

## Σύνδρομο πολυκυστικών ωοδηκών: σημαντική μεταβολική διαταραχή που εγκυμονεί σοβαρές παθήσεις

Δ. Πανίδης, Α. Κούρτης

Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας και Ανδρώπινης Αναπαραγωγής της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

**Περίληψη:** Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωθυλακιορρήξια και υπερανδρογοναιμία. Η παθογένεια του συνδρόμου παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη. Διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, ανεπαρκής δράση της FSH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας, διαταραχές της ωοθηκικής στεροειδογένεσης και διαταραχές στην έκκριση των αυξητικών παραγόντων και της ινσουλίνης έχουν ενοχοποιηθεί ως πρωταρχικά αίτια που

προκαλούν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Οι μεταβολικές διαταραχές αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα του PCOS. Λόγω των μεταβολικών διαταραχών οι ασθενείς με το σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης διαφόρων παθήσεων. Κατά συνέπεια, η σωστή προσέγγιση της νοσολογικής αυτής οντότητας απαιτεί μακροχρόνια και προσεκτική παρακολούθηση, καθώς και μακροχρόνια και επισταμένη φαρμακευτική θεραπεία.

*Ιπποκράτεια 1999, 3 (2): 51-56*

**Εισαγωγή:** Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από διαταραχές στους πρωταρχικούς μηχανισμούς ελέγχου των κυττάρων, που οδηγούν στην έκφραση χρόνιας ανωθυλακιορρήξιας και υπερανδρογοναιμίας. Η αληθινή συχνότητα του συνδρόμου είναι δύσκολο να καθορισθεί. Τα ποσοστά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις, τόσο γιατί η συχνότητα εμφάνισης προσδιορίσθηκε σε διαφορετικούς πληθυσμούς όσο γιατί τα κριτήρια που θεσπίσθηκαν για την καθιέρωση της διάγνωσης τέθηκαν με διαφορετική αυστηρότητα. Έτσι, το PCOS παρατηρείται στο 1 έως 5% του γενικού πληθυσμού και στο 5 έως 10% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, η ύπαρξη του συνδρόμου διαπιστώθηκε στο 5% των υπογόνιμων γυναικών και στο 20 έως 50% των ανωθυλακιορρητικών υπογόνιμων γυναικών. Τέλος, PCOS βρέθηκε στο 26% των γυναικών με αμηνόρροια, στο 87% των γυναικών με ολιγομηνόρροια και στο 92% των γυναικών με έκδηλη υπερτρίχωση<sup>1</sup>. Η εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου γίνεται στην εφηβεία, γύρω από την εμμηναρχή.

Η παθογένεια του PCOS παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη. Ως πρωταρχικά αίτια που προκαλούν το σύνδρομο έχουν θεωρηθεί διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, διαταραχές της ωοθηκικής ή και της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης, καθώς και η υπε-

ρινσουλιναιμία, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη.

### Παθογένεια

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων με PCOS, οι τιμές της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) είναι υψηλές, ενώ οι τιμές της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια της παραγωγικής φάσης. Τα υψηλά επίπεδα της LH οφείλονται σε αύξηση του εύρους και της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της ορμόνης (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε ώρα). Η αύξηση του εύρους και της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της LH οφείλεται σε ανάλογη αύξηση της έκκρισης της εκλυτικής των γοναδοτροφινών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH). Η έκκριση, δηλαδή, της GnRH είναι συνεχώς ταχεία στις γυναίκες με PCOS<sup>2</sup>.

Η αιτιολογία του τρόπου αυτού της έκκρισης της GnRH δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Σε ενήλικες γυναίκες η αύξηση των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH μπορεί να υποδηλώνει την απουσία στεροειδών της εκκριτικής φάσης, λόγω ανωθυλακιορρήξιας. Στις έφηβες, όμως, γυναίκες η αύξηση της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH μπορεί να αντανακλά ελάττωση της ευαισθησίας του κέντρου του υποθαλαμού, που ελέγχει τις εκκριτικές αιχμές της GnRH, στην ανασταλτική δράση της προγεστε-

ρόνης<sup>2</sup>.

Οποια και αν είναι η αιτιολογία της αύξησης της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH, το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση των επιπέδων της LH του ορού, ενώ τα επίπεδα της FSH παραμένουν σταθερά. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει την επίδραση της GnRH στην έκφραση των γονιδίων των υποομάδων των γοναδοτροφινών. Έτσι, τα συχνά εκκριτικά επεισόδια της GnRH ευνοούν την έκφραση του γονιδίου της β-υποομάδας της LH, ενώ τα αραιά εκκριτικά επεισόδια της υποθαλαμικής ορμόνης διεγίρουν την έκφραση του γονιδίου της β-υποομάδας της FSH<sup>2</sup>.

Το σύνδρομο των πολυκυντικών ωθητικών μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές της ωθητικής στεροειδογένεσης. Η κύρια εκκριτική ανωμαλία, χαρακτηριστική του PCOS, είναι η έντονη απάντηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης και της ανδροστενδιόνης, ύστερα από χορήγηση GnRH-αναλόγων ή γοναδοτροφινών. Η έντονη αυτή απάντηση, χωρίς ενδείξεις ενζυμικής ανεπάρκειας στη στεροειδογένεση ύστερα από τις ουσίες αυτές, υποδηλώνει αύξηση της δραστικότητας της 17α-υδροξυλάσης και της C-17, 20-λυάσης ιδιαίτερα στη Δ<sup>4</sup> οδό. Είναι σήμερα γνωστό ότι η 17-υδροξυπρογεστερόνη και η ανδροστενδιόνη σχηματίζονται από τη διττή δράση ενός ενζύμου, του κυτοχρώματος P450c17α. Το ένζυμο αυτό συνδέει την προγεστερόνη και τη μετατρέπει σε 17α-υδροξυπρογεστερόνη, με 17α-υδροξυλίωση, και σε ανδροστενδιόνη, με τη συνέργεια της C-17, 20-λυάσης. Η πιο αποδεκτή ερμηνεία για τη έντονη απάντηση της 17α-υδροξυπρογεστερόνης και της ανδροστενδιόνης στα GnRH-ανάλογα και στις γοναδοτροφίνες είναι η αρρενοποιητική ρύθμιση του κυτοχρώματος P450c17α στα κύτταρα της θήκης και στα κύτταρα του στρώματος. Η ρύθμιση αυτή του ενζύμου θα μπορούσε να οφείλεται σε εξωγενείς ή ενδογενείς παράγοντες, εφόσον η LH, η ινσουλίνη, οι παρόμοιοι με την ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες (IGFs) και άλλα πεπτιδια ρυθμίζουν προς τα επάνω την έκφραση του κυτοχρώματος P450c17α. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η αύξηση της φωσφορυλίωσης της σερίνης στο κυτόχρωμα P450c17α και η αύξηση της φωσφορυλίωσης της σερίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης οδηγούν σε αύξηση της δραστικότητας της 17, 20-λυάσης και σε αντίσταση στην ινσουλίνη, έτσι ώστε μία απλή παρέκκλιση θα μπορούσε να προκαλέσει και τις δύο διαταραχές στο PCOS<sup>3</sup>. Η αύξηση της δραστικότητας της 17, 20-λυάσης οδηγεί σε υπε-

ρανδρογοναίμια, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπερινσουλιναιμία. Είναι ενδεχόμενο η λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναίμια να προκαλείται από μία παρόμοια διαταραχή της ρύθμισης της έκκρισης των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Φαίνεται λιγότερο πιθανό η εκσεσημασμένη αδρεναρχή να αποτελεί την αιτία της λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναίμιας, εφόσον η κύρια ορμόνη που αυξάνεται στην αδρεναρχή, η θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), βρίσκεται υψηλή μόνον στο 20% των περιπτώσεων λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναίμιας<sup>4</sup>.

Η σημαντικότερη πρόοδος της τελευταίας δεκαετίας στο σύνδρομο των πολυκυντικών ωθητικών ήταν η παρατήρηση ότι η πλειονότητα των γυναικών αυτών εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Έχει αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη διεγέρει τη στεροειδογένεση στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας και στα κύτταρα της θήκης της ανθρώπινης ωθητικής. Η δράση αυτή της ινσουλίνης παρατηρείται τόσο στα ωθυλάκια φυσιολογικών γυναικών, όσο και στα ωθυλάκια γυναικών με PCOS, χωρίς εμφανή διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ινσουλίνη δρα στην ωθητική διαμέσου του δικού της υποδοχέα και όχι διαμέσου του υποδοχέα του παρόμοιου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα I (IGF-I), όπως πιστεύονταν παλαιότερα. Η ινσουλίνη παρουσιάζει συνεργιστική δράση με τις γοναδοτροφίνες στη διέγερση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας για την παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης. Έτσι, η απάντηση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας στην LH δεκαπλασιάζεται όταν στο υλικό επώασης προστεθεί και ινσουλίνη. Η ινσουλίνη, με τη δράση της αυτή, ενδέχεται να εμπλέκεται στο μηχανισμό της ανωθυλακιορρηξίας στο PCOS<sup>3,4,5,6</sup>.

Η ανωθυλακιορρηξία στο PCOS χαρακτηρίζεται από διακοπή της εξέλιξης των ωθυλακίων, που βρίσκονται στα αρχικά στάδια του άντρου, των ωθυλακίων δηλαδή με διάμετρο 5-10 mm. Κατά συνέπεια, τα ωθυλάκια δεν εισέρχονται στην πρωοθυλακιορρητική φάση του κύκλου. Τα ωθυλάκια, στο στάδιο της διακοπής της εξέλιξής τους στο PCOS, εμφανίζουν όχι μόνο φυσιολογική στεροειδογένεση, αλλά υπάρχουν και ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας της αρωματάσης σε σύγκριση με ωθυλάκια παρόμοιου μεγέθους γυναικών με φυσιολογική ωθυλακιορρηξία. Η θέση αυτή ενισχύεται από την παρατήρηση ανεύρεσης φυσιολογικών επι-

πέδων στεροειδών στο ωθυλακικό τους υγρό. Ενισχύεται, ακόμη, από *in vitro* μελέτες παραγωγής οιστραδιόλης από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Παρατηρείται, λοιπόν, μια εντυπωσιακή ανισορροπία ανάμεσα στη στεροειδογένεση και στην ανάπτυξη του ωθυλακίου στις γυναίκες με PCOS. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο θα μπορούσε να ερμηνευτεί από την πρόωρη έναρξη δράσης της LH στα ωθυλακία γυναικών με PCOS, η οποία προκαλεί διακοπή της μιτωτικής διαίρεσης στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Αντίθετα η δράση της LH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωθυλακιορρητικούς κύκλους παρατηρείται κατά την έναρξη της εκκριτικής αιχμής της ορμόνης στο μέσο του κύκλου. Το PCOS χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση LH και ινσουλίνης. Η ενίσχυση της στεροειδογενετικής δράσης της LH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας από την ινσουλίνη θα μπορούσε να ευθύνεται για τη διακοπή της ανάπτυξης του ωθυλακίου, ενώ προκαλεί αύξηση της παραγωγής οιστραδιόλης<sup>5</sup>.

Τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, σε δ.τι αφορά τη δράση της LH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας ωθυλακίων φυσιολογικών γυναικών και γυναικών με PCOS, ενισχύουν την υπόθεση αυτή. Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωθυλακίων φυσιολογικών γυναικών απαντούν στην LH μόνον όταν η διάμετρος των ωθυλακίων φτάσει τα 10 mm. Αντίθετα, τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωθυλακίων ανωθυλακιορρητικών γυναικών με PCOS απαντούν στην LH όταν η διάμετρός τους φτάσει τα 4.5 mm. Η έκθεση των ωθυλακίων στη δράση των υψηλών επιπέδων ινσουλίνης *in vivo* μπορεί να ευθύνεται για την πρώιμη απάντηση στην LH. Κατά συνέπεια, η υπερινσουλιναιμία πιθανόν να εμπλέκεται στο μηχανισμό της πρώιμης διακοπής της ανάπτυξης του ωθυλακίου, φαινόμενο χαρακτηριστικό της ανωθυλακιορρητικάς που παρατηρείται στο PCOS<sup>5</sup>.

### Κλινικά γνωρίσματα

Στην πλήρη του κλινική έκφανση το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωθυλακιορρητικά με υπογονιμότητα και με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, υπερανδρογοναιμία με εκδηλώσεις από το δέρμα και παχυσαρκία<sup>7,8</sup>.

Η υπογονιμότητα στο PCOS σχετίζεται κυρίως με την ανωθυλακιορρητικά<sup>7</sup>. Εντούτοις, η ανωθυλακιορρητικά μπορεί να μην αποτελεί τη μόνη

αιτία υπογονιμότητας στην ομάδα αυτή των γυναικών, εφόσον και σε ωθυλακιορρητικούς κύκλους είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ανεπάρκεια της εκκριτικής φάσης, πρόωρη ενεργοποίηση του ωαρίου ή παρεμβολή στην ωθυλακιογένεση από την υπερανδρογοναιμία<sup>7,9</sup>.

Η χρόνια ανωθυλακιορρητικά, εκτός από την υπογονιμότητα, μπορεί να εκδηλωθεί και με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, στις οποίες περιλαμβάνονται η αμηνόρροια, η ολιγομηνόρροια και οι λειτουργικές αιμορραγίες του ενδομητρίου<sup>10</sup>. Έχει αναφερθεί ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως παρατηρούνται στο 15 έως 77% των ασθενών με PCOS<sup>11</sup>. Η διέγερση του ενδομητρίου μόνο από οιστρογόνα μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρά ή σε βαριά αιμορραγία. Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων αίματος στις ασθενείς με PCOS μπορούν να δράσουν αναστατικά στην κυκλική εμμηνορρυσιακή λειτουργία<sup>12</sup>.

Οι εμφανισιακές παρεκκλίσεις, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών, που είναι απόρροια της υπερανδρογοναιμίας, περιλαμβάνουν την υπερτρίχωση, την απόπτωση των τριχών της κεφαλής τύπου ανδρικής αλωπεκίας, την ακμή και τη λιπαρότητα του δέρματος<sup>7,8</sup>. Η μελανίζουσα ακάνθωση, η οποία ενδεχομένως οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι μία ακόμη εμφανισιακή παρέκκλιση. Η παχυσαρκία, τέλος, αποτελεί εμφανισιακή παρέκκλιση, η οποία μπορεί να είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της υπερανδρογοναιμίας<sup>1</sup>.

Οι εμφανισιακές παρεκκλίσεις, ιδιαίτερα στην εφηβική ηλικία, προκαλούν έντονα ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα<sup>7</sup>. Τα ψυχολογικά προβλήματα έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας δυσλειτουργίας του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες, με αποτέλεσμα τη χρόνια ανωθυλακιορρητικά και την υπερανδρογοναιμία. Καταστάσεις, δηλαδή, οι οποίες προκαλούν οξύ ή χρόνιο άγχος διακόπτουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες και στα ζώα και στον άνθρωπο<sup>13</sup>, γεγονός που είναι ιδιαίτερα εμφανές στην νευρογενή ανορεξία και στην ψευδοκύηση. Επομένως, οι εμφανισιακές παρεκκλίσεις ευθύνονται για την εκδηλωση ψυχολογικών προβλημάτων, που με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη συνολική συμπτωματολογία των ασθενών.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών μπορεί να γίνει από

το ιστορικό, την κλινική εικόνα, τον ορμονικό έλεγχο, τα υπερηχογραφικά ευρήματα, τη λαπαροσκόπηση και την ιστολογική εικόνα των ωθηκών. Πάντως, ως κριτήρια για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του PCOS θεωρούνται τα παρακάτω κλινικοεργαστηριακά στοιχεία: 1) ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, 2) μία τουλάχιστον ωθηκή με όγκο  $>10\text{cm}^3$  και με περισσότερα από 10 μικρά ωθυλάκια, διαμέτρου 2-8mm, διατεταγμένα στην περιφέρεια της ωθηκής, 3) υπερτρίχωση, παχυσαρκία ή διαταραχές της εμμήνου ρύσεως από την εμμηναρχή, 4) υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης ή ανδροστενδιόνης, 5) σχέση LH/FSH  $>2,5^{14}$ .

### Νέα θεώρηση στη διαγνωστική και στη θεραπευτική προσέγγιση

Η προσέγγιση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών από τους γιατρούς γίνεται, ακόμη και σήμερα, με μυωπική όραση. Οι γιατροί, δηλαδή, ελέγχουν και αντιμετωπίζουν τις πλευρές του PCOS που σχετίζονται με την ειδικότητά τους. Έτσι, οι δερματολόγοι προσεγγίζουν την υπερτρίχωση, οι γυναικολόγοι την υπογονιμότητα, οι παθολόγοι την παχυσαρκία και οι γενικοί γιατροί τις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η μυωπική αυτή προσέγγιση οδηγεί σε ανεπαρκή αντιμετώπιση των γυναικών με PCOS, στην οποία συμβάλλει και το γεγονός ότι είναι ανύπαρκτη ή πολύ περιορισμένη οποιαδήποτε μακροχρόνια αγωγή για το σύνδρομο αυτό<sup>6</sup>.

Η σημαντικότερη πρόδος στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών κατά την τελευταία δεκαετία έγινε, όπως αναφέρθηκε, όταν κατανοήθηκε ότι υψηλό ποσοστό γυναικών με PCOS παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι οι παχύσαρκες, οι φυσιολογικού βάρους και οι αδύνατες γυναίκες με το σύνδρομο παρουσιάζουν κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, ο μηχανισμός της οποίας είναι μοναδικός για το σύνδρομο. Οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS εμφανίζουν περαιτέρω επιβάρυνση από την αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Το πάγκρεας εξιστορροπεί την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο PCOS αυξάνοντας την απελευθέρωση της ορμόνης, η οποία επιτρέπει τη διατήρηση φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη στα πρώτα στάδια της νόσου.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που στηρίζουν τη θέση ότι η υπερινσουλιναιμία, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, διαδραματίζει παθογενετικό ρό-

λο στο PCOS, διεγείροντας την παραγωγή τεστοστερόνης από τις ωθηκές<sup>15</sup>. Ελαττώνοντας τις συγκεντρώσεις της σφαιρίνης που συνδέει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και αναστέλλοντας την ωθυλακιορρηξία<sup>3</sup>. Όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης ελαττώνονται στις γυναίκες με PCOS, είτε με απευθείας καταστολή της απελευθέρωσης ινσουλίνης (διαζοξίδη) ή με προαγωγή της περιφερικής ευαισθησίας της ινσουλίνης (μεταφορμίνη ή τρογλιταζόνη), τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ελαττώνονται και η ωθηκική λειτουργία βελτιώνεται<sup>3,15</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της αλλαγής του τρόπου της διαγνωστικής και της θεραπευτικής προσέγγισης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών.

Στις περισσότερες προσβεβλημένες γυναίκες, το PCOS αποτελεί μεταβολική διαταραχή, που επηρεάζει πολλά συστήματα και απαιτεί μακροχρόνια διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Υποστηρίχθηκε, λοιπόν, σε διάφορες μελέτες ότι οι γυναίκες με το σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διάφορων επιπλοκών, οι οποίες σχετίζονται ενδεχομένως με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, για παράδειγμα, ή η διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης παρατηρούνται στο 25 έως 35% των παχύσαρκων γυναικών με το σύνδρομο στην ηλικία των 30 ετών<sup>3</sup>. Επιπλέον, οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό από το γενικό πληθυσμό υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (χαμηλή HDL, αυξημένα τριγλυκερίδια)<sup>17,18</sup>. Τέλος, ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι διπλάσιος έως εφταπλάσιος σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών<sup>17</sup>. Οι επιπλοκές αυτές, με δεδομένη την υψηλή συχνότητα του PCOS σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, καθιστούν το σύνδρομο ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας που επηρεάζει τις γυναίκες.

Οι γυναίκες, λοιπόν, με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση, όχι μόνο για τις ενδοκρινικές τους διαταραχές αλλά και για το μεταβολικό τους σύνδρομο. Έτσι, οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, όλες οι γυναίκες με το σύνδρομο επιβάλλεται να παρακολουθούνται για την αρτηριακή τους πίεση και να ελέγχουν τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό. Τέλος, όλες οι ασθενείς με PCOS πρέπει να ελέγχονται για παράγοντες κινδύνου μικροαγγειοπάθειας συμπεριλαμβανομένου και του καπνίσματος. Οι

έλεγχοι αυτοί κρίνεται σκόπιμο να γίνονται, όχι μόνο στην πρώτη επίσκεψη, αλλά για μεγάλα χρονικά διαστήματα, δεδομένου ότι οι γυναίκες με το σύνδρομο βρίσκονται διαρκώς κάτω από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών<sup>6</sup>.

Εκτός από τη μακροχρόνια παρακολούθηση, οι γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυνστικών ωοθηκών χρειάζονται και μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση, με παράγοντες που ευαισθητοποιούν τους περιφερικούς ιστούς στη δράση της ινσουλίνης, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία από όλους τους ερευνητές. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι παράγοντες αυτοί ελαττώνουν τα επίπεδα των ανδρογόνων και βελτιώνουν την ωοθυλακιορρήξια στις γυναίκες με PCOS, ενισχύοντας τη θέση της χρήσης τους στην κλινική πράξη. Επιπλέον, είναι προφανές ότι οι παράγοντες αυτοί θα μπορούσαν να επηρεάσουν ευνοϊκά τις επιπλοκές που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία στο PCOS, όπως φαίνεται από την ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-Ι σε γυναίκες με το σύνδρομο που αντιμετωπίστηκαν με μετφορμίνη ή τρογλιταζόνη.

Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει σήμερα καμιά δικαιολογία για το γιατρό που πραγματοποιεί μια επιφανειακή προσέγγιση των γυναικών με PCOS και που δεν συνεκτιμά όλες τις επιπλοκές που σχετίζονται με το σύνδρομο. Η σωστή προσέγγιση της νοσολογικής αυτής οντότητας απαιτεί μακροχρόνια και προσεκτική παρακολούθηση, καθώς και μακροχρόνια και επισταμένη φαρμακευτική θεραπεία.

## ABSTRACT

**Panidis D, Kourtis A. Polycystic ovary syndrome: a major metabolic disorder that may cause serious health issues.** Hippokratia 1999, 3(2): 51-56

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by defects in primary cellular control mechanisms which are responsible for chronic anovulation and hyperandrogenism. The underlying pathogenesis of the disorder is not well understood. However, abnormalities in the hypothalamo - hypophyseal axis, decreased ability of FSH to act physiologically on the granulosa cells, defects in ovarian and adrenal steroidogenesis, as well as hyperinsulinemia due to insulin-resistance, have been noted.

PCOS follicles develop to the small antral stage and do not undergo the process of selection or further follicular growth, unless stimulated by exogenous gonadotropins or elevated endogenous gonadotropins. The metabolic syndrome is an integral part of the polycystic ovary syndrome. In most affected women, PCOS is a metabolic disorder affecting multiple body systems that requires comprehensive and long-term evaluation and management.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Πανίδης Δ. Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυνστικών ωοθηκών. Στο Δ Πανίδης (εκδ). Το σύνδρομο των πολυκυνστικών ωοθηκών. Ασπροβάλτα: Μέλισσα 1991, 34-69
- Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion in PCOS. Proceedings of the international conference on the polycystic ovary syndrome. Athens 1998
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1876-1881
- Panidis D, Skiadopoulos S, Roussou D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Br J Dermatol 1995, 132: 936-941
- Franks S, Gilling-Smith C, Mason H, Watson H, Willis D. Insulin action in the human ovary: relevance to polycystic ovary syndrome. Proceedings of the international conference on the polycystic ovary syndrome, Athens 1998
- Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. Fertil Steril. 1998, 70: 811-812
- Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. Endocrinol Metab Clin N Am 1988, 17: 621-623
- Πανίδης Δ. Ρούσσος Δ. Εμφανισιακές παρεκκλίσεις στην εφηβική ηλικία. Ιατρ Επιθ Εν Δυν 1993, 27: 131-140
- Eden AJ, Place J, Carter DG, Alaghband-Zadeh J, Pawson M. Is the polycystic ovary a cause of infertility in the ovulatory woman? Clin Endocrinol 1989, 30: 77-82
- Futterweit W, Mechanic JI. Polycystic ovarian disease: etiology, diagnosis, and treatment. Comprehens Ther 1988, 14: 12-18
- Goldzieher MW, Green JA. The polycystic ovary. Its clinical and historic features. J CLIN Endocrinol Metab 1962, 22: 325-331
- Loy R, Seibel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 1988, 17: 785-791
- Modell E, Goldstein D, Reyes FL. Endocrine and behavioral responses to psychological stress in hyperandrogenic

- women. *Fertil Steril* 1990, 53: 454-458
14. Minnani LS, Marcondes JM, Wajchenberg BL, et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999, 71: 675-683
15. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Sem Reprod Endocrinol* 1997, 15: 111-122
16. Ehrmann DA. Obesity and glucose intolerance in androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 705-712
17. Wild RA. Cardiovascular and lipoprotein abnormalities in androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 681-688
18. Πανιδης Δ, Χίτογλου Α, Μακέδου Κ, Κούρτης Α, Γιαποντζίδης Β, Βλάσσης Γ. Λιπίδια ορού σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος. *Εφηβ Γυναικ Αναπ Εμμην* 1999, (υπό δημοσίευση)

**Αλληλογραφία**

Δ. Πανίδης,  
Ενδοκρινολόγος,  
Μητροπόλεως 119,  
546 22 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Panidis D,  
119, Mitropoleos str,  
546 22, Thessaloniki