



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΟΚΟΛΟΓΙΑΝΝΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

A.M. 1553-56

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΙΤΖΙΟΥ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

ΠΤΟΛΕΜΑΙΔΑ

2023

ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:
***ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ-
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ***

TITLE IN ENGLISH:
***POLYCYSTIC OVARY SYNDROME- INFERTILITY AND
IN VITRO FERTILIZATION***

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^Ο ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	
1.1. Ιστορική αναδρομή	8
1.2. Τα κριτήρια για τον προσδιορισμό του ΣΠΩ	9
1.3. Επιδημιολογικά δεδομένα	10
1.4. Αίτια	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^Ο ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΣΠΩ	
2.1. Κλινική εικόνα	
2.1.1. Υπερτρίχωση	13
2.1.2. Ακμή	14
2.1.3. Μελανίζουσα ακάνθωση	14
2.1.4. Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	14
2.1.5. Παχυσαρκία	15
2.1.6. Υπερηχογραφικά ευρήματα	15
2.2. Ορμονικές διαταραχές	
2.2.1. Υπερανδρογοναιμία	15
2.2.2. Ανωμαλίες του υποθάλαμου- υπόφυσης	16
2.2.3. Νεοπλάσματα επινεφριδίων	16
2.3. Μεταβολικές διαταραχές	
2.3.1. Υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη	16
2.3.2. Μεταβολικό σύνδρομο	17
2.3.3. Υπέρταση	17
2.3.4. Δυσλιπιδαιμία	18
2.4. Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι- Συνοδές διαταραχές	
2.4.1. Διαβήτης τύπου 2	18
2.4.2. Διαταραχές πηκτικότητας- καρδιαγγειακά προβλήματα	19
2.4.3. Διαταραχές αναπνοής	19

2.4.4. Καρκίνος ενδομήτριου	19
2.4.5. Ψυχολογικές διαταραχές	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΠΩ	
3.1. Ορισμός	21
3.2. Αιτιολογία υπογονιμότητας	21
3.3. Αξιολόγηση υπογονιμότητας	22
3.4. Υπογονιμότητα και ΣΠΩ	
3.4.1. Ιστορικό	22
3.4.2. Διερεύνηση	22
3.4.3. Δυσλειτουργία ωορρηξίας- Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	
4.1. Αντιμετώπιση παχυσαρκίας	24
4.2. Αντιμετώπιση των διαταραχών εμμήνου ρύσεως	
4.2.1. Προγεστερόνη	24
4.2.2. Αντισυλληπτικά	24
4.2.3. Μετορμίνη	24
4.3. Αρχική θεραπεία υπογονιμότητας του ΣΠΩ	25
4.3.1. Κιτρική κλομφαίνη	25
4.3.2. Λετροζόλη	25
4.3.3. Μετορμίνη	25
4.3.4. Γοναδοτροπίνες	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΠΩ	
5.1. Γενικά	27
5.2. Εξωσωματική γονιμοποίηση και ΣΠΩ.....	27
5.3. Αρχική προσέγγιση των ζευγαριών για IVF	27
5.3.1. Αρχικές εξετάσεις των γυναικών	28
5.3.2. Αρχικές εξετάσεις των ανδρών	28
5.4. Στάδια εξωσωματικής γονιμοποίησης	28
5.5. Ωοθηκική διέγερση	29

5.5.1. Μακρύ πρωτόκολλο	29
5.5.2. Βραχύ πρωτόκολλο	30
5.5.3. Υπερβραχύ πρωτόκολλο	31
5.5.4. Πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστών	32
5.6. Διαδικασία της IVF	33
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	3

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ/PCOS) είναι η συχνότερη ενδοκρινολογική παθολογία που εντοπίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και προσβάλλει περίπου το 5 με 18% του πληθυσμού των γυναικών παγκοσμίως [11]. Το ΣΠΩ θεωρείται μία σύνθετη διαταραχή καθώς δεν έχει μία συγκεκριμένη αιτία και μάλιστα χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο εκ των τριών κριτηρίων του Rotterdam, πιο συγκεκριμένα, του υπερανδρογονισμού, της ανωοθυλακιορρηξίας και της ύπαρξης πολυκυστικών ωοθηκών.

Μία από τις συνηθέστερες αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας αποτελεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Παρουσιάζονται συνήθως ανωμαλίες στην φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών επηρεάζοντας την παραγωγή ορμονών που βοηθούν στην ωοθυλακιορρηξία. Ωστόσο η ύπαρξη της παχυσαρκίας, που εντοπίζεται σε γυναίκες με ΣΠΩ αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μερικοί από τους παράγοντες που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του ΣΠΩ και αντίστοιχα την γονιμότητα της γυναίκας.

Είναι γεγονός ότι το ΣΠΩ επηρεάζει ολόκληρη την ζωή μιας γυναίκας, από την ενδομήτρια ζωή μέχρι και την εμμηνόπαυση. Τα πρώτα σημάδια εκδήλωσης του συνδρόμου εμφανίζονται κατά την εφηβική ηλικία, όπως υπερτρίχωση, διαταραχές κύκλου, ενώ στην αναπαραγωγική ηλικία η γυναίκα παρουσιάζει ανωοθυλακιορρηκτική υπογονιμότητα που ακολουθείται είτε με αποβολές είτε με αποτυχίες σύλληψης.

Είναι πολύ σημαντικό, λοιπόν, να προσφέρεται σε αυτές τις γυναίκες η δυνατότητα τεκνοποίησης είτε με φυσιολογικό τρόπο, δηλαδή μέσω αντιμετώπισης των συμπτωμάτων, όπως η απώλεια βάρους, ή με τις σύγχρονες μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και συγκεκριμένα της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να εξετάσει και να αναλύσει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών που εμφανίζεται σε ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, καθώς και την αρνητική επίδραση του στην γονιμότητα της ασθενούς αλλά και την αντιμετώπιση αυτού κυρίως μέσω της διαδικασίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Για τους σκοπούς αυτής της εργασίας χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις/φράσεις κλειδιά:

- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ)
- Αμηνόρροια
- Υπερανδρογοναιμία
- Παχυσαρκία
- Οιστρογόνα
- Προγεστερόνη
- Ανδρογόνα
- Τεστοστερόνη
- Ανωοθυλακιορρηξία
- Έμμηνος ρύση
- Υπογονιμότητα
- Εξωσωματική γονιμοποίηση (In vitro fertilization-IVF)
- Γονιμοποίηση
- Ωορρηξία
- Ωάρια
- Εγκυμοσύνη
- Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης

Αναζητήθηκαν στοιχεία από βάσεις δεδομένων κυρίως από Science Direct, Pubmed, online library, National Center for Biotechnology Information (ncbi).

Τα στοιχεία που παρατίθενται επεκτείνονται σε δημοσιεύσεις χρονικής περιόδου 30 ετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1.1. Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη αναφορά των πολυκυστικών ωοθηκών δόθηκε από έναν Ιταλό επιστήμονα, τον Vallisneri το 1721. Ο Vallisneri εξετάζοντας μία υπογόνιμη γυναίκα διαπίστωσε ότι οι ωοθήκες της ήταν αρκετά διογκωμένες ενώ το μέγεθος των ωοθυλακίων της το παρομοίωσε ως αυγά περιστεριών. [2]

Έναν αιώνα μετά, το 1844, οι Chereau και Rokitansky περιγράφουν πρώτοι τις σκληροκυστικές ωοθήκες, με αναφορές υπερ-θήκωσης των ωοθηκών. Όλα αυτά είχαν ως επίκεντρο την παθολογία της ωοθήκης (είτε σε μέγεθος/ ή σε πολυκυστική μορφή) που σχετίζονταν με τις διαταραχές του συνδρόμου. Αργότερα, προστέθηκαν στα κριτήρια της διάγνωσης οι υψηλές τιμές της LH και της τεστοστερόνης.[2]

Αρκετές δεκαετίες μετά, το 1935, οι Stein και Leventhal σε μια έρευνα τους με τίτλο “Αμηνόρροια συνδεδεμένη με τις πολυκυστικές ωοθήκες” κατάφεραν να συσχετίσουν την παχυσαρκία με την αμηνόρροια / ολιγομηνόρροια, την υπερτρίχωση και το ΣΠΩ.[3]

Το 1976, ο Rebal et al ανακάλυψε ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν διαταραχές στην έκκριση της GnRH από την υπόφυση και αυτό οφείλεται στην μη κατάλληλη ανατροφοδότηση των οιστρογόνων. Οι υψηλές τιμές της LH που προκύπτουν οδηγούν σε αύξηση των ανδρογόνων άρα και των οιστρογόνων, τα οποία διατηρούν σταθερά αυξημένες τις τιμές της LH. Έτσι ο Rebal et al διαπίστωσε την ύπαρξη ενός φαύλου κύκλου μεταξύ της ενδοκρινικής και ωοθηκικής δυσλειτουργίας στο ΣΠΩ.[4]

Μετά την ανακάλυψη του υπέρηχου το 1976, ο Swanson το 1981 κατάφερε να απεικονίσει την μορφολογία και το μέγεθος των ωοθηκών σε γυναίκες με ΣΠΩ. Ενώ το 1985, ο Adams ανέφερε ότι οι πολυκυστικές ωοθήκες αποτελούνται από έναν μεγάλο αριθμό (>10 κύστες) μικρών ωοθυλακίων (μήκους 2-8mm) καθώς περιβάλλεται από ένα υπερστροφικό στρώμα.[3,5]

Με το πέρασμα των χρόνων νέες έρευνες (Dunaif et al., 1989, Carmina et al., 1992, Legro et al., 1998) απέδειξαν ότι οι ασθενείς με πολυκυστικές ωοθήκες παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.[3]

1.2. Τα κριτήρια για τον προσδιορισμό του ΣΠΩ

Είναι γεγονός ότι ακόμα και σήμερα το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί ένα ενδιαφέρον ερευνητικό αντικείμενο για πολλούς επιστήμονες, παρόλα αυτά ο ακριβής προσδιορισμός του είναι ακόμα ακαθόριστος. Παρά το ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που έχει βρεθεί στο ΣΠΩ, η ύπαρξη ενός μόνο συμπτώματος δεν μπορεί να αποτελέσει κριτήριο διάγνωσης.

Τα κριτήρια του Rotterdam (2003) είναι τα πιο ευρέως διαδεδομένα για την διάγνωση του ΣΠΩ. Η εμφάνιση δύο εκ των τριών χαρακτηριστικών είναι αρκετά για να διαγνώσουν το σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα, έχουμε (α) την υπερανδρογοναιμία (ανίχνευση μετά από κλινικό και/ή βιοχημικό έλεγχο), (β) την ολιγομηνόρροια/ αμηνόρροια και/ή (γ) την ύπαρξη 12 ή περισσότερων κυστών σε μία ωοθήκη και/ή ο αυξημένος όγκος των ωοθηκών.[6]

Ωστόσο, πολλές ομάδες ερευνητών προτείνουν ακόμα δύο είδη κριτηρίων. Σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institutes of Health (NIH, 1990), η διάγνωση βασίζεται σε δύο στοιχεία: την υπερανδρογοναιμία (κλινικό και/ή βιοχημικό έλεγχο) και την χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, παραλείποντας την μορφολογία των ωοθηκών (πολυκυστική/ογκώδης), η οποία αντιπροσωπεύει την ονομασία του συνδρόμου. [2]

Τα ΑΕ PCOS κριτήρια (androgen excess polycystic ovary syndrome, 2006) χαρακτηρίζονται από (α) υπερανδρογοναιμία (κλινικό/βιοχημικό έλεγχο), (β) ολιγομηνόρροια/αμηνόρροια και πολυκυστική μορφή ωοθηκών. Παρόλο που παρουσιάζονται πολλά κοινά με τα κριτήρια του Rotterdam, η Androgen Excess Society θέτει ως βασικό κριτήριο τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων. Επίσης χρειάζεται δύο από τα τρία χαρακτηριστικά για να τεθεί η διάγνωση.[2]

Στα προαναφερόμενα χαρακτηριστικά του Rotterdam προκύπτουν 4 φαινοτυπικές ταξινομήσεις. Ο φαινότυπος Α αφορά γυναίκες με υπερανδρογοναιμία, πολυκυστική/ διογκωμένη μορφή ωοθηκών και ωοθηκική δυσλειτουργία. Ο φαινότυπος Β γυναίκες υπερανδρογοναιμία και ωοθηκική δυσλειτουργία. Ο φαινότυπος Γ γυναίκες με υπερανδρογοναιμία και πολυκυστική/διογκωμένη μορφή ωοθηκών. Τέλος, ο φαινότυπος Δ γυναίκες με ωοθηκική δυσλειτουργία και πολυκυστική/διογκωμένη μορφή ωοθηκών. [2,6]

Επίσης, το 2018 οι Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες για το ΣΠΩ ενέκριναν τα κριτήρια του Rotterdam με κάποιες αλλαγές. Συγκεκριμένα θεώρησαν ότι η χρήση υπέρηχου δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώματα όπως διαταραχές κύκλου και υπερανδρογοναιμία, αλλά ακόμα συστήνεται για φαινοτυπικούς λόγους.[1]

Είναι πολύ σημαντικό να αποκλειστούν άλλες καταστάσεις που φέρουν υπερανδρογοναιμία και προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας, όπως το σύνδρομο Cushing, υπερπρολακτιναιμία, πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, νεοπλασία

ωοθηκών ή επινεφριδίων που παράγουν ανδρογόνα, πρωτοπαθής υπερθυροειδισμός.[6]

National Institutes of Health (NIH) 1990 [17]	Rotterdam 2003 [7]	AE-PCOS Society 2006 [6]	NIH 2012/International PCOS Guidelines 2018 [14,15]
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Chronic Anovulation —Both criteria needed	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Oligo-and/or anovulation • Polycystic ovaries —2 of 3 criteria needed	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Ovarian dysfunction —Both criteria needed	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogenism • Oligo-and/or anovulation • Polycystic ovaries —2 of 3 criteria needed
First developed and most commonly used criteria today	Formulated to expand on NIH diagnostic definition	Formulated to provide an evidence-based definition	Encouraged a name change (2012 only) and identifying sub-phenotypes

Εικόνα 1: Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΠΩ

1.3. Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στον πληθυσμό επηρεάζονται από τα διάφορα κριτήρια διάγνωσης του. Σύμφωνα με μια έρευνα, από τον Amato et. al., αξιολογήθηκαν μια ομάδα γυναικών ίδιας ηλικίας περίπου με συμπτώματα ΣΠΩ προκειμένου να αναγνωριστούν οι διαφορές στον επιπολασμό του συνδρόμου από τα διάφορα κριτήρια. Τα αποτελέσματα έδειξαν τα εξής: 51% σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH, 83% σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam, 70,6% σύμφωνα με τα κριτήρια του AE-PCOS και μόνο 49% σύμφωνα με όλα τα κριτήρια.[1]

Μια μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε από τους Broekmans αξιολόγησαν μια μεγάλη ομάδα γυναικών με ανωοθυλακιορρηξία με βάση τα κριτήρια του Rotterdam και στη συνέχεια επαναπροσδιορίστηκαν με βάση τα κριτήρια του NIH. Φάνηκε ότι ο αριθμός των γυναικών με ΣΠΩ ήταν 1,5 φορά μεγαλύτερος σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam σε σχέση με του NIH. Με αυτή την έρευνα προσπάθησαν να αξιολογήσουν τις διαφορές ανάμεσα στα κριτήρια. [1]

Ο επιπολασμός του ΣΠΩ δεν είναι ο ίδιος στις διάφορες εθνικότητες. Σύμφωνα με τον Okorooh et. al ο οποίος μελέτησε και αξιολόγησε τους διάφορους φαινοτύπους σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες σε 12.000.000 γυναίκες ηλικίας 18-45 από το 2003 μέχρι το 2008 είχε τα εξής αποτελέσματα: η νότια πλευρά των Ηνωμένων Πολιτειών εμφάνισε το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης ΣΠΩ με 47.5%, ενώ η νοτιοκεντρική πλευρά 23%, η δυτική 18.7% και η βορειοανατολική 10.3%. [1]

Πολλές έρευνες έχουν γίνει και σε άλλες καυκάσιες φυλές όπως στην Ισπανία, την Αυστραλία και την Ασία. Πιο συγκεκριμένα, ο Davis et al, σε μια

έρευνα του έδειξε ότι οι γυναίκες της Αυστραλίας είχαν ποσοστό εμφάνισης ΣΠΩ 26%. Παρά το μικρό αριθμό των ατόμων αρκετές εμφάνιζαν χαρακτηριστικά όπως ολιγομηνόρροια, υπερανδρογοναιμία ή υπερτρίχωση. Επίσης, είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι η συγκεκριμένη καυκάσια φυλή έχει αυξημένα ποσοστά υπερτρίχωσης, παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τις άλλες φυλές. [1]

Οι γυναίκες της Ασίας αποτελούν την φυλή με τα μικρότερα ποσοστά επιπολασμού ΣΠΩ. Επίσης, εμφανίζουν λιγότερη τριχοφυΐα σε σχέση με άλλες καυκάσιες ομάδες. Το 2017, ο Ding et al. αξιολόγησε τέσσερις εθνότητες (την κινέζικη, την καυκάσια, την κεντροανατολική και την αφροαμερικάνικη) και απέδειξε ότι οι κινέζες είχαν το μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις άλλες τρεις. [1]

Σύμφωνα με τον Moran, ο οποίος εξέτασε γυναίκες από το Μεξικό (150 άτομα), το αποτέλεσμα ήταν το εξής: 6% διαγνώστηκαν με κριτήρια NIH και 6.6% με κριτήρια Rotterdam. Αντίστοιχα οι μεξικο-αμερικανίδες που ζουν στο Los Angeles εμφάνισαν ένα αυξημένο ποσοστό επιπολασμού ΣΠΩ περίπου 13%, σύμφωνα με τον Goodarzi et al. Οι διαφορές ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες στηρίζονται και στον τρόπο ζωής που έχουν οι Μεξικάνες που ζουν στο Μεξικό σε αντίθεση με αυτές που ζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες. Βρέθηκε λοιπόν ότι οι Μεξικό-Αμερικανίδες έχουν τα υψηλότερα επίπεδα εμφάνισης του συνδρόμου λόγω της αντίστασης της ινσουλίνης και της παχυσαρκίας σε σχέση με τις μη ισπανόφωνες που ζουν στην Αμερική. [1]

Στην Αλαμπάμα της Αμερικής πραγματοποιήθηκε από τον Knonchenhauer et al μια έρευνα ανάμεσα στις Καυκάσιες και στις μαύρης φυλής γυναίκες σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΠΩ σύμφωνα με τα NIH κριτήρια. Τα αποτελέσματα έδειξαν 4.7% και 3.4% αντίστοιχα. Ενώ ο Azziz et al, ο οποίος επανεξέτασε με τις ίδιες βάσεις δεδομένων και τα ίδια κριτήρια τις γυναίκες της Αλαμπάμας, βρήκε ότι 8% ήταν για τις γυναίκες μαύρης φυλής και 4.8% για τις καυκάσιες. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και ο Chan et al, ο οποίος αναφέρει ότι οι γυναίκες μαύρης φυλής παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ΣΠΩ. [1]

Στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στην Λέσβο, πραγματοποιήθηκε μια έρευνα σε μια ομάδα 192 γυναικών με ηλικίες από 17 μέχρι 45 με σκοπό να καθορίσουν τον επιπολασμό του ΣΠΩ σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH. Το ποσοστό ανερχόταν στα 6.77%. Το 2016, η Κύρκου και οι συνεργάτες της, στα πλαίσια μίας έρευνας που έγιναν σε διάφορα νησιά στην Ελλάδα, έδειξαν ότι το ποσοστό του μεταβολικού συνδρόμου είναι ιδιαίτερα αυξημένο στις Ελληνίδες γυναίκες που έχουν ΣΠΩ και είναι περίπου 12.6%, το οποίο είναι επτά φορές μεγαλύτερο σε σχέση με το κεντρικό πληθυσμό. [1]

Τέλος, να σημειωθεί το γεγονός ότι ένα 33% των γυναικών που χρησιμοποιούν τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παρουσιάζουν πολυκυστική μορφή ωοθηκών. [7]

1.4. Αίτια

Η αιτιολογία των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει ένα ανεξήγητο και πολύπλοκο θέμα για πολλούς επιστήμονες, παρόλα αυτά έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια γενετική, ορμονική και περιβαλλοντική συσχέτιση με το ΣΠΩ. Ο τρόπος ζωής (π.χ. η παχυσαρκία), η υπερπρολακτιναιμία, τα αυξημένα επίπεδα της LH, η αντίσταση στην ινσουλίνη, το σύνδρομο Cushing (ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης) και η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων μπορούν να οδηγήσουν στην παθογένεια του ΣΠΩ. [8], [9]

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα LH. Μια ανεξήγητη νεύρο-ενδοκρινική διαταραχή οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της LH και συνεπώς την αύξηση των ανδρογόνων από τα κύτταρα θήκης του ωοθυλακίου καθώς και την ανωοθυλακιορρηξία. [7], [8]

Μια διαταραχή στην δράση της ινσουλίνης οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε υπερινσουλιναιμία με αποτέλεσμα στην υπερβολική έκκριση ανδρογόνων και την ανωοθυλακιορρηξία. Η υπερινσουλιναιμία πολλές φορές σχετίζεται με την παχυσαρκία, η οποία επιδεινώνει τα συμπτώματα του ΣΠΩ [10]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ινσουλίνη σε συνεργασία με τις γοναδοτροπίνες διεγείρουν τα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας με σκοπό την παραγωγή προγεστερόνης και οιστραδιόλης. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει στα ωοθυλάκια τόσο των φυσιολογικών γυναικών όσο και σε αυτών με ΣΠΩ. Συνεπώς, ανεξήγητες διαταραχές στην δράση της ινσουλίνης και αντίστοιχα της LH μπορεί να επηρεάσουν τον μηχανισμό της ανωοθυλακιορρηξίας στο ΣΠΩ. [7], [8]

Πέρα από τους περιβαλλοντικούς, υπάρχουν και οι γενετικοί παράγοντες. Έχει βρεθεί ότι το ΣΠΩ εκδηλώνεται σε ένα ποσοστό 20% με 40% μεταξύ των ατόμων της ίδιας οικογενείας (κυρίως πρώτου βαθμού) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. [8], [10]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

2.1. Κλινική εικόνα

Το ΣΠΩ όπως διαπιστώθηκε είναι μια περίπλοκη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο συμπτωμάτων, τα οποία διαχωρίζουν τις γυναίκες με ΣΠΩ σε ένα ευρύ φάσμα γενετικών και κλινικών φαινοτύπων. Τα συμπτώματα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών διαφέρουν σε κάθε πάσχουσα γυναίκα, παρόλα αυτά στην πλειοψηφία εμφανίζεται υπερτρίχωση, διαταραχές του κύκλου, ακμή, αυξημένο σωματικό βάρος, χαρακτηριστική εικόνα πολυκυστικής μορφής ωθηκών. Τα παραπάνω συμπτώματα οφείλονται τόσο της υπερανδρογοναιμία όσο και στην χρόνια ανωθυλακιορρηξία. Επιπλέον παρουσιάζονται ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές.

2.1.1. Υπερτρίχωση

Η υπερανδρογοναιμία που παρατηρείται στο ΣΠΩ οδηγεί σε υπερτρίχωση. Η παραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες ρυθμίζεται από την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την υπόφυση. Η LH διεγείρει τα κύτταρα θήκης που περιβάλλουν τα ωθυλάκια για να εκκρίνουν ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη. Αυτά τα ανδρογόνα είναι πρόδρομα μόρια για την παραγωγή οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα των ωθυλακίων. Σε συνθήκες παρατεταμένης ή αυξημένης έκκρισης LH, η ανδροστενεδιόνη και η τεστοστερόνη αυξάνονται. Η τεστοστερόνη είναι το κύριο ανδρογόνο που είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη της τριχοφυΐας, της ακμής και της φυσικών μεταβολών που σχετίζονται με την αρρενοποίηση. [13]

Επίσης, η κοιλιακή παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στην υπερινσουλιναίμία, η οποία με την σειρά της διεγείρει την παραγωγή των ορμονών από τις ωθήκες και τα επινεφρίδια, μειώνοντας την παραγωγή του ηπατικής ορμόνης SHBG και αυξάνοντας την τεστοστερόνη. [12]

Για την εκτίμηση της έκτασης και κατανομής της υπερτρίχωσης χρησιμοποιείται η κλίμακα Ferriman-Gallwey, η οποία βαθμολογείται από το 1 (καμία τρίχα) έως το 4 (αντρικού τύπου τριχοφυΐα). Παρατηρείται σε εννέα σημεία, στο άνω χείλος, το πηγούνι, στο στήθος, στην άνω κοιλία, στην κάτω κοιλία, στην πλάτη, στην οσφυϊκή χώρα, στο αντιβράχιο, στην βουβωνική χώρα. [12]

2.1.2. Ακμή

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, η υπερανδρογοναιμία είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της υπερτρίχωσης αλλά και της ακμής. Τα αυξημένα ανδρογόνα μπορούν να εμφανίσουν ακμή με διάφορες μορφές (επίμονη, βαριάς μορφής ή όψιμης έναρξης). Η ακμή γενικά θεωρείται μια φυσιολογική διαταραχή των εφήβων, παρόλα αυτά εμφανίζεται και στους ενήλικες ως ορμονική διαταραχή, η οποία χρήζει περαιτέρω παρακολούθησης. Η εμφάνιση της ακμής στην ενήλικη ζωή μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για ΣΠΩ σύμφωνα με έρευνες. [14]

2.1.3. Μελανίζουσα ακάνθωση

Η μελανίζουσα ακάνθωση (σύνδρομο HAIR-AN) αποτελεί μια διαταραχή, η οποία μπορεί να αναπτύξει επιδερμική και δερματική υπερπλασία (καλοήθης) και χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση και μελανίζουσα ή καφεοειδή απόχρωση του δέρματος. Εμφανίζεται συνήθως στις πτυχές του αυχένα και της μασχάλης, στους αγκώνες, στα γόνατα και στο εσωτερικό των μηρών. Σχετίζεται με το σύνδρομο της αντίστασης της ινσουλίνης την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας ινσουλίνης (πάνω από 80 $\mu\text{U}/\text{mL}$ βασικά ή/ και πάνω από 500 $\mu\text{U}/\text{mL}$ μετά από φόρτιση με γλυκόζη από του στόματος) λόγω σοβαρής ινσουλινοαντίστασης. Επειδή η ινσουλίνη είναι και μιτογόνος ορμόνη, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης που παρατηρούνται προκαλούν υπερπλασία των βασικών στοιβάδων της επιδερμίδας, οδηγώντας σε μελανίζουσα ακάνθωση. Εντοπίζεται σε μεγάλο ποσοστό και σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. [10], [15], [16]

2.1.4. Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

Οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως είναι από τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ. Τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων, η αυξημένη LH και η αντίσταση της ινσουλίνης αποτελούν τις ορμονικές διαταραχές που συνοδεύουν το ΣΠΩ, οι οποίες επηρεάζουν την ωοθυλακιορρηξία της γυναίκας οδηγώντας σε διαταραχές του κύκλου και σε υπογονιμότητα. Αυτές περιλαμβάνουν την μηνορραγία, την ολιγομηνόρροια και την αμηνόρροια και εμφανίζονται σε γυναίκες από όλες τις ηλικίες που διαγιγνώσκονται με ΣΠΩ. [17]

2.1.5. Παχυσαρκία

Τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά της παχυσαρκίας στις γυναίκες ανά τον κόσμο έχουν διπλασιαστεί, από 6% στο 15%. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια διαταραχή που σχετίζεται αρκετά με την παχυσαρκία. Η σχέση αυτή στηρίζεται στα ποσοστά εμφάνισης της παχυσαρκίας σε γυναίκες με ΣΠΩ, τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 38% με 88%. Οι γυναίκες αυτές εμφανίζουν ηπατικό λίπος και σπλαχνικό λίπος γύρω από την κοιλιακή χώρα. Αυτή η κατηγορία γυναικών εμφανίζει αυξημένα ποσοστά αντίστασης ινσουλίνης και μεταβολικού συνδρόμου. [18]

2.1.6. Υπερηχογραφικά ευρήματα

Η πολυκυστική μορφή των ωοθηκών αποτελεί το 3^ο κριτήριο του Rotterdam. Στα υπερηχογραφικά ευρήματα των γυναικών με ΣΠΩ παρατηρούνται το λιγότερο 25 μικρά ωοθυλάκια, η διάμετρος των οποίων κυμαίνεται από 2 με 9 mm σε μία ωοθήκη ή και στις δυο. Ο όγκος της ωοθήκης ξεπερνά τα 10 ml. [21]

Τα τελευταία χρόνια πέρα από την χρήση του υπέρηχου για την διάγνωση της πολυκυστικής μορφής των ωοθηκών έχει αναπτυχθεί και μια άλλη μέθοδος αξιολόγησης του ΣΠΩ, η μέτρηση της αντιμυλλέριους ορμόνης (AMH), η οποία χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο του υπέρηχου για την διάγνωση του ΣΠΩ. Οι τιμές της AMH σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι 2 με 3 φορές μεγαλύτερες από εκείνες με φυσιολογικές τιμές. Στο ΣΠΩ οι τιμές κυμαίνονται από 20 με 81.6 pmol/L ενώ τα φυσιολογικά όρια είναι συνήθως 16.7 με 33.5 pmol/L. Παρόλα αυτά, πολλοί θεωρούν ότι η μέτρηση μόνο της AMH για τη διάγνωση του συνδρόμου δεν αποτελεί έγκυρο μέσο αξιολόγησης. [22]

2.2. Ορμονικές διαταραχές

2.2.1. Υπερανδρογοναιμία

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιείται για την διάγνωση του ΣΠΩ, σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam, είναι η περίσσεια ανδρογόνων που εμφανίζεται στο πλάσμα των γυναικών. Στο ΣΠΩ τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι αρκετά ψηλά σε σχέση με τα φυσιολογικά που παρουσιάζουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο υπερανδρογονισμός απαρτίζεται από υψηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, ελεύθερης τεστοστερόνης, SHBG (φυλοδεσμευτική σφαιρίνη), ανδροστενεδιόνη, δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA). Η ανδροστενεδιόνη είναι το κύριο ανδρογόνο, το οποίο παράγεται σε ένα μεγάλο ποσοστό από τις ωοθήκες και σε ένα μικρό από τα επινεφρίδια, και η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε τεστοστερόνη. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και η θειική

δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S) παράγονται κυρίως από τα επινεφρίδια και χρησιμεύουν ως δείκτες της έκκρισης της επινεφριδιακών ανδρογόνων.

Η υπερινσουλιαιμία που παρατηρείται στο ΣΠΩ οδηγεί σε υπερανδρογοναιμία αυξάνοντας τις τιμές της ελεύθερης τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη SHBG από το ήπαρ.

Στην κατάσταση του ΣΠΩ, η ωοθήκη δρα ως η κύρια πηγή ανδρογόνων λαμβάνοντας υπόψη ότι, στον υπερανδρογονισμό τόσο οι ωοθήκες όσο και τα επινεφρίδια είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην περίσσεια ανδρογόνων.[23], [12]

2.2.2. Ανωμαλίες του υποθαλάμου – υπόφυσης

Είναι γνωστό ότι στις περισσότερες περιπτώσεις με ΣΠΩ έχουμε αυξημένα επίπεδα LH (έως και 70%), ενώ τα επίπεδα της FSH είναι χαμηλότερα ή στα φυσιολογικά όρια. Τα υψηλά επίπεδα της LH οφείλονται σε αύξηση του εύρους και της συχνότητας των εκκριτικών ώσεων της ορμόνης. Αυτή η αύξηση οφείλεται στην ανάλογη αύξηση της έκκρισης της GnRH, η οποία είναι συνεχώς ταχεία στις γυναίκες με ΣΠΩ. [10]

2.2.3. Νεοπλάσματα επινεφριδίων

Τα αδενώματα των επινεφριδίων που εκκρίνουν ανδρογόνα προκαλούν ταχεία αύξηση της τριχοφυΐας που σχετίζεται με σοβαρή ακμή, αμηνόρροια και μερικές φορές αρρενοποίηση. Στα αδενώματα που εκκρίνουν ανδρογόνα, η DHEA-S είναι συνήθως αυξημένη πάνω από 6 mg/MI ή τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης του ορού φτάνουν πάνω από 200 ng/dL. [12]

2.3. Μεταβολικές διαταραχές

2.3.1. Υπερινσουλιαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη

Ασθενείς που παρουσιάζουν ΣΠΩ, περίπου 60-70%, εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά υπερινσουλιαιμίας. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη (περίπου 95% σε σχέση με γυναίκες με ΣΠΩ που έχουν κανονικό βάρος), η οποία είναι το αποτέλεσμα της υπερινσουλιαιμίας. Επίσης, η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετισθεί και με την υπερανδρογοναιμία.

Η περίσσεια ινσουλίνης διεγείρει την δραστικότητα του ενζύμου CYP17A, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των ανδρογόνων στα κύτταρα

θήκης. Επιπλέον, η περίσσεια αυτή ενισχύει την αύξηση της ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού, με αποτέλεσμα οι σωματικές εκδηλώσεις του υπερανδρογονισμού στο ΣΠΩ να είναι πιο έντονες από ότι στα φυσιολογικά επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης του ορού. [10], [24]

2.3.2. Μεταβολικό σύνδρομο

Οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν πολλά από τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο καθορίζεται από την παρουσία τουλάχιστον τριών από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Περιφέρεια μέσης 35 ίντσες ή μεγαλύτερη
- Επίπεδο τριγλυκεριδίων 150 mg/dL ή υψηλότερο
- Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μικρότερη από 50 mg/dL
- Αρτηριακή πίεση 130/85 mmHg ή υψηλότερη
- Επίπεδο γλυκόζης νηστείας 100 mg/dL ή υψηλότερο

Η εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα στις γυναίκες με ΣΠΩ επιδεινώνει την πρόσληψη βάρους όπως και τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο και η ινσουλινοαντίσταση εμφανίζεται δύο έως και τρεις φορές συχνότερα σε γυναίκες με ΣΠΩ από ότι σε γυναίκες ίδιας ηλικίας, και είναι πιο συχνό σε υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ.

2.3.3. Υπέρταση

Η υπέρταση είναι επίσης συχνή σε γυναίκες με ΣΠΩ. Τα ποσοστά εμφάνισης κυμαίνονται από 10% με 40%. Επιπλέον υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι έγκυες με ΣΠΩ έχουν αυξημένες πιθανότητες για προεκλαμψία σε σχέση με έγκυες χωρίς ΣΠΩ. Σύμφωνα με έρευνες οι γυναίκες με ΣΠΩ που εμφανίζουν υπέρταση έχουν υψηλό BMI σε σχέση με άλλες γυναίκες με ΣΠΩ. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης είναι αυξημένα σε γυναίκες με υπέρταση [25], [26]. Ενώ, σημαντικό ρόλο παίζει και η υπερανδρογοναιμία, η οποία εξαρτάται από την παχυσαρκία και την υπερινσουλιναίμία. Η σχέση της υπέρτασης με το ΣΠΩ αποτελεί παράγοντα για την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων στο μέλλον. [27], [31]

2.3.4. Δυσλιπιδαιμία

Με λίγα λόγια η δυσλιπιδαιμία είναι μια παθολογική κατάσταση της διαταραχής των λιπιδίων στο αίμα. Στα πλαίσια αυτής παρατηρείται αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και

των τριγλυκεριδίων, ενώ παρουσιάζεται και μείωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL). Ο συνδυασμός αυτών με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσει στην αθηροσκλήρωση.[28],[29]

Οι λιπιδιακές διαταραχές είναι αυξημένες στις γυναίκες με ΣΠΩ. Παρατηρείται αύξηση τριγλυκεριδίων, LDL και χοληστερόλης με ταυτόχρονη μείωση HDL. Σύμφωνα με έρευνα, η δυσλιπιδαιμία έχει δείξει ότι επηρεάζει το ορμονικό προφίλ των γυναικών με ΣΠΩ, ενώ η υπερανδρογοναιμία και η παχυσαρκία αποτελούν αιτίες εμφάνισης της διαταραχής των λιπιδίων. Επίσης, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί παράγοντα εμφάνισης οξειδωτικού στρες. [30]

2.4. Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι- Συνοδές διαταραχές

2.4.1. Διαβήτης τύπου 2

Έως και το 40% των γυναικών με κλασικό ΣΠΩ παρουσιάζουν επηρεασμένη ανοχή στην γλυκόζη ή διαβήτη τύπου 2 μέχρι την τέταρτη δεκαετία της ζωής, με την ηλικία και την πρόσληψη βάρους να δυσχεραίνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Το ΣΠΩ σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2 κατά τέσσερις φορές. Μερικές ασθενείς με ΣΠΩ μπορεί επίσης να παρουσιάζουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως κοιλιακή παχυσαρκία, υπέρταση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL). [10]

Η υπερανδρογοναιμία και η ανωοθυλακιορρηξία που παρατηρείται στο ΣΠΩ είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία ενισχύει την σύνθεση και την έκκριση των ανδρογόνων από τις ωοθήκες ενεργώντας ως γοναδοτροπίνη. Έρευνες δείχνουν ότι η λιποτοξικότητα, που προκύπτει από την περίσσεια βάρους, αποτελεί το κλειδί για την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης και του διαβήτη τύπου 2 το οποίο εξηγεί την αύξηση των ανδρογόνων.

Ωστόσο, μπορεί στην εφηβεία η διάγνωση του ΣΠΩ να είναι δύσκολη αλλά είναι πολύ σημαντική γιατί είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 αλλά και μεταβολικών διαταραχών. Η διάγνωση της ινσουλινοαντίστασης ή του διαβήτη τύπου 2 είναι πολύ σημαντική για τις γυναίκες με ΣΠΩ καθώς μπορεί να εμφανιστούν στην ηλικία της εφηβείας πριν από τα κυρία συμπτώματα του ΣΠΩ. [31]

2.4.2. Διαταραχές πηκτικότητας- καρδιοαγγειακά προβλήματα

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι ένα ποσοστό των πασχόντων γυναικών μπορούν να εμφανίσουν διαταραχές πηκτικότητας καθώς και καρδιοαγγειακά προβλήματα, ανεξαρτήτου ηλικίας, βάρους ή μεταβολικών

διαταραχών. Η υπερανδρογοναιμία και η υπερινσουλιαιμία του ΣΠΩ αυξάνουν την πιθανότητα των καρδιοπαθειών. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται αγγειακές αλλαγές, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η ακαμψία των αρτηριών σε γυναίκες με ΣΠΩ. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία πυροδοτείται από την χρόνια φλεγμονή, οδηγεί σε αθηροσκλήρωση. Το οξειδωτικό στρες, οι θρομβώσεις και η φλεγμονή αποτελούν καρδιακοί κίνδυνοι και επιβαρύνουν την ενδοθηλιακή κυτταρική δυσλειτουργία. [19]

Σύμφωνα με έρευνες, το ΣΠΩ έχει συσχετισθεί με συσσώρευση αιμοπεταλίων και χαμηλά ποσοστά ινωδογόνου στο πλάσμα. Παρόλα αυτά, ακόμα δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες που να επιβεβαιώνουν με σιγουριά αυτό το αποτέλεσμα.[20]

2.4.3. Διαταραχές αναπνοής

Οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο και υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες, τα οποία αποτελούν επιπρόσθετες παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ για συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου θα πρέπει, αν κριθεί απαραίτητο, να συνοδεύεται από πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, ώστε να τεθεί η οριστική διάγνωση. Εάν διαγνωστεί αποφρακτική άπνοια του ύπνου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση, περιλαμβανομένου του αερισμού με συνεχή θετική πίεση των αεραγωγών. [10]

2.4.4. Καρκίνος ενδομήτριου

Οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν επίσης αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομήτριου κατά 2,7 φορές. Ένας παράγοντας που συντελεί σε μεγάλο βαθμό σε αυτόν τον κίνδυνο κακοήθειας είναι η παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα που δεν αντιρροπούνται από προγεστερόνη επί απουσίας ωοθυλακιορρηξίας. Σύμφωνα με έρευνα, σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ το πάχος του ενδομήτριου πάνω από 7 χιλιοστά σχετίζεται με υπερπλασία ενδομήτριου. Σε παρατεταμένη αμηνόρροια, σε ανεξήγητη έκθεση οιστρογόνων ή σε ασυνήθιστη κοιλιακή αιμορραγία γίνεται κοιλικός υπέρηχος ή/και βιοψία ενδομήτριου για την αξιολόγηση του πάχους του ενδομήτριου. [32], [33]

2.4.5. Ψυχολογικές διαταραχές

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι τα ποσοστά κατάθλιψης και στρες σε γυναίκες με ΣΠΩ έχουν αυξηθεί σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής αυτών των γυναικών. Συγχρόνως, η χαμηλή αυτοεκτίμηση που παρατηρείται σε γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να αποδοθεί στην κλινική εικόνα του συνδρόμου, όπως η παχυσαρκία (σύμφωνα με έρευνες αποτελεί την κύρια αιτία), η τριχοφυΐα, η ανδρική αλωπεκία και η ακμή. Επίσης, η υπερανδρογοναιμία και η υπογονιμότητα, είναι χαρακτηριστικά του ΣΠΩ που επιβαρύνουν ακόμα περισσότερο την ψυχολογική κατάσταση της γυναίκας. Επιπλέον, η κατάθλιψη έχει συσχετισθεί με ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές όπως τον διαβήτη και τον υπερθυρεοειδισμό. Παρόλα αυτά τα αίτια για τα αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης και στρες σε γυναίκες με ΣΠΩ παραμένουν ανεξήγητα. [38], [39]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΠΩ

3.1. Ορισμός

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 12,7% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας θεωρείται υπογόνιμο. Ένα ζευγάρι θεωρείται υπογόνιμο μετά από ανεπιτυχείς προσπάθειες επίτευξης εγκυμοσύνης επί 1 χρόνο. [34]

Για να επιτευχθεί σύλληψη, οι αρσενικοί και θηλυκοί γαμέτες πρέπει να ενωθούν σε ένα βέλτιστο στάδιο ωρίμανσης, και αυτό να ακολουθηθεί από τη μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου στην κοιλότητα της μήτρας τη στιγμή που το ενδομήτριο είναι σε θέση να υποστηρίξει τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη και εμφύτευσή του. Για να συμβούν όλα τα παραπάνω, θα πρέπει τόσο το ανδρικό όσο και το θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα να είναι ανατομικά και λειτουργικά ακέραια για να γίνει σωστά η γονιμοποίηση του ωαρίου. Ακόμα και όταν πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση, εκτιμάται ότι περισσότερο από το 70% των εμβρύων που προκύπτουν είναι ανώμαλα και δεν αναπτύσσονται ή καθίστανται μη βιώσιμα λίγο μετά την εμφύτευση.

Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα της αναπαραγωγικής διαδικασίας, είναι αξιοσημείωτο ότι περίπου το 80-85% των ζευγαριών επιτυγχάνουν σύλληψη εντός ενός έτους. Πιο αναλυτικά, το 25% συλλαμβάνει εντός του πρώτου μήνα, το 60% εντός 6 μηνών, το 75% εντός 9 μηνών και το 90% μέχρι τους 18 μήνες. Μετά από 18 μήνες σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία, τα υπόλοιπα ζευγάρια έχουν χαμηλό ποσοστό επιτυχίας σύλληψης ανά μήνα χωρίς θεραπεία και πολλά από αυτά μπορεί να έχουν ξεκάθαρους παράγοντες που τα καθιστούν πλήρως υπογόνιμα. [35]

3.2. Αιτιολογία υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα ονομάζεται πρωτοπαθής όταν εμφανίζεται χωρίς να έχει ποτέ προηγηθεί παλαιότερη εγκυμοσύνη και δευτεροπαθή όταν έχει προηγηθεί σύλληψη στο παρελθόν. Όλοι οι αιτιολογικοί παράγοντες μπορεί να σχετίζονται τόσο με πρωτοπαθή όσο και με δευτεροπαθή υπογονιμότητα. [35]

Οι συνθήκες που επηρεάζουν τη γονιμότητα χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) γυναικείοι παράγοντες (65%), β) ανδρικοί παράγοντες (20%) και γ) ανεξήγητοι παράγοντες (15%). [36]

Οι παράγοντες που αφορούν την γυναικεία υπογονιμότητα είναι τα προβλήματα ωορρηξίας, τα ανατομικά (π.χ. δίκερη μήτρα, βλάβες των σαλπίγγων), τα περιτοναϊκά (π.χ. πυελικές συμφύσεις) και της τραχηλικής

βλέννας. Η πιο κοινή αιτία υπογονιμότητας είναι η ανωοθυλακιορρηξία με ποσοστό περίπου 25%, ενώ το 70% των γυναικών με προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας έχουν ΣΠΩ. [34]

3.3. Αξιολόγηση υπογονιμότητας

Οι συνηθέστερες αιτίες της γυναικείας και της ανδρικής υπογονιμότητας διερευνώνται κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης της υπογονιμότητας. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι περισσότεροι από έναν παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στην υπογονιμότητα του ζευγαριού.

3.4. Υπογονιμότητα και ΣΠΩ

3.4.1. Ιστορικό

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το κύριο αίτιο υπογονιμότητας είναι η ανωοθυλακιορρηξία, η οποία εμφανίζεται σε γυναίκες με ΣΠΩ. Είναι σημαντικό λοιπόν να παρθεί ένα ιστορικό τακτικής προβλέψιμης έμμηνου ρύσης, το οποίο δείχνει σημαντικά τους κύκλους ωορρηξίας της γυναίκας. Οι περισσότερες γυναίκες με κανονικούς κύκλους (κάθε 22 με 35 ημέρες) έχουν ωοθυλακιορρηξία, ειδικά εάν έχουν προεμμηνορρυσιακά συμπτώματα (π.χ. αλλαγές στο μαστό, μετεωρισμός και αλλαγές διάθεσης).

3.4.2. Διερεύνηση

Οι απλούστερες εξετάσεις για την επιβεβαίωση της ύπαρξης της φυσιολογικής ωορρηξίας είναι οι διαδοχικές μετρήσεις της LH των ούρων, με τις οποίες αξιολογούνται η διάρκεια της ωχρινικής λειτουργίας, καθώς και τα επίπεδα της προγεστερόνης στο ορό στο μέσο της ωχρινικής φάσης, με τα οποία αξιολογείται το επίπεδο της ωχρινικής λειτουργίας. Η ωορρηξία λαμβάνει χώρα περίπου 24 ώρες μετά την εύρεση της απότομης αύξησης της LH στα ούρα.

Άλλη διαγνωστική εξέταση για την αξιολόγηση της ωορρηξίας είναι η ανεύρεση συγκέντρωσης προγεστερόνης στον ορό και την ανταπόκριση του ενδομήτριου στην προγεστερόνη. Τιμή άνω των 5 ng/mL είναι ενδεικτική της παρουσίας ωοθυλακιορρηκτικής δραστηριότητας, αλλά στο μέσο της ωχρινικής φάσης συνήθως υπερβαίνουν τα 10 ng/mL σε κύκλους στους οποίους έχει πραγματοποιηθεί σύλληψη. Ακόμα και όταν υπάρχει ωορρηξία, η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης μπορεί να είναι υπεύθυνη για υπογονιμότητα. [10], [12]

3.4.3. Δυσλειτουργία ωορρηξίας- διαταραχές εμμήνου ρύσεως

Μια συνήθης αιτία για δυσλειτουργία της ωορρηξίας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι το ΣΠΩ. Χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία. Ωστόσο η ανωοθυλακιορρηξία ευθύνεται για την υπογονιμότητα και τις διαταραχές της έμμηνου ρύσεως.

Οι διαταραχές έμμηνου ρύσεως χαρακτηρίζονται από αραιομηνόρροια ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και κατά συνέπεια απουσία τακτικής κυκλικής ωορρηξίας. Η διαταραχή αυτή συνήθως αρχίζει από τα εφηβικά χρόνια και εμφανίζεται με φυσιολογική ή ελάχιστα καθυστερημένη εμμηναρχή ακολουθούμενη από ακανόνιστους κύκλους. Η έμμηνος ρύση μπορεί αρχικά να είναι φυσιολογική και αργότερα να εμφανιστεί η διαταραχή στην κυκλικότητα της σε συνδυασμό με την αύξηση βάρους.

Σύμφωνα με τους Stein και Leventhal, η σύλληψη σε γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να καθυστερήσει λόγω της μη τακτικής ωορρηξίας και γυναίκες με αραιομηνόρροια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν συχνά να υποβάλλονται σε θεραπείες πρόκλησης ωορρηξίας, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). [37]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

4.1. Αντιμετώπιση παχυσαρκίας

Ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ και BMI > 30 kg/m² ενδέχεται να μην έχουν φυσιολογικό κύκλο. Έρευνες δείχνουν ότι το 5 με 10% μετά από απώλεια κιλών εμφανίζουν φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Επίσης η απώλεια κιλών από υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ αυξάνουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σχέση με αυτές που έχουν γνωστά μεταβολικά νοσήματα. [40]

4.2. Αντιμετώπιση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως

4.2.1 Προγεσταγόνα

Η χορήγηση εξωγενούς προγεστερόνης αποτρέπει την ανωοθυλακιορρηξία και μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης επιτρέποντας την επαναφορά του φυσιολογικού κύκλου και της γονιμότητας της γυναίκας. [55]

4.2.2. Αντισυλληπτικά

Τα αντισυλληπτικά από του στόματος, περιέχουν μικρές δόσεις προγεστερόνης και οιστρογόνων και αποτελούν την βασική θεραπεία του συνδρόμου βελτιώνοντας κυρίως τα συμπτώματα της υπερανδρογοναιμίας (ακμή, τριχοφυΐα κ.τ.λ.) και τους άστατους κύκλους της γυναίκας. Συγκεκριμένα, ο ρόλος των αντισυλληπτικών είναι η καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας (καταστέλλει την έκκριση της LH) με σκοπό την μείωση παραγωγής των ανδρογόνων και επομένως των συμπτωμάτων της υπερανδρογοναιμίας. Επίσης, μέσω της προγεστερόνης προστατεύεται το ενδομήτριο από την συνεχή έκθεση των οιστρογόνων, η οποία αυξάνει την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου. Έρευνες δείχνουν ότι μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο περίπου 50% με 70%. [52]

4.2.3. Μετφορμίνη

Σύμφωνα με έρευνες η χορήγηση μετφορμίνης βοηθάει στην βελτίωση της ωοθυλακιορρηξίας και αυξάνει τα ποσοστά εγκυμοσύνης στις γυναίκες με ΣΠΩ. Επίσης, μειώνει την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, την αυξημένη πίεση του αίματος, τα επίπεδα της χοληστερόλης και ελαττώνει τα συμπτώματα της υπερανδρογοναιμίας [53]. Η ημερήσια δόση είναι περίπου 850 mg ενώ για τις υπέρβαρες η δόση αυξάνεται στα 1.5 με 2.5 gr. [54]

4.3. Αρχική θεραπεία υπογονιμότητας του ΣΠΩ

Οι αιτίες της υπογονιμότητας του ΣΠΩ είναι κυρίως δυο: η χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και η υπερέκκριση της LH. [7]

4.3.1. Κιτρική κλομιφαίνη

Για τις περισσότερες γυναίκες με ΣΠΩ το φάρμακο εκλογής είναι η κιτρική κλομιφαίνη (αντιοιστρογόνο). Οι ασθενείς με ΣΠΩ εμφανίζουν ανωοθυλακιορρηξία λόγω χρόνιας, ήπιας καταστολής της απελευθέρωσης FSH. Οι γυναίκες αυτές έχουν συχνά αυξημένη παραγωγή ωοθηκικών και επινεφριδιακών ανδρογόνων. Η κλομιφαίνη είναι μια αντιοιστρογονική θεραπεία, αναστέλλει την αρνητική επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων από τον υποθάλαμο, προκαλώντας αύξηση της FSH και διέγερση της ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Η διαχείριση της κιτρικής κλομιφαίνης απαιτεί η γυναίκα να προβεί σε ενδοκρινολογικές και υπερηχογραφικές εξετάσεις για να εκτιμήσουν την ακριβή μέρα της ωοθυλακιορρηξίας και να αποτρέψουν τις πολλαπλές εγκυμοσύνες. Κατά την διάρκεια του υπερήχου, που συνήθως πραγματοποιείται την 11^η με 14^η μέρα του κύκλου, εκτιμούν την ανάπτυξη του ωοθυλακίου καθώς και το πάχος του ενδομήτριου. [35], [40]

4.3.2. Λετροζόλη

Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι ο αναστολέας αρωματάσης λετροζόλη υπερέχει έναντι της κλομιφαίνης στην πρόκληση της ωορρηξίας, καθώς μειώνει το ρίσκο για την πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων. Ένα άλλο πλεονέκτημα αυτού είναι ότι δεν επηρεάζει το πάχος του ενδομήτριου σε σχέση με την κλομιφαίνη. Παρόλα αυτά έρευνες έχουν δείξει ότι η λετροζόλη δεν αυξάνει ιδιαίτερα τα ποσοστά εγκυμοσύνης και για αυτό τον λόγο παραμένει ως δεύτερο φάρμακο στην θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΣΠΩ. [40]

4.3.3. Μετοφομίνη

Η μετοφομίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και μόνη της και να οδηγήσει σε ωορρηξία και εγκυμοσύνη σε ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ. Έρευνες δείχνουν ότι η μετοφομίνη αυξάνει τους ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους στις γυναίκες με ΣΠΩ, ενώ αποτελεί το κύριο φάρμακο για ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ. [40], [54]

4.3.4. Γοναδοτροπίνες

Για τις γυναίκες που δεν επιτυγχάνουν ωοθυλακιορρηξία με κιτρική κλομιφαίνη ή λετροζόλη ή μετορμίνη το επόμενο βήμα είναι η χορήγηση γοναδοτροπινών. Εάν τα επίπεδα της LH του ορού δεν είναι αυξημένα τότε χορηγούνται γοναδοτροπίνες, οι οποίες περιέχουν κυρίως FSH. Χρειάζεται προσεκτική ταυτόχρονη υπερηχογραφική παρακολούθηση. Με αυτή την προσέγγιση, οι περισσότεροι ειδικοί επιτυγχάνουν σημαντική αποτελεσματικότητα χωρίς επιπλοκές, όπως το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS). Το πιο σημαντικό στοιχείο είναι ο χρόνος χορήγησης της hCG. Η χορήγηση αναβάλλεται εφόσον υπάρχουν 6 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 14 mm ή μικρότερα (ώστε να αποφύγουμε το OHSS) ή 3 ή περισσότερα ωοθυλάκια 16 mm ή μεγαλύτερα (για να ελαττωθεί ο κίνδυνος της πολλαπλής εγκυμοσύνης). [40]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΣΠΩ

5.1. Γενικά

Η εξωσωματική γονιμοποίηση και η τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έκαναν δυνατή την απόκτηση υγιών παιδιών σε ζευγάρια που μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ελπίδα για τεκνοποίηση. Η επίτευξη εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση του ωάριου και μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα της γυναίκας, αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση των ζευγαριών με προβλήματα γονιμότητας. Από την γέννηση της Louise Brown το 1978, μέχρι σήμερα, έχουν γεννηθεί χιλιάδες παιδιά με την μέθοδο αυτή.

Η πρώτη κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση επιτεύχθηκε το 1978 με φυσικό κύκλο, χωρίς ωοθηκική διέγερση. Οι πρώτες προσπάθειες αφορούσαν κυρίως γυναίκες με σαλπγγικό παράγοντα. Με την πάροδο του χρόνου επεκτάθηκαν σε μια ποικιλία άλλων περιπτώσεων στειρότητας και υπογονιμότητας, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα σε υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν ένα παιδί. [7], [56]

5.2. Εξωσωματική γονιμοποίηση και ΣΠΩ

Για τις γυναίκες με ΣΠΩ, οι οποίες δεν πέτυχαν σύλληψη μετά από 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους με τις παραπάνω θεραπείες, η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αποτελεί μια εναλλακτική λύση. Η επιτυχία της IVF σε αυτές τις γυναίκες φθάνει περίπου 82%. [7]

5.3. Αρχική προσέγγιση των ζευγαριών για IVF

Ο έλεγχος των ασθενών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση της διαδικασίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και στοχεύει στον προσδιορισμό της καταλληλότητας της θεραπείας (έχει ολοκληρωθεί η εκτίμηση της υπογονιμότητας; έχουν ληφθεί υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές; έχουν εξαντληθεί;), αλλά και στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου της εξωσωματικής γονιμοποίησης στα μέτρα των αναγκών του ζευγαριού.

Γενικά και οι δυο σύντροφοι πρέπει να είναι υγιείς και να αποκλειστούν οι τυχόν αντενδείξεις από τη γυναίκα. Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης μαζί με τους κίνδυνους, το κόστος και το σωματικό και ψυχικό στρες, πρέπει να συζητούνται με τους υποψήφιους γονείς. Τα αναμενόμενα ποσοστά επιτυχίας πρέπει να παρουσιάζονται και να αποσαφηνίζονται με προσοχή, στην κάθε μεμονωμένη κλινική περίπτωση.

Στην αρχική συζήτηση, οι υποψήφιοι για εξωσωματική γονιμοποίηση πρέπει να υποβληθούν σε λεπτομερές ερωτηματολόγιο για τη μέχρι τώρα

πορεία όσον αφορά την προηγούμενη θεραπεία. Επίσης πρέπει να τεθούν ερωτήσεις για τυχόν προηγούμενες προσπάθειες IVF ή κύκλων ωοθηκικής διέγερσης.[7]

5.3.1. Αρχικές εξετάσεις της γυναίκας

Η φυσική εξέταση της γυναίκας πρέπει να περιλαμβάνει αμφίχειρη ψηλάφηση της μήτρας του μεγέθους της, καθώς και της θέσης της, αλλά και υπερηχογράφημα μήτρας ή δοκιμαστική μεταφορά για να προσδιοριστεί το βάθος της ενδομήτριας κοιλότητας και η ευκολία ή δυσκολία της πιθανής εμβρυομεταφοράς. Επιπλέον το τεστ ΠΑΠ και οι κατάλληλες τραχηλικές καλλιέργειες (χλαμύδα, ουρεόπλασμα, μυκόπλασμα κτλ.), μπορεί να ληφθούν στη διάρκεια της φυσικής εξέτασης. Επίσης πρέπει να αποκλειστούν ενδομητρικές παθολογίες (συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας) και μεγάλες ή πολλαπλές χωροκατακτητικές ανωμαλίες (υποβλεννογόνια ινομύματα, πολύποδες, συμφύσεις) μέσω της ακτινογραφίας και να διερευνώνται περαιτέρω με υστεροσκόπηση (ή με λαπαροσκόπηση όπου χρειάζεται), και να αντιμετωπίζονται χειρουργικά καθώς μπορεί να εμποδίζουν την εμφύτευση της βλαστοκύστης ή να αυξήσουν τον κίνδυνο για αυτόματη αποβολή ή πρόωρο τοκετό. [7]

5.3.2. Αρχικές εξετάσεις του άνδρα

Κάθε εργαστήριο της εξωσωματικής πρέπει να πραγματοποιήσει μια πλήρη ανάλυση του σπέρματος, στην προσπάθεια να ανιχνευθεί πιθανός ανδρικός παράγοντας και να προσδιοριστεί μια ιδανική τεχνική απόσπασης σπέρματος από τον ασθενή. Περαιτέρω εξετάσεις, όπως καλλιέργεια σπέρματος ή ανίχνευση αντισπερματικών αντισωμάτων, θα εξαρτηθούν από την αρχική εξέταση του σπέρματος. Αν η ποιότητα του σπέρματος είναι χαμηλή, τόσο ώστε να μπορεί να προβλεφθεί ένα υψηλός κίνδυνος αποτυχίας γονιμοποίησης, πρέπει να συζητούνται με το ζευγάρι άλλες επιλογές. [7]

5.4. Στάδια εξωσωματικής γονιμοποίησης

Τα κυριότερα στάδια της IVF είναι:

A) Η προετοιμασία της γυναίκας

- Ορμονικός έλεγχος(FSH, LH, PRL)
- Καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος
- Έλεγχος για ηπατίτιδα και AIDS
- Έλεγχος για αντισπερματικά αντισώματα στον ορό της γυναίκας [7]

B) Η προετοιμασία του άνδρα

- Εξέταση σπέρματος
- Καλλιέργεια σπέρματος
- Αναζήτηση αντισωμάτων IgG και IgA (επί προβλήματος σπέρματος)
- Προσκόμιση σπέρματος 2 ώρες πριν την ωοληψία
- Απαραίτητα τα σπερματοζωάρια να είναι περίπου $150.000/\text{cm}^3$ μετά την επεξεργασία του σπέρματος [7]

Γ) Βασική διαδικασία της IVF

1. Προκαταρκτική εξέταση
2. Διέγερση των ωοθηκών
3. Παρακολούθηση της ωρίμανσης των ωοθυλακίων
4. Ωοληψία
5. Γονιμοποίηση
6. Εμβρυομεταφορά (υστέρα από 48-72 ώρες)
7. Διάγνωση κύησης μετά από 15 μέρες

5.5. Ωοθηκική διέγερση

Η ωοθηκική δυσλειτουργία αποτελεί την κυριότερη ένδειξη για τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών με σκοπό την πολλαπλή ωοθηκική διέγερση. Τα συχνότερα αίτια ωοθηκικής δυσλειτουργίας αποτελούν το ΣΠΩ και η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Ενώ σε μικρότερο βαθμό αποτελούν οι διαταραχές του υποθάλαμου-υπόφυσης, οι θυρεοειδοπάθειες, οι ωοθηκικοί όγκοι ή επινεφριδιακές διαταραχές. Η θεραπεία των ωοθηκικών διαταραχών συνίσταται η εντόπιση και η αντιμετώπιση των αιτιών που την προκαλεί και στην συνέχεια πραγματοποιείται η εφαρμογή του πρωτοκόλλου της ωοθηκικής διέγερσης. [7]

5.5.1. Κιτρική κλομιφαίνη

Η κιτρική κλομιφαίνη (CC) αποτελεί θεραπεία επιλογής για χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, η οποία χαρακτηρίζει το ΣΠΩ. [41]

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένας οιστρογονικός αγωνιστής και ανταγωνιστής και παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την 17 β-οιστραδιόλη. Καταλαμβάνει τους οιστρογονικούς υποδοχείς του υποθάλαμου, αυξάνοντας την έκκριση της GnRH μέσω της καταστολής της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Παράλληλα, προκαλεί αύξηση της παραγωγής FSH και της LH. Επίσης η κιτρική κλομιφαίνη αυξάνει της ενδογενείς γοναδοτροπίνες οι

οποίες διεγείρουν τις ωοθήκες αυξάνοντας τον αριθμό των ωοθυλακίων. [41], [7]

Η κλομιφαίνη χορηγείται σε δισκία των 50 ή 100 mg ξεκινώντας από την 2^η μέρα μέχρι την 5^η μέρα του κύκλου και αναμένεται ωοθυλακιόρρηξια 5- 12 μέρες μετά το τέλος χορήγησης των δισκίων. Η παρακολούθηση του κύκλου γίνεται με συνεχή υπερηχογραφήματα, μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης (E2) και της LH. Όταν πλησιάζει ο χρόνος ωριμότητας του ωοθυλακίου, μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά ανθρώπινη γοναδοτροπίνη (hCG). Πιο αναλυτικά, η hCG χορηγείται όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φθάσει πάνω από 17 χιλ. και το πάχος ενδομήτριου πάνω από 7 χιλ., ενώ η λήψη των ωοκυττάρων γίνεται μετά από 36 ώρες. [42], [7]

Έρευνες έδειξαν ότι πάνω από 80% των γυναικών καταφέρνουν να μείνουν έγκυες μέσα στους πρώτους 3 κύκλους θεραπείας. Ωστόσο οι γυναίκες που δεν επιτυγχάνουν ωοθυλακιόρρηξια μετά από 3 κύκλους ωοθηκικής διέγερσης με κιτρική κλομιφαίνη, πρέπει να οδηγηθούν σε άλλες θεραπείες. [42]

5.5.2. Γοναδοτροπίνες

Τις περισσότερες φορές οι γοναδοτροπίνες χρησιμοποιούνται επί αποτυχίας θεραπείας με την κιτρική κλομιφαίνη. Δρουν στους υποδοχείς των ωοθυλακίων της ωοθήκης οδηγώντας στην πρόκληση ωοθηκαλιόρρηξιας. Ωστόσο η χορήγηση γοναδοτροπινών είναι υπεύθυνες για την υπερδιέγερση των ωοθηκών (OHSS) και την πρόωρη έκκριση της LH.

Οι γοναδοτροπίνες μπορεί να εμμηνοπαυσιακές ή ανασυνδιασμένες, και παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις FSH και LH. Οι δόσεις γοναδοτροπίνης μπορεί να ξεκινούν από 10.000 IU, 5.000 IU και 2.500 IU. Ανάλογα την περίπτωση της κάθε γυναίκας δίνονται και οι ανάλογες δοσολογίες. Η θεραπεία με γοναδοτροπίνες αρχίζει με ημερήσια ενέσιμη δόση, η οποία ξεκινάει συνήθως από την 3^η μέρα του κύκλου και διαρκεί περίπου 12- 16 μέρες, αλλά μπορεί να φτάσει και 21 μέρες σε κάποιες γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται εύκολα στην θεραπεία. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E2) μετριούνται καθημερινά, με ταυτόχρονη υπερηχογραφική παρακολούθηση. Η χορήγηση γοναδοτροπινών σταματάει όταν τουλάχιστον 4-5 ωοθυλάκια είναι >16 mm και υπάρχουν πάνω από 20 ωοθυλάκια σε κάθε ωοθήκη. Επίσης η οιστραδιόλη (E2) πρέπει να είναι >14.000 pmol/l, ενώ το πάχος του ενδομήτριου πρέπει να ξεπερνά τα 7 χιλ., έτσι ώστε να χορηγηθεί η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για να πραγματοποιηθεί η ωορρηξία. Στη συνέχεια γίνεται λήψη ωοκυττάρων εντός 36 ωρών. [43], [44]

5.5.3. GnRH αγωνιστές- Πρωτόκολλα

Οι GnRH αγωνιστές προκαλούν έντονη απάντηση των γοναδοτροπινών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η παρατεταμένη κατάληψη του υποδοχέα της GnRH οδηγεί σε απευαισθητοποίηση της υπόφυσης, με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της LH και της FSH, και την καταστολή των ωοθηκών, παρεμποδίζοντας την ωοθυλακιωρηξία.

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την διέγερση των ωοθηκών, διακρίνονται στο μακρύ, το βραχύ και το υπερβραχύ. Η διαφορά τους κρίνεται ανάλογα με τον χρόνο χορήγησης των GnRH αγωνιστών. Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται και το πρωτόκολλο του GnRH ανταγωνιστή. [45]

5.5.3.1. Μακρύ Πρωτόκολλο

Το μακρύ πρωτόκολλο αποτελεί την ευρέως διαδεδομένη θεραπεία για την πρόκληση ωοθυλακιωρηξίας στον χώρο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η χορήγηση του GnRH αγωνιστή μπορεί να πραγματοποιηθεί με 3 διαφορετικούς τρόπους: α) έναρξη χορήγησης την 21^η μέρα του κύκλου, με την προϋπόθεση να είναι σε κύκλο 28 ημερών, β) έναρξη χορήγησης την 2^η μέρα του κύκλου και γ) 3 μέρες πριν το τέλος χορήγησης με τα αντισυλληπτικά χάπια.

A) Όπως αναφέρεται παραπάνω, η παρατεταμένη χορήγηση των GnRH αγωνιστών, η οποία διαρκεί 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την 21^η μέρα του τελευταίου κύκλου οδηγεί στην καταστολή της υπόφυσης και επομένως την μειωμένη έκκριση των ενδογενών γοναδοτροπινών. Επιπλέον παρουσιάζεται χαμηλή έκκριση της οιστραδιόλης, ενώ τα ωοθυλάκια δεν ξεπερνούν σε μέγεθος τα 10χιλ. υπερηχογραφικά.

Με τα δεδομένα αυτά, πραγματοποιείται στην συνέχεια η διέγερση των ωοθηκών με την εξωτερική χορήγηση γοναδοτροπινών, που οδηγούν στην πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλάκιων.

Με λίγα λόγια, γίνεται διακοπή του φυσικού κύκλου και αναλαμβάνεται ο έλεγχος υπόφυσης-ωοθηκών εξωτερικά.

B) Στο μακρύ πρωτόκολλο 2^{ης} μέρας γίνεται αρχικά διέγερση ωοθηκών και στην συνέχεια καταστολή λειτουργίας της υπόφυσης με την χορήγηση του GnRH αγωνιστή την 2^η μέρα του κύκλου. Παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά οιστραδιόλης στον έλεγχο της καταστολής, ο οποίος επαναλαμβάνεται μετά από μια εβδομάδα υπερηχογραφικά και με ταυτόχρονο έλεγχο της οιστραδιόλης.

Γ) η χορήγηση του GnRH αγωνιστή γίνεται 3 μέρες πριν την διακοπή των αντισυλληπτικών στο πρωτόκολλο υπό αντισυλληπτικών. Συνιστάται σε

γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σε ασταθείς κύκλους, σε κυστικές διογκώσεις ωοθηκών κ.α. [45]

5.5.3.2. Βραχύ Πρωτόκολλο

Στο βραχύ πρωτόκολλο γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση των GnRH αγωνιστών και των εξωγενών γοναδοτροπινών. Απευθύνεται κυρίως σε γυναίκες με φτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στην πρόκληση πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων.

Η χορήγηση του GnRH αγωνιστή αρχίζει συνήθως την 1^η-2^η μέρα του κύκλου, ενώ η έναρξη των εξωγενών γοναδοτροπινών γίνεται την 2^η-3^η μέρα του κύκλου. Οι φάσεις καταστολής και διέγερσης δεν διαχωρίζονται και η συνολική διαδικασία του πρωτοκόλλου διαρκεί 10-15 μέρες. [45]

5.5.3.3. Υπερβραχύ πρωτόκολλο

Η βασική διαφορά αυτού από το βραχύ πρωτόκολλο βρίσκεται στην μικρή χρονική διάρκεια χορήγησης του GnRH αγωνιστή (περίπου 3 μέρες). Με λίγα λόγια, επιτυγχάνεται μόνο η διεγερτική δράση του αγωνιστή στην υπόφυση, η οποία οδηγεί στην αύξηση της ενδογενούς FSH. [45]

5.5.4. Πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστών

Όπως και στο μακρύ, έτσι και στο πρωτόκολλο των GnRH ανταγωνιστών συμβαίνει καταστολή της λειτουργίας της υπόφυσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρείται άμεσος υπογοναδισμός μέσω καταστολής έκκρισης της FSH και της LH. Ωστόσο με την χορήγηση των GnRH ανταγωνιστών δεν πραγματοποιείται αυξημένη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση που συμβαίνει στην αρχή χορήγησης των GnRH αγωνιστών. Συνιστάται κυρίως σε γυναίκες με ΣΠΩ.

Στο πρωτόκολλο πολλαπλής δοσολογίας, η έναρξη χορήγησης GnRH ανταγωνιστών (0,25 mg καθημερινά) γίνεται την 7^η μέρα του κύκλου (όταν τα ωοθυλάκια έχουν μήκος 14-16mm) και αφού έχει ξεκινήσει 5 μέρες νωρίτερα η διέγερση με χορήγηση γοναδοτροπινών. Κατά την διάρκεια χορήγησης γοναδοτροπινών γίνεται μέτρηση οιστραδιόλης, προγεστερόνης και υπερηχογραφικός έλεγχος ανά 1-3 μέρες. Όταν τουλάχιστον 3 ωοθυλάκια φτάσουν σε διάμετρο >18mm και η οιστραδιόλη είναι κάτω από 3000 pg/ml, τότε σταματάει η χορήγηση των ανταγωνιστών και πραγματοποιείται ωοθυλακιορρηξία με β-χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG). [45], [46], [47], [48]

Στο πρωτόκολλο μιας χορήγησης, δίνεται 1 ή 2 δόσεις (3 mg) GnRH ανταγωνιστών την 8^η μέρα του κύκλου, ενώ έχει προηγηθεί διέγερση από την

2^η μέρα με γοναδοτροπίνες. Η διαδικασία στην συνέχεια παραμένει ίδια σύμφωνα με τα παραπάνω πρωτοκόλλα. [49]

5.6. Διαδικασία της IVF

A. Ωοληψία

Από την έναρξη χορήγησης γοναδοτροπινών πραγματοποιείται τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση με ταυτόχρονη μέτρηση οιστραδιόλης. Μέχρι 3 τουλάχιστον ωοθυλάκια να φτάσουν στο ιδανικό μέγεθος (>18mm) και οι τιμές της οιστραδιόλης είναι περίπου 225-300 pg/ml τότε σταματά η χορήγηση γοναδοτροπινών και ξεκινάει η χορήγηση β-hCG (10.000 IU) για να επιτευχθεί η ωορρηξία και να πραγματοποιηθεί στην συνέχεια η ωοληψία. [50]

Η ωοληψία γίνεται 34-36 ώρες μετά την χορήγηση της β-hCG. Η διαδικασία αυτή γίνεται διακολπικά με την χρήση μιας ειδικής βελόνας που διαπερνά το τοίχωμα του κόλπου και απορροφά μέσω ειδικών σωληνάρων το περιεχόμενο (στο οποίο βρίσκεται το ωάριο και τα κοκκιώδη κύτταρα) του κάθε ωοθυλάκιου. Μετέπειτα διαχωρίζεται το ωοθηλακικό υγρό από τα ωάρια, τα οποία στην συνέχεια τοποθετούνται σε ειδικά τρυβλία, με καλλιεργητικό θρεπτικό υλικό. Τα τρυβλία τοποθετούνται σε ειδικό επωαστικό κλίβανο κάτω από κατάλληλες συνθήκες καλλιέργειας. Το πάχος, το μέγεθος, και η πυκνότητα των κοκκιωδών στοιβάδων που περιβάλλουν τα ωάρια είναι χαρακτηριστικά που εκτιμούν οι ειδικοί για την ωριμότητα των ωαρίων. [7], [45], [51]

B. Γονιμοποίηση in vitro (IVF)

Κατά την διάρκεια της ωοληψίας συλλέγεται το σπέρμα, το οποίο επεξεργάζεται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες πριν χρησιμοποιηθεί για την γονιμοποίηση. Τοποθετείται σε κάθε τρυβλίο περίπου 150.000 κινούμενα σπερματοζώαρια προκειμένου να γονιμοποιήσουν το ωάριο. Όλη η διαδικασία της γονιμοποίησης γίνεται σε ειδικά τρυβλία σε κατάλληλες συνθήκες (37° C, 5% CO₂, 98% υγρασία). Στη συνέχεια, τα γονιμοποιημένα ωάρια παρακολουθούνται 1 με 2 φορές το 24ωρο με την βοήθεια μικροσκοπίου. [7], [45], [51]

Μικρογονιμοποίηση (ICSI)

Σε περίπτωση αδυναμίας γονιμοποίησης του ωαρίου από το σπερματοζώαριο με την μέθοδο της IVF εφαρμόζεται σε πολλές περιπτώσεις η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης (ICSI). Σε αυτή την διαδικασία γίνεται τοποθέτηση ενός σπερματοζωαρίου μέσα στο ωάριο με την βοήθεια ειδικών εργαλείων. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται η μικροπιπέτα, η οποία

ακινητοποιεί το ωάριο προκειμένου με την ειδική βελόνα να εισάγουν το σπερματοζώαριο στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου και να γίνει η γονιμοποίηση.

Η μικρογονιμοποίηση ενδείκνυται κυρίως σε περιπτώσεις με σοβαρά προβλήματα στην ποιότητα του σπέρματος (ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία, χαμηλή κινητικότητα). [45]

C. Εμβρυομεταφορά

Η εμβρυομεταφορά είναι μια μη χειρουργική διακολπική τεχνική, δεν απαιτεί αναισθησία και διαρκεί περίπου 10 λεπτά.

Συνήθως γίνεται την δεύτερη ή τρίτη μέρα από την λήψη ωαρίου, όταν το έμβρυο είναι στο στάδιο των τεσσάρων ή οκτώ κυττάρων. Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται με την χρήση ενός ειδικού καθετήρα, στην άκρη του οποίου τοποθετούνται τα έμβρυα μαζί με 30μλ καλλιεργητικού υγρού. Δια μέσου του τράχηλου, ο ειδικός εισάγει τον καθετήρα, προκειμένου να φτάσει στην ενδομητρική κοιλότητα, όπου θα εναποθέσει τα έμβρυα. Όλη η διαδικασία γίνεται υπό κοιλιακή υπερηχογραφική παρακολούθηση. Στο τέλος, ο ειδικός ελέγχει τον καθετήρα με το μικροσκόπιο αν μεταφέρθηκαν με επιτυχία όλα τα έμβρυα στο ενδομήτριο. Μετά την εμβρυομεταφορά η γυναίκα παραμένει ξαπλωμένη για 1 ώρα περίπου.

Μετά από 14 μέρες γίνεται εξέταση αίματος στην γυναίκα προκειμένου να μετρηθούν οι τιμές της β-χοριακής γοναδοτροπίνης. [7], [45], [51]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί την συχνότερη, ανεξήγητης αιτίας, διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Εκτός από τις εμφανείς διαταραχές που συνοδεύουν την γυναίκα στην εξωτερική εμφάνιση, καθώς και τις μεταβολικές και ορμονικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο, υπάρχει και ο κίνδυνος πιθανών μακροχρόνιων παθήσεων.

Επιπρόσθετα, το ΣΠΩ φέρει προβλήματα στην φυσιολογική λειτουργία της ωορρηξίας με συνέπεια την υπογονιμότητα της γυναίκας. Ωστόσο, ασθενείς με ΣΠΩ μπορούν να πετύχουν εγκυμοσύνη με φυσικό τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, όταν γίνεται σωστή διατροφή για την διατήρηση του φυσιολογικού βάρους σώματος, σωματική άσκηση και λήψη των κατάλληλων φαρμακευτικών αγωγών που οδηγούν στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, τότε οι πιθανότητες εγκυμοσύνης είναι αυξημένες.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η πιο γνωστή μέθοδος αντιμετώπισης της υπογονιμότητας των γυναικών με ΣΠΩ μετά από αποτυχία φυσικής σύλληψης. Με τα πρωτόκολλα διέγερσης και τις κατάλληλες φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται στην διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης επιτυγχάνεται η ωρίμανση των ωαρίων και στην συνέχεια γονιμοποίηση αυτών. Με αυτό τον τρόπο, δίνεται η δυνατότητα στις γυναίκες με ΣΠΩ να αποκτήσουν ένα βιολογικά δικό τους παιδί με την βοήθεια της σύγχρονης αναπαραγωγικής ιατρικής .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Wendy M. Wolf, Rachel A. Wattick, Olivia N. Kinkade and Melissa D.Olfert (2018). Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. Received: 2 October 2018; Accepted: 14 November 2018; Published: 20 November 2018- International Journal of Environmental Research and Public Health.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463276>
- [2] Ashutosh Halder and Hemant Kumar (2020). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Pros and Cons of Various Diagnostic Criteria. Department of Reproductive Biology, AIIMS, New Delhi, India. Published: November 28, 2020
<https://www.researchgate.net/profile/Ashutosh-Halder/publication/349634472>
- [3] Dr Ricardo Azziz (2004). PCOS: a diagnostic challenge. Vol 8. No 6. 2004 644-648 Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/1274 on web 5 April 2004.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S14726483106164>
- [4] Witchel S.F.a · Azziz R.b,c · Oberfield S.E.d (2022). History of Polycystic Ovary Syndrome, Premature Adrenarche, and Hyperandrogenism in Pediatric Endocrinology. Vol.95, No. 6. November 2022
<https://www.karger.com/Article/Abstract/526722>
- [5] Luciano G. Nardo, William M. Buckett, Davina White, Alessandro G. Digesu, Stephen Franks, Vik Khullar (2002). Three-dimensional assessment of ultrasound features in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS): ovarian stromal volume does not correlate with biochemical indices. Human Reproduction, Volume 17, Issue 4, April 2002, Pages 1052–1055, Published: 01 April 2002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11925404>
- [6] Sylwia Bednarska, Agnieszka Siejka (2017). The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What’s new?. Department of Clinical Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland. Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online) Adv Clin Exp Med. 2017; 26(2):359–367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791858>
- [7] Ιωάννης Μ. Ματαλλιωτάκης, Δημήτριος Κ. Πανίδης, Ευγένιος Ε. Κουμαντάκης (2001). Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής- Διάγνωση και Θεραπεία της Υπογονιμότητας. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- [8] Nida Ajmal, Sanam Zeib Khan, Rozeena Shaikh (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. European

Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. Volume 3, July 2019.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590161319300948?via%3Dihub>

[9] Seema Patel (2018). Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Volume 182, September 2018, Pages 27-36.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076018300396?via%3Dihub>

[10] Neville F. Hacker, Joseph C. Gambone, Calvin J. Hobel. Essentials of obstetrics & gynecology (Αρχές στη Μαιευτική & Γυναικολογία)-sixth edition. Ιατρικές εκδόσεις, Λαγός Δημήτριος, ΚΕΦΑΛΑΙΟ 33- Αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια και υπερανδρογονικές διαταραχές.

[11] The Lancet Regional Health – Europe (2022). Polycystic ovary syndrome: What more can be done for patients? EDITORIAL| VOLUME 21, 100524, OCTOBER 2022. Published: October, 2022.

[https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(22\)00220-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(22)00220-4/fulltext)

[12] Charles R. B. Beckmann et al. ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ- 7^η Αγγλική έκδοση, 1^η Ελληνική έκδοση. Κεφάλαιο 40, σελ. 451-459. Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας 2018.

[13] DORTE GLINTBORG & MARIANNE ANDERSEN (2009). An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense, Denmark. Gynecological Endocrinology Volume 26, 2010 - Issue 4 Pages 281-296 | Received 06 Jul 2009, Accepted 10 Aug 2009, Published online: 08 Feb 2010.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09513590903247873>

[14] Chuan SS, Chang RJ (2010). Polycystic ovary syndrome and acne. Skin Therapy Letter, 01 Nov 2010, 15(10):1-4. C.C. Zouboulis et al. (eds.), Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea, 569 DOI 10.1007/978-3-540-69375-8_76, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.

<https://europepmc.org/article/med/21076799>

[15] Ayse Serap Karadağ MD, Yi You MD, PhD, Retno Danarti MD , Safaa Al-Khuzaei MD , WenChieh Chen MD (2018). Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. Clinics in Dermatology Volume 36, Issue 1, January–February 2018, Pages 48-53.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X17301633>

[16] Dr D. PANIDIS, S. SKIADOPOULOS, D. ROUSSO, D. IOANNIDES, E. PANIDOU (1995). Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Volume132, Issue6, June 1995, Pages 936-941. First published: June 1995. 3rd Department of Obstetrics and Gynaecology and the Department of Dermatology, Aristotle University Medical School, Thessaloniki. Greece.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1995.tb16952.x>

[17] Yuehui Zhang et al. (2021). The Treatment with Complementary and Alternative Traditional Chinese Medicine for Menstrual Disorders with Polycystic Ovary Syndrome. *Complementary and Alternative Medicine in Female Reproductive Endocrine Diseases*. Received 08 Dec 2020, Revised 02 Apr 2021, Accepted 13 Apr 2021, Published 18 May 2021.

<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/6678398/>

[18] Thomas M. Barber, Stephen Franks (2021). Obesity and polycystic ovary syndrome. First published: 18 January 2021. Volume95, Issue4, October 2021, Pages 531-541, book: *clinical endocrinology*.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14421>

[19] Ewa Rudnicka et al (2021). Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS (review). Received: 18 February 2021, Accepted: 31 March 2021, Published: 6 April 2021. *International Journal of Molecular Sciences*.

<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3789>

[20] Giovanni Targher et al, (2014). Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in polycystic ovary syndrome (review). *Semin Thromb Hemost*. 2014 Jul; 40(5):600-18. doi: 10.1055/s-0034-1384512. Epub 2014 Jul 7. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000958/>

[21] Neil F Goodman, Rhoda H Cobin, Walter Futterweit, Jennifer S Glueck, Richard S Legro, Enrico Carmina; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES) (2015). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1 (Practice Guideline). *Endocr Pract*. 2015 Nov; 21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509855/>

[22] Kathleen M Hoeger, Anuja Dokras, Terhi Piltonen (2020). Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 106, Issue 3, March 2021, Pages e1071–e1083. published: 19 November 2020.

<https://academic.oup.com/jcem/article/106/3/e1071/5992309>

[23] Subramanian Abinaya, Durairaj Siva1, Rajamanickam Sabitha2, Shanmugam Achiraman (2019). AN OVERVIEW OF HYPERANDROGENISM IN PCOS AND THE PROSPECTIVE UNDERLYING FACTORS.

Original Review Article. Peer review under responsibility of Life Science Informatics Publications 2019 Jan – Feb RJLBPCS 5(1) Page No.186.

<https://www.researchgate.net/>

[24] John E. Nestler, M.D (1997). Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and Its Clinical Implications. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia. Semin Reprod Med 1997; 15(2): 111-122.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1016294>

[25] Ben Salem Hachmi L et al (2006). [Hypertension in polycystic ovary syndrome]. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 01 Jul 2006, 99(7-8):687-690.

<https://europepmc.org/article/med/17061445>

[26] Anju E. Joham, Jacqueline A. Boyle, Sophia Zoungas, Helena J. Teede (2015). Hypertension in Reproductive-Aged Women With Polycystic Ovary Syndrome and Association With Obesity. American Journal of Hypertension, Volume 28, Issue 7, July 2015, Pages 847–851. Published: 26 December 2014.

<https://academic.oup.com/ajh/article/28/7/847/267149>

[27] Kiałka M, Milewicz T, Klocek M (2015). [Blood pressure and polycystic ovary syndrome (PCOS)]. Przegląd Lekarski, 01 Jan 2015, 72(6):309-312

<https://europepmc.org/article/med/26817340>

[28] ΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΙΤΣΑΣ (2014). Τι είναι η δυσλιπιδαιμία και πώς επηρεάζει την υγεία μας. Δημοσιεύτηκε: July 14, 2014.

<https://yourdoc.gr>

[29] A.H. Lichtenstein (2003). ATHEROSCLEROSIS. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition).

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/atherosclerosis>

[30] Qi Liu et al. (2019). Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Volume 58, Issue 4, July 2019, Pages 447-453.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591930107X>

[31] Anne-Marie Carreau & Jean-Patrice Baillargeon (2014). PCOS in Adolescence and Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reports volume 15, Article number: 564. Published: 11 November 2014.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-014-0564-3>

[32] Noppakorn Prakansamut MD et al (2014). Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. The Percentages of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer among Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients Presenting with Abnormal Menstrual Pattern. J Med Assoc Thai 2014; 97 (2): 159-64. Full text.

<https://www.thaiscience.info/Journals/Article/JMAT/10903520.pdf>

[33] Daniel A. Dumesic, Rogerio A. Lobo (2013). Cancer risk and PCOS. Steroids- Volume 78, Issue 8, August 2013, Pages 782-785.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039128X1300086X>

[34] Sandra Ann Carson-MD1, Amanda N. Kallen-MD2 (2021). Diagnosis and Management of Infertility. Review- July 6, 2021. JAMA. 2021; 326 (1):65-76

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2781637>

[35] Neville F. Hacker, Joseph C. Gambone, Calvin J. Hobel. Essentials of obstetrics & gynecology (Αρχές στη Μαιευτική & Γυναικολογία)-sixth edition. Ιατρικές εκδόσεις, Λαγός Δημήτριος. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 34-ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ. ΣΕΛ: 507-520

[36] Charles R. B. Beckmann et al. ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ- 7η Αγγλική έκδοση, 1η Ελληνική έκδοση. Κεφάλαιο 42, σελ. 473-484. Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας 2018.

[37] Ι. ΑΝΔΡΟΥΛΑΚΗΣ, Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΗ-ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ (2014). Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Διαγνωστικά κριτήρια, κλινική έκφραση, απότερες επιπτώσεις, θεραπευτικοί χειρισμοί. ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ. Κεφάλαιο 17, σελ: 209-230.

[38] Saleha Sadeeqa, Tehreem Mustafa, and Sumaira Latif (2018). Polycystic Ovarian Syndrome–Related Depression in Adolescent Girls: A Review. 2018 Apr-Jun; 10(2): 55–59.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998697/>

[39] Jagruti V. Kolhe, Abu Sufiyan Chhipa, Shital Butani, Vishal Chavda & Snehal S. Patel (2021). PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets. Review- Published: 12 October 2021. Reproductive Sciences volume 29, pages3106–3123 (2022)

[40] Julie Collée, Marie Mawet, Linda Tebache, Michelle Nisolle & Géraldine Brichant (2021). Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Received 16 Dec 2020, Accepted 18 Jul 2021, Published online: 02 Aug 2021.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1958310>

[41] Jigal Haas M.D., Robert F. Casper M.D (2017). In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. Received 17 April 2017, Accepted 10 August 2017, Available online 28 September 2017, Version of Record 28 September 2017. Fertility and Sterility- Volume 108, Issue 4, October 2017, Pages 568-571.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217317399>

[42] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013). American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Received 21 May 2013, Accepted 21 May 2013, Available online 27 June 2013. Fertility and Sterility Volume 100, Issue 2, August 2013, Pages 341-34.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028213006432>

[43] Geeta Nargund, Lee Hutchison, Rex Scaramuzzi, Stuart Campbell (2007). Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles. Volume 14, Issue 6, 2007, Pages 682-685. St George's Hospital and Centre for Reproduction and Advanced Technology (Create Health Clinic) London. Received 19 March 2007, Accepted 11 April 2007, Available online 18 May 2010.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648310606682>

[44] Valentina Biasoni, Ambra Patriarca, Paola Dalmasso, Angela Bertagna, Chiara Manieri, Chiara Benedetto & Alberto Revelli (2011). Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF. Reproductive Biology and Endocrinology volume 9, Article number: 112 (2011). Published: 09 August 2011.

<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-9-112>

[45] EYTONIA Μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Μακρό πρωτόκολλο (Long).

<https://www.eugonia.com.gr/el/eksosomatiki/diadiakasia/diegersi-oothikon/makro-protokollo-long>

[46] B.C. Tarlatzis, B.C. Fauser, E.M. Kolibianakis, K. Diedrich, P. Devroey,, On Behalf of the Brussels GnRH Antagonist Consensus Workshop Group (2006). GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. Human Reproduction Update, Volume 12, Issue 4, July/August 2006, Pages 333–340. Published: 27 March 2006.

<https://academic.oup.com/humupd/article/12/4/333/2182140>

[47] Robab Davar, Mozghan Rahsepar & Elham Rahmani (2012). A comparative study of luteal estradiol pre-treatment in GnRH antagonist protocols and in micro dose flare protocols for poor-responding patients. Archives of Gynecology and Obstetrics volume 287, pages149–153 (2013). Published: 26 August 2012.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-012-2522-0>

[48] Raffaella Depalo, K Jayakrishan, Gabriella Garruti, Ilaria Totaro, Mariantonietta Panzarino, Francesco Giorgino & Luigi E Selvaggi (2012). GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reproductive Biology and Endocrinology volume 10, Article number: 26 (2012)

<https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7827-10-26>

[49] Γεώργιος Α. Αντωνάκης, Δημήτριος Ε. Λωλης (2000). Η χρήση των GnRH ανταγωνιστών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: Μια νέα δυνατότητα. Ιατρικά Χρονικά Β.Α. Ελλάδας Τόμος 2- Τεύχος – 2000: σελ. 147-149.

<https://ixek.gr/wp-content/uploads/2019/07/0202-05.pdf>

[50] Robab Davar, Mozghan Rahsepar, Elham Rahmani (2012). A comparative study of luteal estradiol pre-treatment in GnRH antagonist protocols and in micro dose flare protocols for poor-responding patients. Received: 20 April 2012 / Accepted: 9 August 2012 / Published online: 26 August 2012. Archives of Gynecology and Obstetrics volume 287, pages149–153 (2013).

[51] Christian S Pope D.O., Elizabeth K.D Cook M.S., Margaret Army Ph.D., Amy Novak RDDS, Daniel R Grow M.D (2003). Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. Received 27 January 2003, Revised 28 May 2003, Accepted 28 May 2003, Available

online 31 December 2003. Fertility and Sterility-Volume 81, Issue 1, January 2004, Pages 51-58.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028203024580>

[52] Anuja Dokras M.D., Ph.D (2016). Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. Received 7 September 2016, Revised 17 October 2016, Accepted 18 October 2016, Available online 3 November 2016, Version of Record 29 November 2016. Fertility and Sterility-Volume 106, Issue 7, December 2016, Pages 1572-1579.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216629503>

[53] Héctor F Escobar Morreale (2008). Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management (Review). Expert Opinion on Pharmacotherapy Volume 9, 2008 - Issue 17. Pages 2995-3008. Published online: 12 Nov 2008

[54] Neil F. Goodman MD, FACE, Rhoda H. Cobin MD, MACE, Walter Futterweit MD, FACP, FACE, Jennifer S. Glueck MD, Richard S. Legro MD, FACOG, Enrico Carmina MD (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. Endocrine Practice-Volume 21, Issue 11, November 2015, Pages 1291-1300. Received 26 March 2015, Accepted 6 August 2015, Available online 28 December 2020, Version of Record 28 December 2020.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1530891X20353222>

[55] Lara Briden, Sonia Shirin, Jerilynn C. Prior (2020). The central role of ovulatory disturbances in the etiology of androgenic polycystic ovary syndrome (PCOS)—Evidence for treatment with cyclic progesterone. Available online 15 December 2020, Version of Record 30 December 2020. Drug Discovery Today: Disease Models-Volume 32, Part B, Winter 2020, Pages 71-82.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1740675720300165>

[56] Craig Niederberger M.D et al. (2018). Forty years of IVF. Available online 24 July 2018, Version of Record 24 July 2018. Fertility and Sterility Volume 110, Issue 2, 15 July 2018, Pages 185-324.e5

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028218304400>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εικόνα 1= Wendy M. Wolf, Rachel A. Wattick, Olivia N. Kinkade and Melissa D.Olfert (2018). Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. Received: 2 October 2018; Accepted: 14 November 2018; Published: 20 November 2018- International Journal of Environmental Research and Public Health. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463276>

