandrogenism may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004;10:107-117
94. Dumesic DA, Abbott DH. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Semin Reprod Med* 2008;26:53-61
95. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994;9:188-191
96. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Brit J Obstet Gynaecol* 1993;100:1082-1089
97. Van Der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:755-771
98. Willis DS, Watson H, Mason HD, et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3984-3991

99. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction* 2004;10:77-83
100. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891-4899
101. Dumesic DA, Schramm RD, Peterson E, et al. Impaired developmental competence of oocytes in adult prenatally androgenized female rhesus monkeys undergoing gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1111-1119
102. Tao Z, Yan L. Luteinizing hormone and insulin inducing earlier and excess expression of luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acids in granulosa cells of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;84(Suppl.):S426-S427
103. Salih MS, Jamaluddin M, Salaria AS, et al. Regulation of catechol O-methyltransferase expression in granulosa cells: a potential role for follicular arrest in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:1414-1421
104. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra- ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011;17:17-33
105. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). *Bull AcadNatl Med* 1921;86:51-64
106. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454-1460

107. Mahabeer S, Jialal I, Norman RJ, Naidoo C, Reddi K, Joubert SM. Insulin and C-peptide secretion in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989;21:502–506
108. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520–527
109. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity, and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942–947
110. Kasuga M, Hedo JA, Yamada KM, Kahn CR. The structure of the insulin receptor and its subunits: evidence for multiple non-reduced forms and a 210 kD possible proreceptor. *J Biol Chem* 1982;257:10392–10399
111. Cobb MH, Sang BC, Gonzalez R, Goldsmith E, Ellis L. Autophosphorylation activates the soluble cytoplasmic domain of the insulin receptor in an intermolecular reaction. *J Biol Chem* 1989;264:18701–18706
112. Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev* 1995;16:117–142
113. Rose DW, Saltiel AR, Majumdar M, Decker SJ. Insulin receptor substrate 1 is required for insulin-mediated mitogenic signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:797–801
114. Waters SB, Yamauchi K, Pessin JE. Functional expression of insulin receptor substrate-1 is required for insulin-stimulated mitogenic signaling. *J Biol Chem* 1993;268:22231–22234

- 115.Okada T, Kawano Y, Sakakibara T, Hazeki O, Ui M. Essential role of phosphatidylinositol 3-kinase in insulin-induced glucose transport and antilipolysis in rat adipocytes. J Biol Chem 1994;269:3568–3573
- 116.Nestler JE, Romero G, Huang LC, et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis. Endocrinology 1991;129(6):2951-2956
- 117.Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1066–1069
- 118.Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrheic subjects with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1994;43:1536–1542
- 119.Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:577–583
- 120.Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. Am J Physiol 1993;264:E197–E202
- 121.Dunaif A, Xia J, Book C, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1995;96:801–810
- 122.Bollage GE, Roth RA, Beaudoin J, Mochly-Rosen D, Koshland Jr DE. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor *in vitro* and reduces its protein-tyrosine kinase activity. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:5822–5824

123. Chin JE, Liu F, Roth RA. Activation of protein kinase C α inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 1994;8:51–58
124. Dunaif A, Diamanti E. Defective insulin receptor signaling *in vivo* in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Program of the 57th Annual Scientific Meeting of the American Diabetes Association, Boston, MA, 1997 (Abstract 91)
125. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:302–309
126. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854–2864
127. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995;16:143–163
128. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617–623
129. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:881–886

- 130.Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and / or insulin resistance? J Clin Endocrinol Metab 1993;76:273–274
- 131.Nestler JE, Barlasini CO, Matt DW. Suppression of serum insulin by diazoxide reduced serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:1027
- 132.Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Nesic JS. Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinizing hormone, ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. Lancet 1990;336:900–903
- 133.Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism 1994;43:647–654
- 134.Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone: a novel therapy for the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3299–3306
- 135.Fox JH, Licholai T, Green G, Dunaif A. Differential effects of oral glucose-mediated vs. intravenous hyperinsulinemia on circulating androgen levels in women. Fertil Steril 1993;60:994–1000
- 136.Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1243–1246
- 137.Holmang A, Larsson BM, Brzezinska Z, Bjorntorp P. Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. Am J Physiol 1992;262:E851–E855

138. Rincon J, Holmang A, Wahlstrom EO, Lonnroth P, Bjorntorp P, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 1996;45:615–621
139. Polderman KH, Gooren JG, Asscherman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:265–271
140. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertil Steril* 1993;60:634–641
141. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo M, Muggeo M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:952–960
142. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699–704
143. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MMI, Platanissiotis D, Kaklas N, Spina J, Georgiadou E, Hoffmann RG, Kissebah AH, Raptis S. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995;44:525–531
144. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence – a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 2004;19(5):1039-1042

145. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, et al. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1662-1669
146. Hines M, Golombok S, Rust J, Johnston KJ, Golding J. Testosterone during pregnancy and gender role behavior of preschool children: a longitudinal population study. *Child Dev* 2002;73:1678–1687
147. Abbott DH, Barnett DK, Levine JE, Padmanabhan V, Dumesic DA, Jacoris S, Tarantal AF. Endocrine antecedents of polycystic ovary syndrome in fetal and infant prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Biol Reprod* 2008;73:154–163
148. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lura HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgen in pregnant women with polycystic ovary syndrome: possible implications in prenatal androgenisation. *Hum Reprod* 2002;17:2573–2579
149. Gitau R, Adams D, Fisk NM, Glover V. Fetal plasma testosterone correlates positively with cortisol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F166–F169
150. Barbieri RL, Saltzman DH, Torday JS, et al. Elevated concentrations of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin and testosterone in the amniotic fluid of gestations of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1039–1043
151. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-14960
152. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:371-387

153. Wilroy RS Jr, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. Birth Defects: Original Article Series 1975;11:81-85
154. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. Endocrinol Metab Clin N Am. 1988; 17: 771-783
155. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. Endocrine 2006;30:19-26
156. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:103-111
157. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unraveling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67(5):735-742
158. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. POSITION STATEMENT: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(11):4237-4245
159. Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(5):2545-2549
160. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril 2005;83:1717–1723

161. Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462
162. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447
163. Deplewski D, Rosenfield LR. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392
164. Πανίδης Δ, Ρούσσοις Δ. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Κλινικά χαρακτηριστικά, ενδοκρινολογικά ευρήματα και διαγνωστική προσέγγιση. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* 1992,4(3):218-229
165. Berson DS, Chalker DK, Harper JC, et al. Current concepts in the treatment of acne: report from a clinical roundtable. *Cutis* 2003;72(1 Suppl):5-13
166. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(2):199-204
167. Azziz R, Marin C, Hoq L, et al. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4650-4658
168. Jones GL, Benes K, Clark TL, et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* 2004;19(2):371-377
169. Slayden SM, Moran C, Sams WM, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-892

- 170.Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):737-754
- 171.Ανδρουλάκης Ι, Διαμάντη-Κανδαράκη Ε. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Διαγνωστικά κριτήρια, κλινική έκφραση, απώτερες επιπτώσεις, θεραπευτικοί χειρισμοί. ΓΟΝΑΔΕΣ, Έκδοση Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας 2010
- 172.Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Europ J Endocrinol* 2003;149:439–442
- 173.Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87–120
- 174.Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990;336:1141-1144
- 175.Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-683
- 176.Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507
- 177.Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236
- 178.Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:45-51
- 179.Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473-479

180. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1991;90:229–235
181. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-2031
182. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146
183. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169
184. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:2421-2426
185. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82(3):661-665
186. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17(2):152-154
187. Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulas K, Adonakis G, Decavalas G, Kourounis G, Markou KB, Kyriazopoulou V. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril* 2009;92(1):250-255

188. Iatrakis G, Tsionis C, Adonakis G, Stoikidou M, Anthouli-Anagnostopoulou F, Parava M, Vouxinou A, Georgopoulos NA, Kourounis G. Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance and thickness of the endometrium. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006;127(2):218-221
189. Goodarzi M, Korenman S. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:255-258
190. Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Nassis GP, Karkanaki A, Georgopoulos N, Panidis D. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(4):692-699
191. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-613
192. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:447-453
193. Ek I, Arner P, Rydén M, Holm C, Thörne A, Hoffstedt J, Wahrenberg H. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51(2):484-492
194. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2114-2118

195. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:508-513
196. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789
197. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia / insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;35:1555–1559
198. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4666-4673
199. Hacıhanefioglu B, Seyisoglu H, Karsidag K, et al. Influence of insulin resistance on total rennin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:261-265
200. Diamanti-Kandarakis E, Economou FN, Livadas S, et al. Hyperreninemia characterizing women with polycystic ovary syndrome improves after metformin therapy. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:24-31
201. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
202. Grundy S, Brewer B, Cleeman J, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute / American Heart

- Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438
- 203.Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53
- 204.Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):347-363
- 205.Carmina E, Napoli N, Longo RA, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006;154:141-145
- 206.Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome...and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(2):227-237
- 207.Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod* 2006;21:1426-1431
- 208.Ibanez L, Jaramillo AM, Ferrer A, et al. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod* 2005;20:2457-2462

209. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):634-641
210. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, et al. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3871-3875
211. Diamanti-Kandarakis E, Palioniko G, Alexandraki K, et al. The prevalence of 4G5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in polycystic ovarian syndrome and its association with plasma PAI-1 levels. *Eur J Endocrinol* 2004;150:793-798
212. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation* 1994;89:321-330
213. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592-5596
214. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Bourdeaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-5461
215. Talbott EO, Guzick DS, Sutton – Tyrell K, McHugh – Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle – aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-2421

216. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without CPAP treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156(2):115-122
217. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):717-730
218. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995;85:504-508
219. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;82:421-429
220. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandaraki E, et al. Metformin: An old medication of new fashion in PCOS. *Eur J Endocrinol* 2010;162(2):193-212
221. Sarabia V, Lam L, Burdett E, et al. Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin. *J Clin Invest* 1992;90:1386-1395
222. Stith BJ, Woronoff K, Wiernsperger N. Stimulation of the intracellular portion of the human insulin receptor by the antidiabetic drug metformin. *Biochem Pharmacol* 1998;55:533-536
223. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:146-152

224. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001;76:517-524
225. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M, et al. Insulin, leptin, IGF-1 and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-515
226. Ibanez L, Valls C, Potau N, et al. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526-3530
227. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, et al. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2453-2461
228. Costello MF, Shrestha B, Eden J, et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007;22:1200-1209
229. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1210-1218
230. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:163-167
231. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, et al. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4938-4945

232. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:225-276
233. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880
234. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-309
235. Hamilton-Fairley D, Franks S. Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990;4:609-625
236. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, et al. Blood viscosity and elevated carotid intima – media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998;97:1467-1473
237. Mannini L, Paniccia R, Cecchi E, Alessandrello Liotta A, Leprini E, Berloco P, Pagnini P, Abbate R, Franco Gensini G, Prisco D. Reduced erythrocyte deformability and hypercoagulability in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33(1):47-55
238. Fatini C, Mannini L, Sticchi E, Rogai V, Guiducci S, Conforti ML, Cinelli M, Pignone AM, Bolli P, Abbate R, Cerinic MM. Hemorheologic profile in systemic sclerosis: role of NOS3 -786T > C and 894G >T polymorphisms in modulating both the hemorheologic parameters and the susceptibility to the disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2263-2270
239. Balestri M, Ferrari F, Magistroni R, Mariano M, et al. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43(2):171-175

- 240.Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA – Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):768-772
- 241.Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83(3):836-844
- 242.Caimi G, Sinagra D, Scarpitta AM, Lo Presti R. Plasma viscosity and insulin resistance in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2001;25:1856-1857
- 243.Sola E, Vaya A, Simo M, Hernandez – Mijares A, Morillas C, Espana F et al. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37(4):309-318
- 244.Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long – term follow – up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600
- 245.Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett – Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose – effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* 2007;14:284-292
- 246.Vervita V, Saltamavros AD, Adonakis G, Tsapanos V, Decavalas G, Georgopoulos NA. Obesity and insulin resistance increase plasma viscosity in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(10):640-646
- 247.Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672

248. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698
249. Lowe GD. Blood rheology in general medicine and surgery. *Baillieres Clin Haematol* 1987;1:827-862
250. Mchedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19:315-325
251. Ercan M, Konukoglu D, Erdem Yesim T. Association of plasma viscosity with cardiovascular risk factors in obesity: an old marker, a new insight. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35(4):441-446
252. Pérez-Martin A, Dumortier M, Pierrisnard E, Raynaud E, Mercier J, Brun JF. Multivariate analysis of relationships between insulin sensitivity and blood rheology: Is plasma viscosity a marker of insulin resistance? *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25:91-103
253. Koenig W, Sund M, Löwel H, Döring A, Ernst E. Association between plasma viscosity and all – cause mortality: results from the MONICA – Augsburg cohort study, 1984 - 92. *Br J Haematol* 2000;109(2):453-458
254. Balen A. Polycystic ovary syndrome cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7:522-525
255. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1988;319:1313-1317
256. Dunn N, Thorogood M, Faragher B et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case – control study. *Br Med J* 1999;318:1579-1583

257. Tanis BC, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, Van Der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-1793
258. Nader S, Diamanti – Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007;22(2):317-322
259. Van Rooijen M, Schoultz BV, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:44-48
260. Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl* 1996;738:1-60
261. Solerte SB, Fioravanti M, Spinillo A, Ferrari E, Guaschino S. Influence of triphasic oral contraceptives on blood rheology and haemostatic and metabolic patterns in young women. Results of a three-year study. *J Reprod Med* 1992;37(8):725-732
262. Derham RJ, Buchan PC. Haemorheological consequences of oestrogen and progestogen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32(2):109-114
263. Döring A, Fröhlich M, Löwel H, Koenig W. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2004;172(2):281-286

Title:

Increased plasma viscosity in young women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) using an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate.

Article Type: Clinical Research

Corresponding Author: Dr Neoklis A Georgopoulos, MD

Corresponding Author's Institution: Patras Medical School

Order of authors: George Markantes^{a,b}, Alexandros D. Saltamavros^a MD, Vasiliki Vervita^{a,b} MD, Anastasia K. Armeni^{a,b}, Anastasia Karela^{a,b}, George Adonakis^{a,b} MD, PhD, George Decavalas^b MD, PhD and Neoklis A. Georgopoulos^{a,b} MD, PhD.

^a Division of Reproductive Endocrinology, ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of Patras Medical School

§ To whom correspondence should be addressed:

Neoklis A. Georgopoulos, Department of Obstetrics and Gynaecology, Division of Reproductive Endocrinology, University of Patras Medical School, University Hospital, 26500 Patras, Greece

e-mail: neoklisg@hol.gr

Key words: polycystic ovary syndrome, PCOS, hyperandrogenemia, insulin resistance, plasma viscosity, oral contraceptives, OC, ethinyl estradiol, cyproterone acetate.

Capsule

Young PCOS women presented an increased plasma viscosity after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate.

Abstract

Objectives: To investigate the influence of 6 months of treatment with an oral contraceptive (OC) containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate on plasma viscosity in young women with PCOS.

Design: PCOS patients were assessed for plasma viscosity before and after 6 months of treatment with an OC containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate. Plasma viscosity was determined by a viscometer Type 53610/I SCHOTT-Instruments, Mainz at 37° C.

Settings: Subjects were recruited from the Department of Obstetrics and Gynaecology, Division of Reproductive Endocrinology at the University Hospital of Patras, Greece.

Patients: The study included 66 young PCOS women.

Main Outcome measures: Plasma viscosity.

Results: In PCOS women as a whole, plasma viscosity at baseline was $1.249 \pm 0.049 \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=66). After 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate, plasma viscosity increased to $1.268 \pm 0.065 \text{ mm}^2/\text{s}$ (p=0.038).

The difference between plasma viscosity before and after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate (Δ viscosity) was $0,01864 \pm ,071452 \text{ mm}^2/\text{s}$. Δ viscosity was

related to Δ fibrinogen ($r=0.270$, $p=0.046$), to Δ haematocrit ($r=0.514$, $p=0.09$) and to Δ triglycerides ($r=0.292$, $p=0.021$).

Conclusion: Young PCOS women presented an increased plasma viscosity under OC treatment, which therefore should be used with caution.

Introduction

Being the commonest cause of anovulatory infertility in women of reproductive age, PCOS was initially approached as an isolated disorder of the female reproductive system. However, an overwhelming wealth of clinical data has emerged in the past decade elucidating the syndrome's metabolic and cardiovascular implications. Thus, it is now widely accepted that PCOS is associated with hormonal adverse effects on the cardiovascular system.

Although evidence regarding cardiovascular events in women affected by PCOS during fertile age is limited, available data suggest more frequent CVD in classic PCOS (1). Several studies (prospective and cross – sectional with small or large number of participants) provide inconclusive, yet suggestive evidence (1, 2, 3). Numerous studies have proved that women with PCOS cluster traditional risk factors for cardiovascular disease (4, 5, 6). In fact, insulin resistance (IR) occurs in approximately 60-80% of PCOS women (7, 8) and is independent and additive with that of obesity, which is also a cardinal feature of the syndrome, existing in up to two thirds of patients (9). The

frequency of the metabolic syndrome (MS) is 2 – 3 times higher in US women with PCOS vs controls (10, 11). Dyslipidemia is also very common in PCOS patients (up to 70% in the US) (12) and may present with different patterns, depending on the interaction between hyperandrogenemia, IR, etc. Moreover, it has been postulated that there is more subclinical vascular disease in PCOS vs controls by studies indicating increased carotid intima media thickness (13) and coronary artery calcification (10, 14) in patients with PCOS compared to adjusted for age and BMI healthy women.

Whether the increased risk of CVD in PCOS women is due to their PCOS status independent of the well – known determinants mentioned above is still controversial (6), as most of these factors appear later on in life and most studies are conducted in older women. It is therefore of particular clinical importance to identify early risk factors for CVD in young women with PCOS.

In a previous study, we have shown that plasma viscosity, an independent predictor of cardiovascular events (15-18), is increased in young PCOS women with hyperandrogenemia and is deteriorated by IR (19).

The aim of the present study was to investigate the effect of an OCP containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate on plasma viscosity, insulin resistance, hormonal and biochemical profile of young women with PCOS and hyperandrogenemia.

Subjects and Methods

Subjects

The study included sixty six (66) Greek women with PCOS. The diagnosis of PCOS was based on the presence of oligo - amenorrhea (8 or less menstrual cycles in the preceding year), biochemical hyperandrogenism (increased serum testosterone and/or free androgen index (FAI) > 2 standard deviations above the mean levels of a normal control population) and polycystic ovarian morphology on ultrasound (12 or more follicles measuring 2 – 9 mm in diameter and/or ovarian volume exceeding 10 cm³ in at least one ovary) (20), thus meeting both the criteria of the 1990 National Institute of Child Health and Human Development Conference on PCOS (21) and the experts meeting in Rotterdam sponsored by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (20). Free androgen index (FAI) was calculated according to the equation: testosterone (nmol/l) x 100/SHBG (nmol/l).

Exclusion criteria included congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, androgen – secreting tumors and hyperprolactinemia. All subjects had normal thyroid, kidney and liver function tests. None was taking drugs affecting glucose and lipid metabolism or had excessive alcohol intake (more than 28gr/day).

The study was approved by the University Hospital of Patras Ethics Committee and complied with the principles of Helsinki Declaration, as all participants provided informed consent.

Methods

Anthropometric, hormonal, biochemical and plasma viscosity measurements were carried out in all 66 subjects before (baseline) and six months after the initiation of an OCP containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate.

Anthropometric measurements included height, weight, fat mass, fat – free mass and BMI. Body composition was determined by bioelectric impedance (BC-418 Body Composition Analyser; Tanita, U.K.). BMI was calculated as weight/height² and expressed in kg/m².

Basal levels of glucose and insulin, total testosterone, free testosterone, androstenedione, 17-OH progesterone, LH, FSH, TSH, prolactin, SHBG, haematocrit (Ht), white blood cells (WBC), fibrinogen, total cholesterol, triglycerides, low – density (LDL) and high – density lipoprotein (HDL), total protein and albumin were measured after an overnight fast, in the early follicular phase (day 1 – 4) of a spontaneous or progestin – induced menstrual cycle.

In addition, all subjects underwent a standard oral glucose tolerance test (OGTT) at baseline. Before and at 30, 60, 90 and 120 minutes after the

ingestion of 75g of glucose, blood was sampled for plasma glucose and serum insulin levels.

Ovarian morphology was assessed using a 5 MHz linear – array transvaginal transducer in days 2 – 4 of the menstrual cycle.

Laboratory investigations

All assays for hormone determinations were performed by electrochemiluminescence quantization (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Laval, Quebec), with the exception of serum androstenedione and 17-OH progesterone which were determined by RIA using commercially available kits (BioSource, B-1400, Nivelles, Belgium). The ratio of total testosterone x 100/SHBG was used to calculate FAI (22).

Serum lipids, glucose and proteins were determined by an automatic biochemical analyzer (Olympus, Medicon System Reagent Hellas).

Plasma viscosity

For plasma viscosity determination venous blood samples were obtained by venipuncture after an overnight fast. Blood was collected in standard vacutainer tubes containing potassium EDTA as anticoagulant and was then centrifuged to separate plasma. Plasma viscosity was measured in a viscometer type 53610/I SCHOTT – Instruments, Mainz at 37° C, evaluated in

relation to distilled water and was expressed in mm^2/sec using the equation $v = k \cdot t$ ($k = 0,01031$, viscometer constant).

Insulin Resistance (IR)

Insulin resistance (IR) was evaluated by fasting Insulin levels, by the fasting glucose to insulin ratio, as well as by calculation of HOMA and QUICKI indices of IR.

The fasting plasma glucose was divided by the fasting serum insulin to calculate the fasting glucose to insulin ratio (RATIO) (23).

HOMA and QUICKI indices of IR were calculated according to the following formulas:

$$\text{HOMA} = 22.5 \times 18 / \text{fasting insulin} \times \text{fasting glucose} \quad (24)$$

$$\text{QUICKI} = 1 / \log (\text{fasting insulin}) + \log (\text{fasting glucose}) \quad (25).$$

Statistics

Parameters were tested for normality. Comparisons between groups of patients before and after treatment were performed using paired matched t-test and Wilcoxon paired signed rank test where appropriate. P value less than 0.05 was considered significant. Pearson's correlation coefficient was used for parametric data and Spearman's ρ for nonparametric (both two tailed).

All statistical procedures were performed using SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The study included 66 Greek women with PCOS with a mean age of 20.28 ± 3.74 years and a mean BMI of 23.90 ± 4.47 kg/m² who were treated with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate for 6 months.

The general characteristics of PCOS patients are shown in Table 1.

In PCOS women as a whole, plasma viscosity was 1.249 ± 0.049 mm²/s (n=66) (Figure 1). After 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate, plasma viscosity increased to 1.268 ± 0.065 mm²/s (p=0.038).

The difference between plasma viscosity before and after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate (Δ viscosity) was 0.01864 ± 0.071452 mm²/s. Δ viscosity was related to Δ fibrinogen (r=0.270, p=0.046), to Δ haematocrit (r=0.514, p=0.09) and to Δ triglycerides (r=0.292, p=0.021) (Table 2).

According to the presence or absence of Insulin Resistance (IR), we divided all PCOS women in two separate groups, PCOS women with IR (n=19) and PCOS women without IR (n=47) (Table 1). Before treatment, plasma viscosity

was 1.265 ± 0.066 in PCOS women with IR and increased to 1.273 ± 0.074 mm²/s after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate ($p=ns$). Before treatment, plasma viscosity was 1.243 ± 0.070 mm²/s in PCOS women without IR and increased to 1.266 ± 0.063 mm²/s ($p=0.037$) after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate (Table 1).

Subsequently, we divided all PCOS women in two separate groups according to their BMI, lean PCOS with BMI<25 kg/m² (n=46) and obese PCOS with BMI>25 kg/m² (n=22). At baseline, plasma viscosity was 1.244 ± 0.070 mm²/s in PCOS women with BMI<25 kg/m² and increased to 1.265 ± 0.063 mm²/s after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate ($p=ns$). At baseline, plasma viscosity was 1.261 ± 0.059 mm²/s in PCOS women with BMI>25 kg/m² and increased to 1.273 ± 0.072 mm²/s after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate ($p=ns$).

Under treatment with OC, plasma viscosity was significantly increased in all PCOS women as well as in PCOS women without IR (PCOS-NIR) ($p=0.037$) and not in PCOS women with IR (PCOS-IR), (Figure 1).

In all PCOS women, treatment with an OC led to a significant increase of fibrinogen ($p=0.006$), albumin ($p=0.001$), cholesterol, triglycerides and HDL ($p<0.001$), haematocrit (Ht) ($p=0.01$), as well as of all indices of Insulin Resistance (IR), namely fasting insulin ($p=0.001$), HOMA ($p=0.001$), QUICKI ($p<0.001$) and Glucose to Insulin ratio ($p<0.001$) (Table 1). It is to be noted

that all indices of IR have been deteriorated under OC treatment in the non IR group of PCOS women, while no additional deterioration was detected in the, already increased at baseline, indices of IR in the IR group of PCOS women (Table 1).

Discussion

In the present study we observed an increased plasma viscosity in young women with PCOS and hyperandrogenemia treated for 6 months with an oral contraceptive (OC) containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate.

Plasma viscosity (PV) is an important hemorheologic variable and is mainly determined by the plasma concentration of several macromolecules such as fibrinogen, lipoproteins and total serum proteins (26), while whole blood viscosity mainly depends on red blood cell count and haematocrit. It is an indicator of blood flow in the network of small blood vessels constituting microcirculation: an elevated PV means increased resistance to blood flow in most tissues of the body and hence possible target – organ damage (27). Chronic hyperviscosity is very frequent in patients with metabolic syndrome (MS) and Insulin Resistance (IR) (28), as well as in severely obese subjects (29, 31). There is a strong association between PV and IR (30) and the resulted impairment in microcirculation might be one of the links between IR

and the vascular complications of MS (28). Plasma viscosity has been proved to be an independent and powerful predictor of cardiac events and mortality (15, 16, 18) and it may be used to detect the early microhemodynamic alterations present in atherosclerosis (31).

In a previous study, the first to our knowledge assessing PV in PCOS, we showed that PV in young women with PCOS was mainly correlated to IR, BMI, fibrinogen and total serum protein (19). PCOS women have increased risk for cardiovascular disease (CVD), as well as higher prevalence of IR, dyslipidemia and increased fibrinogen levels (all three major determinants of PV) compared to healthy young women. Thus, PV may be useful in the assessment of cardiovascular risk in this population, along with classic risk factors.

Combined oral contraceptives (OCs) are the first – line treatment for the majority of women affected by PCOS. By reducing LH secretion and thus lowering ovarian androgen production, increasing SHBG and consequently reducing free androgens (32, 33), they improve the cardinal clinical features of the syndrome. But OCs are not free of adverse effects, the most serious of which concern the cardiovascular system. Although data concerning 1st and 2nd generation OC formulations consistently demonstrate small but significantly elevated risk of myocardial infarction (MI) and venous thromboembolism (VTE) among current users, past use of OCs and 3rd generation formulations are associated with a reduction/no elevation in risk (34-36).

It is well documented that women with PCOS are at increased risk for CVD, as they exhibit several cardiovascular risk factors. The use of OCs in these patients might deteriorate the adverse metabolic effects of the syndrome and thus the long - term safety of such medication in PCOS is of major concern (37). OCs increase triglycerides (TG) and may increase or decrease HDL (38). OCs are thought to reduce insulin sensitivity, mainly via a dose – dependent impairment of insulin action mediated by the estrogen component, whereas the progestin component might modify this effect by changing insulin half – life, delaying estrogen metabolism or directly inducing IR (more androgenic progestins) (39).

The results of studies on the effect of OCs on carbohydrate metabolism in PCOS range from improvement to development of frank diabetes. To explain these ambiguous effects of OCs, Nader and Diamanti – Kandarakis proposed that the OCs administration in PCOS leads to damage in those women where the impairment in glucose tolerance by the OCs exceeds the benefit of its androgen – lowering effect (37).

Taking into account the alterations caused by OCs in IR and lipid profile (factors affecting PV and cardiovascular risk) in PCOS, we investigated the effect of an OC containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate on PV, IR, hormonal and biochemical profile of young PCOS women with hyperandrogenemia. To our knowledge, no studies have investigated the effect of OCs on plasma viscosity in PCOS. Our results demonstrated that after 6 months of treatment, PV was significantly increased. Besides IR, the major determinants of PV such as fibrinogen, haematocrit, cholesterol, TG and HDL presented a statistically significant increase, whereas LDL, total

protein and WBC did not change and albumin decreased after treatment. Finally, as expected, a significant improvement in hyperandrogenemia was noted, as testosterone, free testosterone, DHEAS, androstenedione, FAI and SHBG decreased within normal values. These results not only confirm the well – described alteration caused by OCs in carbohydrate and lipid metabolism, but also imply that they adversely affect PV, mainly via an increase in fibrinogen, haematocrit and TG.

To the present, few studies have explored the possible effect of OCs on PV. Most of them are old, conducted in healthy women taking old generation OCs and have conflicting results (38-41). A relatively recent study by Döring A. et al included normal women receiving different OCs. The results showed that women receiving an OC containing desogestrel / gestodene had significantly higher PV compared both to controls and to women receiving other OCs (42). Of course this was an observational study, including heterogeneous subjects being treated with a variety of OCs for different periods of time. Our present study included young women with classic PCOS treated with an anti-androgenic OC containing cyproterone acetate, one of the most frequently used in the treatment of PCOS.

Given the strong association between PV and IR, we divided our subjects into two subgroups, those with IR (PCOS – IR) and those without IR (PCOS – NIR). In the PCOS – NIR subgroup, alterations in PV, IR, fibrinogen and lipid profile after 6 months of treatment did not differ from those previously described concerning all subjects studied together. In the PCOS – IR subgroup, PV was notably higher at baseline than in the PCOS – NIR, in accordance with our previous study's conclusion that IR is an independent

factor affecting PV (19). Surprisingly, IR was not deteriorated after 6 months of OC treatment. Fibrinogen levels raised and PV slightly increased, but differences did not reach statistical significance. A possible explanation for these rather unexpected results might be the relatively small number of subjects in the PCOS–IR group combined with the absence of severely IR patients among them. More studies, examining the effect of different OCs, with long term follow–up periods are needed to clarify whether or not there is a significant deterioration in PV by OCs and if this effect is sustained during long term treatment. The effect of metformin and metformin + OC (treatment modalities often used in PCOS patients with IR) on PV of PCOS women would also be worth examining.

Women affected by PCOS are at increased cardiovascular risk and treatment with OCs might have an undesirable effect on several risk factors such as PV and IR. Consequently, OCs prescription should be individualized. The assessment of each individual's degree of insulin sensitivity/resistance determined by the interplay of the lipid profile, genetic factors, BMI, pubertal status and androgenicity is of great importance prior to OC initiation. The great importance of IR should not lead to the underestimation of other risk factors for MS and CVD, such as fibrinogen and plasma lipids.

Fibrinogen levels and clotting times (prothrombin time and activated partial thromboplastin time) were measured at baseline and were found to be within normal values in all PCOS women included in our study. Fibrinogen should always be screened in all PCOS women before initiation of treatment. In young women, both the incidence rate of venous thromboembolism and the estimated mortality rate from pulmonary embolism are low enough that the

number of women required for screening to prevent one death is excessively large and the costs excessive. Thus, routine screening is generally not recommended, PCOS women with a history of a family member with thrombosis should be screened for inherited thrombophilia and those who present a significant increase in fibrinogen during OCs administration should be switched to different treatment modalities.

Finally, all PCOS women, even the young ones, ought to be screened for cardiovascular risk factors before and after the initiation of OCs and receive the appropriate treatment if necessary.

In conclusion, treatment with an OC containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate increased PV in young PCOS women with hyperandrogenemia. Increased PV is an early predictor of cardiovascular disease. Therefore, in the management of young women with PCOS, clinicians should individualize OCs treatment, as it is not yet well defined whether their beneficial effects reducing CV risk (decreased androgens, increased SHBG) exceed their possible undesirable effect on several CV risk factors. Further studies, comparing the effect of different OCs (e.g. a 3rd generation ones) and/or metformin therapy on plasma viscosity in PCOS patients and in healthy women are needed, in order to evaluate their net effect on CV risk factors.

Table 1: Comparison of Total, insulin and non-insulin resistant PCOS patients for viscosity and other biochemical parameters before and after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate. Values are in mean±SD.

p refers to statistical significance for Levene's test of Equality of variances between PCOS women before and after 6 months of treatment.

	All PCOS women 0 months vs 6 months (n= 66)	PCOS women with Insulin resistance (IR) 0 months vs 6 months (n= 19)	PCOS women without Insulin Resistance (NIR) 0 months vs 6 months (n=47)
BMI (Kg/m ²)	23.90±4.47-24.35±5.13 p=ns	25.13±6.15-26.22±7.19 p=ns	23.39±3.53-23.58±3.84 p=ns
Viscosity (mm ² /sec)	1.249±0.049-1.268±0.065 p=0.038	1.265±0.066-1.273±0.074 p=ns	1.243±0.070-1.266±0.063 p=0.037
Fibrinogen (mg/dl)	326.53±64.39- 357.04±74.75 p=0.006	343.17±67.94- 386.08±78.46 p=ns	320.48±63.04- 346.48±71.67 p=0.032
Total Protein (gr/dl)	7.61±0.45-7.63±0.52 p=ns	7.81±0.29-7.61±0.55 p=ns	7.54±0.48-7.64±0.51 p=ns
Albumin (gr/dl)	4.55±0.32-4.36±0.37 p=0.001	4.62±0.16-4.24±0.41 p=0.002	4.53±0.36-4.40±0.35 p=ns
Cholesterol (mg/dl)	180.20±42.09- 204.07±34.50 p<0.001	180.18±34.21- 205.76±33.79 p=0.002	180.21±45.20- 203.40±35.15 p<0.001
Triglycerides (mg/dl)	73.35±44.82-123.07±57.63 p<0.001	92.71±64.53-116.53±50.58 p=ns	65.70±32.00-125.65±60.56 p<0.001
LDL (mg/dl)	105.19±36.77- 105.83±32.16	100.98±33.93- 109.62±31.76	106.89±38.12- 104.29±32.57

	p=ns	p=ns	p=ns
HDL (mg/dl)	58.12±11.73-73.14±17.19 p<0.001	56.76±11.39-72.82±12.22 p<0.001	58.67±11.95-73.26±18.97 p<0.001
Ht (%)	39.36±2.63-38.65±2.31 p=0.010	40.09±2.98-38.78±2.79 p=0.048	39.10±2.49-38.60±2.15 p=ns
White Blood Cell Count	7302±2045-7190±1720 p=ns	7588±2324-7125±2324 p=ns	7199±1958-7213±1482 p=ns
Glucose (mg/dl)	77.90±8.00-80.90±10.17 p=ns	81.71±8.96-82.14±10.79 p=ns	75.27±6.82-80.76±10.05 p=0.004
Insulin (μIU/ml)	9.47±7.45-14.91±11.49 p=0.001	20.81±13.89-20.45±15.65 p=ns	7.17±3.00-14.11±10.76 p<0.001
HOMA	84.99±64.24-48.86±27.74 p=0.001	28.14±10.12-35.42±18.94 p=ns	97.72±64.44-51.16±29.67 p<0.001
QUICKI	0.367±0.039-0.341±0.028 p<0.001	0.314±0.019-0.321±0.030 p=ns	0.381±0.038-0.339±0.030 p<0.001
Glucose/Insulin RATIO	11.87±7.64-7.35±3.62 p<0.001	5.20±2.09-5.54±2.45 p=ns	14.64±8.23-7.74±3.83 p<0.001
Testosterone (ng/ml)	0.90±0.30-0.78±0.62 p=ns	0.82±0.28-0.68±0.39 p=ns	0.82±0.25-0.82±0.70 p=ns
SHBG (nmol/l)	59.00±56.43-175.09±38.11 p<0.001	34.10±23.81-156.62±51.29 p=0.014	35.84±13.41-179.54±34.19 p<0.001
Androstenedione (ng/ml)	3.74±1.15-2.23±0.80 p<0.001	4.70±1.65-2.95±1.19 p=0.050	3.29±1.21-2.05±0.64 p=0.002
17-OH Progesterone (ng/ml)	1.40±0.87-1.24±0.69 p=ns	1.60±0.95-1.72±1.28 p=ns	1.47±0.69-1.09±0.53 p=ns
FAI	7.89±4.93-1.83±1.33 p<0.001	9.95±4.04-1.84±1.57 p<0.0001	10.40±7.04-1.84±1.40 p=0.009

Table 2: The difference between plasma viscosity before and after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate (Δ viscosity) in all PCOS women (n=66). Correlation coefficients. r refers to Pearson correlation.

BMI	Fibrinogen	Ht	Triglycerides
r=0.035, p=0.792	r=0.270, p=0.046	r=0.514, p=0.090	r=0.292, p=0.021
Cholesterol	LDL	HDL	Albumin
r=0.139, p=0.282	r=0.090, p=0.484	r=-0.105, p=0.413	r=0.197, p=0.122
Total Protein	HOMA	QUICKI	Fasting Insulin
r=0.107, p=0.410	r=-0.078, p=0.593	r=-0.100, p=0.495	r=0.110, p=0.450
Glucose/ Insulin ratio	Testosterone	SHBG	Androstenedione
r=-0.078, p=0.594	r=-0.127, p=0.695	r=-0.161, p=0.599	r=0.273, p=0.390
17-OH Progesterone	FAI		
r=0.315, p=0.319	r=0.063, p=0.855		

Figure1: Plasma viscosity in all PCOS women (Total), in PCOS women with insulin resistance (IR) and in PCOS women without insulin resistance (NIR) before and after 6 months of treatment with an oral contraceptive containing 35µg ethinyl estradiol and 2mg cyproterone acetate.

References

1. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long – term follow – up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:595-600
2. Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett – Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose – effect association with prevalent cardiovascular disease. Menopause 2007;14:284-292
3. Azevedo GD, Duarte JM, Souza MO, Costa - E- Silva TD, Soares EM, Maranhão TM. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006;50:876-883
4. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton – Tyrell K, McHugh – Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;281:111-33
5. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;37:119-125
6. Wild RA. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? Am J Obstet Gynecol 2002;186:35-43

7. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:661-665
8. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454-1460
9. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749
10. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Bourdeaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-5461
11. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53
12. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935
13. Talbott EO, Guzick DS, Sutton – Tyrell K, McHugh – Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid

- atherosclerosis in middle – aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-2421
14. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-2568
 15. Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA – Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):768-772
 16. Koenig W, Sund M, Löwel H, Döring A, Ernst E. Association between plasma viscosity and all – cause mortality: results from the MONICA – Augsburg cohort study, 1984 - 92. *Br J Haematol* 2000;109(2):453-458
 17. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83(3):836-844
 18. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: The Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997;96:168-173
 19. Vervita V, Saltamavros AD, Adonakis G, Tsapanos V, Decavalas G, Georgopoulos NA. Obesity and insulin resistance increase plasma

- viscosity in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(10):640-646
20. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on the diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;81(1):19-25
21. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: In *Polycystic Ovary Syndrome*. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE, eds. Blackwell Scientific Boston, Mass, USA 1992:377-384
22. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672
23. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698
24. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β – cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419
25. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate

- method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-2410
26. Lowe GD. Blood rheology in general medicine and surgery. *Baillieres Clin Haematol* 1987;1:827-862
27. Mchedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19:315-325
28. Caimi G, Sinagra D, Scarpitta AM, Lo Presti R. Plasma viscosity and insulin resistance in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2001;25:1856-1857
29. Sola E, Vaya A, Simo M, Hernandez – Mijares A, Morillas C, Espana F et al. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37(4):309-318
30. Pérez-Martin A, Dumortier M, Pierrisnard E, Raynaud E, Mercier J, Brun JF. Multivariate analysis of relationships between insulin sensitivity and blood rheology: Is plasma viscosity a marker of insulin resistance? *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25:91-103
31. Ercan M, Konukoglu D, Erdem Yesim T. Association of plasma viscosity with cardiovascular risk factors in obesity: an old marker, a new insight. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35(4):441-446
32. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236

33. Balen A. Polycystic ovary syndrome cancer. Hum Reprod Update 2001;7:522-525
34. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. N Engl J Med 1988;319:1313-1317
35. Dunn N, Thorogood M, Faragher B et al. Oral contraceptives and myocardial infraction: results of the MICA case – control study. Br Med J 1999;318:1579-1583
36. Tanis BC, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, Van Der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infraction. N Engl J Med 2001;345:1787-1793
37. Nader S, Diamanti – Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. Hum Reprod 2007;22(2):317-322
38. Van Rooijen M, Schoultz BV, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. Am J Obstet Gynecol 2002;186:44-48
39. Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. J Intern Med Suppl 1996;738:1-60
40. Solerte SB, Fioravanti M, Spinillo A, Ferrari E, Guaschino S. Influence of triphasic oral contraceptives on blood rheology and hemostatic and metabolic patterns in young women. Results of a three-year study. J Reprod Med 1992;37(8):725-732

41. Derham RJ, Buchan PC. Haemorheological consequences of oestrogen and progestogen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32(2):109-114
42. Döring A, Fröhlich M, Löwel H, Koenig W. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2004;172(2):281-286