ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η επίδραση της θεραπείας του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών στις συγκεντρώσεις ορού της αντιμυλλερείου ορμόνης – Συστηματική ανασκόπηση»

Χριστίνα Θ. Αμπατζή

Επιβλέπων
Δημήτριος Δ. Γουλής, Καθηγητής ΑΠΘ

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
Ευστράτιος Κολυμπιανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής ΑΠΘ
Ευανθία Κασσή, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
Αύγουστος 2019
Πίνακας περιεχομένων
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .................................................................................................................................................. 5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ............................................................................................................. 6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ................................................................................................ 8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ................................................................................................................................................... 9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .......................................................................................................................................... 10
Κεφάλαιο 1 .................................................................................................................................................. 11
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ........................................................................................................... 11
  1. Εισαγωγή ............................................................................................................................................. 11
  2. Ορισμός - Διαγνωστικά κριτήρια ........................................................................................................ 11
  3. Επιδημιολογικά στοιχεία ...................................................................................................................... 15
  4. Παθοφυσιολογία .................................................................................................................................. 15
  5. Γενετική ................................................................................................................................................ 18
  6. Κλινική εικόνα .................................................................................................................................... 19
    6.1 Αραιομηνόρροια - Ανωσθελακιορρηξία - Υπογονιμότητα ................................................................. 19
    6.2 Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών ............................................................................................. 20
    6.3 Κλινική υπερανδρογοναιμία ......................................................................................................... 20
    6.4 Παχυσαρκία – Υπερινσουλιναιμία - Μεταβολικό σύνδρομο .................................................. 22
    6.5 Απώλεια βάρους ............................................................................................................................ 22
    6.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου ............................................................................................................ 23
  7. Εργαστηριακή διερεύνηση ..................................................................................................................... 23
  8. Θεραπευτική προσέγγιση ..................................................................................................................... 24
    8.1 Άλλαγη του τρόπου ζωής - Αιτίαια βάρους ................................................................................ 25
    8.2 Αντιμετώπιση ανωσθελακιορρηξίας - υπογονιμότητας ................................................................ 26
    8.3 Δασυτριχισμός - Ακμή - Αλωπεκία ............................................................................................. 34
    8.4 Υπογονιμότητα ................................................................................................................................ 35
    8.5 Αλωπεκία ........................................................................................................................................ 36
  9. Καταλόγος Πινακών και Σχημάτων ................................................................................................. 38
  10. Προλόγος Πίνακας περιεχομένων ................................................................................................. 38
  11. Πίνακας περιεχομένων ..................................................................................................................... 38
  12. Καταλόγος Πινακών και Σχημάτων ................................................................................................. 38
  13. Προλόγος Πίνακας περιεχομένων ..................................................................................................... 38
  14. Λήψη μυλλέρειος ορμόνη .................................................................................................................... 39
  15. Παχυσαρκία ....................................................................................................................................... 39
  16. Κλινική εικόνα .................................................................................................................................... 39
  17. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  18. Αλωπεκία ............................................................................................................................................ 39
  19. Υπερινσουλιναιμία ........................................................................................................................... 39
  20. Αραιομηνόρροια .................................................................................................................................. 39
  21. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  22. Ακμή Υπερινσουλιναιμία .................................................................................................................. 39
  23. Καταλογος Πινακών και Σχημάτων ................................................................................................. 39
  24. Προλόγος Πίνακας περιεχομένων ..................................................................................................... 39
  25. Λήψη μυλλέρειος ορμόνη .................................................................................................................... 39
  26. Παχυσαρκία ....................................................................................................................................... 39
  27. Κλινική εικόνα .................................................................................................................................... 39
  28. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  29. Αλωπεκία ............................................................................................................................................ 39
  30. Υπερινσουλιναιμία ........................................................................................................................... 39
  31. Αραιομηνόρροια .................................................................................................................................. 39
  32. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  33. Ακμή Υπερινσουλιναιμία .................................................................................................................. 39
  34. Καταλογος Πινακών και Σχημάτων ................................................................................................. 39
  35. Προλόγος Πίνακας περιεχομένων ..................................................................................................... 39
  36. Λήψη μυλλέρειος ορμόνη .................................................................................................................... 39
  37. Παχυσαρκία ....................................................................................................................................... 39
  38. Κλινική εικόνα .................................................................................................................................... 39
  39. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  40. Αλωπεκία ............................................................................................................................................ 39
  41. Υπερινσουλιναιμία ........................................................................................................................... 39
  42. Αραιομηνόρροια .................................................................................................................................. 39
  43. Ανωοθυλακιορρηξία ........................................................................................................................... 39
  44. Ακμή Υπερινσουλιναιμία .................................................................................................................. 39

Κεφάλαιο 2 .................................................................................................................................................. 40
Αντι-μυλλέρειος ορμόνη ............................................................................................................................ 40
  1. Εισαγωγή ............................................................................................................................................. 40
  2. Δομή .................................................................................................................................................... 40
  3. Φυσιολογία .......................................................................................................................................... 41
  4. Εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης της συγκέντρωσης της ΑΜΗ στον ορό .................................................................... 41
  5. Διακυμάνσεις της συγκέντρωσης της ΑΜΗ ....................................................................................... 43
    5.1 Στον πληθυσμό ............................................................................................................................... 43
    5.2 Στο ίδιο το άτομο ........................................................................................................................... 43
  6. Η ΑΜΗ ως δείκτης των ωθυλακικών αποθεμάτων της ωοθήκης .................................................................. 44
3. Drilling ωοθηκών ............................................................................................................. 64
   3.1 Διακολπικό έναντι λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών ............................................. 64
   3.2 Μονόπλευρο έναντι αμφοτερόπλευρου drilling ωοθηκών .................................... 64
   3.3 Λετροζόλη έναντι λαπαροσκοπικού drilling ωοθηκών ......................................... 65
4. Η επίδραση φαρμακευτικών σκευασμάτων στη συγκέντρωση της AMH ............... 68
   4.1 Αντισυλληπτικά έναντι μυοϊνοσιτόλης και φολικού οξέος ........................................ 68
   4.2 Λετροζόλη έναντι κλομιφαίνης ............................................................................. 68
   4.3 Λιραγλουτίδη ......................................................................................................... 68
   4.4 Δεξαμεθαζόνη και μετφορμίνη ............................................................................. 69
   4.5 Βιταμίνη D .............................................................................................................. 69

Κεφάλαιο 6 ......................................................................................................................... 72
Συζήτηση ......................................................................................................................... 72
Συμπεράσματα ................................................................................................................ 74
Βιβλιογραφία .................................................................................................................. 75
ΠΡΟΛΟΓΟΣ
Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Η επίδραση των θεραπειών του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στις συγκεντρώσεις ορού της αντιμυλλερείου ορμόνης-Συστηματική ανασκόπηση» εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία» της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Η αντιμυλλέρειος ορμόνη είναι αυξημένη στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και πρόσφατα προτάθηκε να συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου. Εάν οι θεραπείες για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συμβάλουν στην ελάτωση της συγκέντρωσης της πιθανόν να μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης αποτελεσματικότητας της βελτίωσης του συνδρόμου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ενδοκρινολογίας Δημήτριο Γ. Γουλή για την επίβλεψη, καθοδήγηση και συμπαράσταση που μου παρέχει καθ’ όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Τον ευχαριστώ θερμά για τον πολύτιμο χρόνο που μου διέθεσε καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσε. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ευστράτιο Κολυμπιανάκη και την Αναπληρωτρία Καθηγήτρια του ΕΚΠΑ Ευανθία Κασσή για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της εργασίας μου ως μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Θεσσαλονίκη, Ιούλιος 2019
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

17OHP  17-υδρόξυ-προγεστερόνη
AACE  Αμερικάνικη Εταιρεία Ενδοκρινολόγων
ACTH  Αδρενοκορτικοτροπίνη
AE-PCOS  Androge Excess and PCOS Society
AGEs  Advanced glycation end products
AMH  Αντιμυλέρειος ορμόνη
AMHR  Υποδοχέας της AMH
ASRM  American Society for Reproductive Medicine
AUC  Area Under the Curve
BMI  Δείκτης μάζας σώματος
CC  Κιτρική κλομιφάινη
CRP  C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DASH  Dietary Approaches to Stop Hypertension
DHEA-S  Θεϊκή δεϋδρο-επιανδροστερόνη
DSL  Diagnostic Systems Lab
EE  Αιθινυλ-οιστραδίόλη
ELISA  Enzyme-linked immunosorbent assay
ESHRE  European Society for Human Reproduction and Embryology
FBN3  Φιμπριλίνη 3
FDA  Food and Drug Administration
FSH  Ωθυλακιοτρόπος ορμόνη
GnRH  Ρυθμιστική ορμόνη των γοναδοτροπινών
hCG  Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη
HMG  Human Menopausal Gonadotropin
IL-6  Ιντερλευκίνη 6
IVF  In Vitro Fertilization
LH  Ωχρινοτρόπος ορμόνη
LHR  Υποδοχέας της ωχρινοτρόπου ορμόνης
LOD  Laparoscopic Ovarian Drilling
MeSH  Medical Subject Headings
MIH  Müllerian Inhibiting Hormone
MIF  Müllerian Inhibiting Factor
NICE  National Institute of Excellence for Health and Care
NIH  National Institute of Health
OHSS  Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών
PCOS  polycystic ovary syndrome
PCOM  PolyCystic Ovarian Morphology
PAI  Plasminogen activator inhibitor-1
RCTs  Ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες
r-FSH  Προερχόμενη από μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA FSH
SDS  Standard deviation score
SHBG  Sex hormone binding globulin
SPC  Summary of product characteristics
TGF  Transforming growth factor
TGF-β  Transforming growth factor-β
TNF-α  Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α
TSH  Thyroid Stimulating Hormone
u-FSH  Κεκαθαρμένη FSH
ΣΔ 2  Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) Σελ.14

Πίνακας 2. Σύγκριση μεθόδων μέτρησης AMH Σελ.42

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (βελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα) Σελ.61

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά στοιχεία-βελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα) Σελ.62

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH-βελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα) Σελ.63

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (drilling ωοθηκών) Σελ.66

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά χαρακτηριστικά-drilling ωοθηκών) Σελ.66

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH-drilling ωοθηκών) Σελ.67

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (φαρμακευτικές αγωγές) Σελ.70

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά χαρακτηριστικά-φαρμακευτικές αγωγές) Σελ.70

Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH-φαρμακευτικές αγωγές) Σελ.71

Πίνακας 12. Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων Σελ.73

Σχήμα 1. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών Σελ.17

Σχήμα 1. Τρισδιάστατη δομή Αντιμυλλερείου ορμόνης Σελ.41
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η επίδραση οποιασδήποτε θεραπείας που αφορά στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών στις συγκεντρώσεις ορού της αντιμυλλείου ορμόνης.

Μέθοδοι: Αναζήτηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) που μελετούσαν την μεταβολή των συγκεντρώσεων της AMH μετά από οποιαδήποτε θεραπεία για το PCOS στον ορό των ασθενών στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Central και Scopus καθώς και πηγές γκρίζας βιβλιογραφίας έως 31 Δεκεμβρίου 2018.

Αποτελέσματα: Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 15 RCTs. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μελετών όσον αφορά στο είδος της θεραπείας και στον υπό μελέτη πληθυσμό, δεν ήταν δυνατή η διενέργεια μετανάλυσης. Οι μελέτες που ανευρέθηκαν ταξινομήθηκαν σε τρεις υποομάδες: α) αυτές που συνέκριναν τα θεραπευτικά αποτελέσματα του βελονισμού, της άσκησης, της δίαιτας και της γιόγκα μεταξύ τους, β) αυτές που συνέκριναν τα αποτελέσματα του drilling ωοθηκών, μονόπλευρου ή αμφιτρόπλευρου, διακολπικού ή λαπαροσκοπικού μεταξύ τους, καθώς και το drilling ωοθηκών με τη χορήγηση λετροζόλης και γ) αυτές που συνέκριναν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα μεταξύ τους ή με placebo (αντισυλληπτικά, μυσοϊνοσιτόλη, μυοϊνοσιτόλη και φολικό οξύ, λετροζόλη, κλομιφαίνη, λιραγλουτίδη, δεξαμεθαζόνη, βιταμίνη D).

Συμπεράσματα: Με τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται ότι η πλειοψηφία των διάφορων θεραπειών του PCOS ελαττώνουν την AMH. Το αποτέλεσμα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
Κεφάλαιο 1
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

1. Εισαγωγή
Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome - PCOS) είναι μια πολύπλοκη διαταραχή, με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, οι κυριότερες των οποίων είναι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και οι κλινικές εκδηλώσεις της αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων [1]. Έχει άμεσες και απώτερες επιδράσεις στην υγεία των πασχόντων, που εμφανίζονται ακόμη και μετά την εμμηνόπαυση. Οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν υπογονιμότητα, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στεφανιαίο νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, αγχώδη διαταραχή και καθυστέρηση της εμμηνοπαύσης και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα [1–5].

2. Ορισμός - Διαγνωστικά κριτήρια
Λόγω της πολυπλοκότητας του συνδρόμου, έχουν γίνει κατά καιρούς διάφορες προσπάθειες να δοθεί ένας ορισμός. Οι πρώτοι που περιέγραψαν το σύνδρομο ήταν οι Stein και Leventhal το 1935, επισημαίνοντας τη συσχέτιση ολιγο-αμηνόρροιας, δασυτριχίας, εικόνας διογκωμένων ωοθηκών και ενίοτε παχυσαρκίας και ακμής [6]. Στη συνέχεια, απέδειξαν ότι μετά από σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών βελτιώνονταν οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως και η υπογονιμότητα [7].

Μόλις το 1990, στο συνέδριο του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (National Institute of Health-NIH) δόθηκε ο πρώτος επίσημος ορισμός του PCOS. Σύμφωνα με το NIH, η διάγνωση του PCOS οφείλει να πληροί τα τρία παρακάτω κριτήρια [8]:

- Ολιγο- ή ανωθυλακιορρηξία με συμπτώματα αραιομηνόρροιας ή αμηνόρροιας
- Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική)
• Αποκλεισμός άλλων διαταραχών που μπορεί να προκαλούν διαταραχές εμμήνου ρύσεως και υπερανδρογοναιμία
  o Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
  o Υποθυρεοειδισμός
  o Υπερπρολακτιναιμία
  o Σύνδρομο Cushing
  o Ανδρογονο-εκκριτικοί όγκοι
  o Ιατρογενής υπερανδρογοναιμία
  o Γιγαντισμός-Ακρομεγαλία

Το 2003, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγή και Εμβρυολογίας (European Society for Human Reproduction and Embryology-ESHRE) και η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine-ASRM) συνεδρίασαν στο Rotterdam και συμφώνησαν ότι για τη διάγνωση του PCOS απαιτούνται δύο εκ των τριών παρακάτω κριτηρίων:

• Χρόνια ολιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία με συμπτώματα αραιομηνόρροιας ή αμηνόρροιας
• Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική)
• Υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών (αριθμός ωοθυλακίων >12, μεγέθους 2-9 mm ή συνολικός ωοθηκικός όγκος >10 cm³, σε τουλάχιστον μία ωοθήκη)

Όπως αναφέρουν τα κριτήρια των ESHRE/ASRM (γνωστά ως κριτήρια του Rotterdam), απαιτείται ο αποκλεισμός δευτερογενών αιτιών του συνδρόμου [9].

Με την εισαγωγή στα κριτήρια των ESHRE/ASRM της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών (PolyCystic Ovarian Morphology-PCOM), ο αριθμός των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με διάγνωση PCOS αυξήθηκε από 4-6,6% σε 21% [10], δεδομένου ότι προκύπτουν δύο νέοι κλινικοί φαινότυποι ασθενών:
Η Εταιρεία Υπερανδρογοναιμίας και PCOS (Androgen Excess and PCOS Society - AE-PCOS) πρότεινε νέα κριτήρια του συνδρόμου το 2006 [11], τονίζοντας το βασικό ρόλο της διαταραχής της παραγωγής των ανδρογόνων. Τα νέα κριτήρια της AE-PCOS [1] είναι τα παρακάτω:

- Κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία
- Στοιχεία ωοθηκικής δυσλειτουργίας (ανωθυλακιορρηξία και/ή PCOM)
- Αποκλεισμός δευτερογενών αιτιών του συνδρόμου

Λόγω της σύγχυσης που προκλήθηκε στην επιστημονική κοινότητα, το NIH το 2012 πρότεινε την εφαρμογή των κριτηρίων του Rotterdam, με την προϋπόθεση ότι θα συνοδεύονται από αναλυτική περιγραφή του φαινοτυπού του PCOS (Πίνακας 1) [12].
Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Κριτήρια</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική)</td>
<td>1. Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική)</td>
<td>1. Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική)</td>
<td>1. Εφαρμογή κριτηρίων ESHRE/ASRM 2003</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2. Ανωθυλακιορρηξία</td>
<td>2. Ανωθυλακιορρηξία</td>
<td>2. Ωοθηκική δυσλειτουργία (ανωθυλακιορρηξία και/ή PCOM)</td>
<td>2. Ορισμός ακριβούς φαινότυπου</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3. PCOM</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Περιορισμοί</td>
<td>Απαιτούνται και τα 2 κριτήρια</td>
<td>Απαιτούνται 2 από τα 3 κριτήρια</td>
<td>Απαιτούνται και τα 2 κριτήρια</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Γενικός κανόνας</td>
<td>Αποκλεισμός δευτερογενούς κλινικής εικόνας PCOS (συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, υποθυρεοειδισμός, υπερπρολακτική, σύνδρομο Cushing, γιγαντισμός, ιατρογενής υπερανδρογοναιμία, ανδρογονο-εκκριτικοί όγκοι)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

PCOM: PolyCystic Ovarian Morphology, YA: Υπερανδρογοναιμία, ΑΘ: Ανωθυλακιορρηξία
3. Επιδημιολογικά στοιχεία
Ο επιπολασμός της νόσου διεθνώς εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις. Έχουν αναφερθεί συχνότητες εμφάνισης από 4% έως 21%, αναλόγως των διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιεί κάθε μελέτη [13,14]. Βάσει μετα-ανάλυσης του 2016 [15], ο γενικός επιπολασμός του PCOS (95%CI) είναι:

- 6% (5–8%) βάσει κριτηρίων NIH 1990
- 10% (8–13%) βάσει κριτηρίων ASHRE/ASRM 2003
- 10% (7–13%) βάσει κριτηρίων AE-PCOS 2006

Άλλοι λόγοι που εξηγούν το μεγάλο εύρος των καταγεγραμμένων επιπολασμών παγκοσμίως είναι: η επιλογή του δείγματος (selection bias), τα χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ομάδων (BMI, ηλικιακό εύρος), η γεωγραφική περιοχή, η φυλή, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο καθώς και πιθανή υποκέντρωση του επιπολασμού λόγω μη λεπτομερούς εξέτασης ή περιορισμένου follow-up [2].

Στην ίδια μετα-ανάλυση, καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης του δασυτριχισμού (8-20%), της υπερανδρογοναιμίας (8-15%), της PCOM (22-35%) και της ολιγο-ανωοθυλακιορρηξίας (12-18%). Τα χαμηλότερα ποσοστά ολιγο-ανωοθυλακιορρηξίας καταγράφηκαν στην Ευρώπη, ενώ στην Ασία ήταν χαμηλότερα τα ποσοστά δασυτριχισμού και υπερανδρογοναιμίας [15].

Στην Ελλάδα, η μόνη καταγραφή σε γενικό πληθυσμό του PCOS έγινε στη Λέσβο το 1999 από τους Diamanti-Kandarakis et al (n=192). Ο επιπολασμός της νόσου, βάσει των κριτηρίων του NIH 1990, ήταν 7% (4-11% CI), ενώ τα ποσοστά δασυτριχισμού ήταν 36% (30-43%), υπερανδρογοναιμίας 10% (6-15%) και ολιγο-ανωοθυλακιορρηξίας 15% (10-20%) [16].

4. Παθοφυσιολογία
Η παθογένεση του PCOS συνδέεται με αλλαγές στην έκκριση και τη δράση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανώς την προδιάθεση για εμφάνιση υπερανδρογοναιμίας [17–21].
Σε επίπεδο υποθαλάμου-υπόδψιας, οι ασθενείς με PCOS εμφανίζουν διαταραχές στην έκκριση των γοναδοτροπινών και συγκεκριμένα αυξημένη συχνότητα και εύρος έκκρισης της LH καθώς
καὶ αυξημένες συγκεντρώσεις αυτῆς στὸν ορό του αίματος, κυρίως σε γυναίκες με φυσιολογικὸ
δείκτη μάζας σώματος (BMI). Επιπλέον, ο ἄξονας υποθαλάμου-υπόφυσης φαίνεται να εμφανίζει αντίσταση στὴν αρνητικὴ
pαλινδρομὴ ρύθμιση απὸ τὴν προγεστερόνη στὴ συχνότητα ἐκκρίσεως τῆς LH [22]. Αυξημένες αιχμὲς καὶ αυξημένος ρυθμὸς πρωινῆς ἐκκρίσεως LH παραμένουσι σε κορίτσια μὲ ὑπερανδρογοναιμία νωρίς στὴν εφηβεία, δείχνοντας ὅτι οἱ ανωμαλίες στοὺς ρυθμοὺς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροπικῶν πιθανὸν νὰ εἶναι μία ἀπὸ τὶς πρωτοεμφανιζόμενες ανωμαλίες τοῦ συνδρόμου. Τὰ αυξημένα επίπεδα LH διεγείρουν τὴν ἐκκρίση ανδρογόνων ἀπὸ τὰ κύτταρα τῆς ἐσωθήκης τοῦ ωοθυλακίου.

Σὲ επίπεδο ωοθήκης, τὰ ωοθυλάκια εμφανίζουσι μιὰ σχετικὴ αντίσταση στὴ δράση τῆς ωοθυλακιοτρόποῦ ορμόνης (FSH), που πιθανὸν νὰ συμβάλλει στὴν εμφάνιση τοῦ συνδρόμου. Παρ’ ὅλα αὐτά τὸ σύνδρομο θὰ μποροῦσε νὰ οφείλεται δευτερογενῶς στὰ υψηλὰ επίπεδα αντιμυλλέρειο υπερινσουλιναιμίας (AMH), τὰ οποία ανέκρινται απὸ τὰ πρωτογενὲς ωοθυλάκια καθὼς καὶ στὸ πλούσιο σε ανδρογόνα περιβάλλον τῶν ωοθηκῶν [22].

Άλλοι παράγοντες που πιθανὸν νὰ συμβάλλουν στὴν ανώμαλη ανάπτυξη τῶν ωοθυλακίων εἶναι τὸ υπερινσουλιναιμία καθὼς καὶ ἡ απορρύθμιση ωοθηκικῶν παραγόντων που συμβάλλουν στὴ φυσιολογικὴ ωοθυλακικὴ επιλογὴ καὶ ανάπτυξη, ὅπως εἶναι ἡ αντιμυλλέρειος ορμόνη, ἡ ανασταλτικὴ, ἀκτιβίνη, παράγοντες διαφοροποίησης καὶ κυτοκίνες. Υπάρχουσι επίσης ενδείξεις δυσλειτουργίας τῶν υπερανδρογόνων, καθὼς τὸ ἐνα τρίτο τῶν ασθενῶν μὲ PCOS παρουσιάζει αυξημένη θειϊκὴ δεϋδρο-ανδροστερόνη, ἕναν ενδιάμεσο μεταβολίτη που παράγεται σχεδὸν αποκλειστικῶς απὸ τὸ φλοιὸ τῶν επινεφριδίων [22].

Η αυξημένη αντίσταση στὴν ινσουλίνη καὶ η επακόλουθη υπερινσουλιναιμία διαδραματίζουν καθοριστικὸ τὸν στόχο τῆς ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ PCOS. Η αυξημένη ινσουλίνη, δρώντας συνεργικά μὲ τὴν αυξημένη LH, διεγείρουν τὴν παραγωγὴ ανδρογόνων απὸ τὰ κύτταρα τῆς θήκης τοῦ ωοθυλακίου [23] καὶ, σὲ συνδυασμὸ μὲ τὴν υπερανδρογοναιμία, ελαττώνουν τὴν παραγωγὴ απὸ τὸ ἦπαρ τῶν υπερινσουλιναιμίας φυλετικῶν ορμονῶν (sex hormone-binding globulin-SHBG) [24]. Συνέπεια τῶν προηγουμένων εἶναι ἡ ανάπτυξη υπερανδρογοναιμίας. Η αιτιοπαθογένεια τῆς αυξημένης αντίστασης στὴν ινσουλίνη παραμένει αδιευκρίνιστη, παρὰ τὰς αυξημένους ενδείξεις ὅτι στὴ βάσις τῆς βρίσκεται η ελαττωματικὴ δραστηριότητα καὶ
παραγωγή του κυριότερου κυτταρικού μεταφορέα της γλυκόζης, του GLUT4, και η
dυσλειτουργική ινσουλινο-εξαρτώμενη μεταφορά γλυκόζης.

Σε ασθενείς με PCOS εμφανίζονται ανωμαλίες στην ινσουλινο-εξαρτώμενη λιπόλυση. Να
σημειωθεί ότι στο λιπώδη ιστό γυναικών με PCOS παρατηρείται τόσο αυξημένη αντίσταση στην
ινσουλίνη όσο και μία κατάσταση συνεχούς, υποζείας φλεγμονής, που οφείλονται στην
ανώμαλη παραγωγή και δράση των λιποκυτταρικών, σε απορρύθμιση του μεταβολισμού των
ελεύθερων λιπαρών οξέων και σε διαταραχημένη λειτουργία του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4
[22] (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών
5. Γενετική

Δεν έχει ανευρεθεί ο τρόπος κληρονομικής μεταβίβασης του PCOS. Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι πρόκειται για σύνδρομο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με αρκετά γονίδια να συμμετέχουν στη γενετική βάση του συνδρομού [25].

Τα κυρίως υποψήφια γονίδια που ευθύνονται για τη μεταβίβαση του συνδρομού σχετίζονται με την κωδικοποίηση παραγόντων που εμπλέκονται στη σύνθεση, μεταφορά και ρύθμιση της επίδρασης των ανδρογόνων. Άλλη ομάδα γονιδίων είναι αυτά που κωδικοποιούν παράγοντες υπεύθυνους για το μεταβολισμό της ινσουλίνης.

Έχει βρεθεί επίσης ότι το PCOS σχετίζεται με προφλεγμονώδεις παράγοντες που συνδέονται με πολυμορφισμούς γονιδίων για τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), την ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και τον υποδοχέα της. Άλλη ομάδα γονιδίων είναι αυτά που κωδικοποιούν παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης [26].

Παρ’ όλα αυτά μόνο λίγα γονίδια έχουν επανειλημμένα ταυτοποιηθεί από μελέτες γυναικών με PCOS παγκοσμίως. Έχει βρεθεί ότι με το σύνδρομο σχετίζονται τόσο μια ποικιλομορφία του γονιδίου της φιμπριλίνης-3 (FBN3), που σχετίζεται με τη σειρά του με τη ρύθμιση του transforming growth factor (TGF) [27–30], όσο και ένα αλλήλοια του γονιδίου του υποδοχέα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHR) [31,32].

Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης γυναικών με PCOS, το οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μεταβολικών ανωμαλιών, μειωμένης ανοχής γλυκόζης και ΣΔ 2 [33].

Μια μελέτη διδύμων στη Δανία έδειξε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης PCOS σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 0,71 ενώ σε διζυγωτικούς διδύμους είναι 0,38 [34]. Μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ PCOS και παχυσαρκίας αναδείχθηκε από ερευνητές στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου εντοπίστηκε η συσχέτιση ενός πολυμορφισμού του γονιδίου FTO όχι μόνο με προδιάθεση παχυσαρκίας αλλά και με προδιάθεση για ανάπτυξη PCOS [35]. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι γονίδια που προδιαθέτουν για εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, παχυσαρκία και ΣΔ 2, σχετίζονται επίσης με την εμφάνιση PCOS. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι άτομα με PCOS
εμφανίζουν ομοζυγωτία σε συγκεκριμένα αλλήλα των γονιδίων PON1, που πιθανόν αυξάνει το οξειδωτικό στρες και IGF2, που διεγείρει την έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια [36].

Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος του 5α-ρεδουκτάση στην παθογένεια του συνδρόμου [37,38]. Σε μια ευρεία μελέτη μελέτη συσχέτισης γονιδίων στην Κίνα, βρέθηκε υψηλή συσχέτιση του συνδρόμου με πολυμορφισμούς των θέσεων 2p16.3, 2p21, και 9q33.3 οι οποίες βρίσκονται κοντά στη ρύθμιση γονιδίων που κωδικοποιούν έναν υποδοχέα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) [30].

Τέλος, να σημειωθεί ότι για την εκδήλωση του συνδρόμου και τον ακριβή φαινότυπο αυτού ευθύνονται και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η δίαιτα, η φυσική δραστηριότητα και ο τρόπος ζωής [39,40].

6. Κλινική εικόνα
6.1 Αραιομηνόρροια - Ανωοθυλακιορρηξία - Υπογονιμότητα
Αραιομηνόρροια σε ενήλικες γυναίκες χαρακτηρίζεται η διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου ίση ή μεγαλύτερη των 35 ημερών. Στις έφηβες, κύκλοι έως και 40 ημερών θεωρούνται φυσιολογικοί. Γυναίκες με PCOS μπορεί να έχουν εμμηνορυσιακό κύκλο από 35 ημέρες έως 6 μήνες, με λιγότερο από 9 εμμήνους ρύσεις το χρόνο.

Σε γυναίκες με αραιομηνόρροια συνυπάρχει χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Σε περίπτωση που ο εμμηνορυσιακός κύκλος είναι στα ανώτερα φυσιολογικά (32-35 ημέρες) ή είναι σχετικά ασταθής (32-36 ημέρες), η παρουσία ή όχι ωστόσο ωθυλακιορρηξίας πρέπει να ελεγχθεί [41]. Επίσης, όταν οι ασθενείς εμφανίζουν υπερανδρογοναιμία (βιοχημική ή κλινική), η πιθανότητα φαινομενικά φυσιολογικοί εμμηνορυσιακοί κύκλοι να είναι ανωθυλακιορρηκτικοί πρέπει να ελεγχθεί. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι γυναίκες με υπερανδρογοναιμία και φυσιολογικό εμμηνορυσιακό κύκλο κατά 10-15% δεν παρουσιάζουν ωθυλακιορρηξία [42]. Απεναντίας, σε γυναίκες με φυσιολογικές συγκέντρωσεις ανδρογόνων και φυσιολογικό εμμηνορυσιακό κύκλο, η παρουσία ανωθυλακιορρηξίας είναι πολύ σπάνια. Ο καλύτερος τρόπος για να ελεγχθεί η παρουσία ωθυλακιορρηξίας είναι η μέτρηση της συγκέντρωσης της προγεστερόνης
στη μέση εκκριτική φάση (21η -22η ημέρα του κύκλου). Τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 7 ng/mL αποδεικνύουν ότι υφίσταται φυσιολογική λειτουργία του ωχρού σωματίου [43].

Συνέπειες της ανωθυλακιορρηξίας είναι, κατά πρώτο λόγο, η υπογονιμότητα. Σε συνδυασμό με την παχυσαρκία, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση υπερπλασίας ενδομητρίου και κατά συνέπεια καρκίνου ενδομητρίου [44]. Συχνομηνόρροια και/ή υπερμηνόρροια είναι σχετικά ασυνήθεις στο PCOS, αλλά, όταν είναι παρούσες, μπορεί να προκαλέσουν σιδηροπενική αναιμία. Τέλος, αλλαγή στην ποιότητα ζωής και ίσως ψυχολογικές διαταραχές μπορεί να συνδέονται με τις διαταραχές εμμήνου ρύσεως [45].

6.2 Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών
Με βάση τα κριτήρια του Rotterdam, πολυκυστικές χαρακτηρίζονται οι ωοθήκες με τουλάχιστον 12 ωοθυλάκια μεγέθους 2-9 mm ή με όγκο μεγαλύτερο των 10 mL [9]. Λόγω της εξέλιξης της τεχνολογίας και των υποπροϊκών, ωστόσο, με βάση αυτό το κριτήριο γίνεται υπερδιάγνωση της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών [46,47]. Γι' αυτό, με βάση τις νέες οδηγίες της Εταιρείας Υπερανδρογοναιμίας, προτάθηκε να χαρακτηρίζονται πολυκυστικές οι ωοθήκες με περισσότερα από 25 ωοθυλάκια μεγέθους 2-9 mm ή όγκο πάνω από 10 mL [48]. Οι παραπάνω οδηγίες έχουν δοθεί με βάση μελέτες που χρησιμοποίησαν διακολπικές κεφαλές συχνότητας ωοθυλάκιστον 8 mHz και λογισμικό αυτόματης καταμέτρησης των ωοθυλακίων κάθε ωοθήκης [48].

6.3 Κλινική υπερανδρογοναιμία
Εμφανίζεται ως δασυτριχισμός, ακμή με σμηγματόρροια ή σπανιότερα ως ανδρογενής αλωπεκία. Αλλά σημεία κλινικής υπερανδρογοναιμίας είναι η κλειτοριδομεγαλία, αύξηση της μυϊκής μάζας και βράγχος φωνής που όμως συνήθως υποδηλώνουν ξαφνική και μεγάλη αύξηση των ανδρογόνων, όπως σε ανδρογονοεκκριτικούς όγκους ωοθηκών ή επινεφριδίων, εξωγενή χορήγηση ανδρογόνων ή αρρενοποιητική συγγενείς, ή ανακοπή κορπικής ελάχιστης καταμέτρησης των ωοθυλακίων κάθε ωοθήκης [48].

6.3.1 Δασυτριχισμός
Δασυτριχισμός είναι ο αυξημένος αριθμός τελικών τριχών στις ανδρογονοεκκριτικές περιοχές και παρατηρείται στο 70-80% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία. Στις γυναίκες αυτές, αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξάνεται ο αριθμός τελικών τριχών στο όνομα της ζωής, έτσι που αυξά
του προσώπου, στο στέρνο, στους μαστούς περιφερικά των θηλών, στο υπογάστριο, στη λευκή
γραμμή, στη μέση, στους γλουτούς, στην έσω επιφάνεια των μηρών, στη ράχη. Οι τελικές τρίχες
eίναι μακριές, μαύρες, σκληρές και διαφέρουν από τις παιδικές τρίχες, που είναι λεπτές και
eλαφρά χρωματισμένες.

Τυπικά, η εμφάνιση του δασυτριχισμού έπεται της εμμηναρχής, παρ’ όλο που ένας μικρός
αριθμός κοριτσιών εμφανίζει νωρίτερα ανάπτυξη του τριχωτού του εφηβαίου και κάποιο
βαθμό δασυτριχισμού. Επίσης, 25 έως 33% των γυναικών λευκής φυλής εμφανίζουν τελικές
τρίχες στο άνω χείλος, στη λευκή γραμμή και γύρω από τη θηλαία άλω. Στην περίπτωση των
dασύτριχων γυναικών με PCOS ή άλλα αιτία υπερανδρογοναιμίας, η διαταραχή είναι πιο
ekεκασμησμένη, ενώ τριχοφυΐα αναπτύσσεται και στις λουπές ανδρογονοεξαρτώμενες
περιοχές.

Αρκετές κλίμακες κλινικής αξιολόγησης του δασυτριχισμού έχουν προταθεί με πιο
dιαδεδομένη την κλίμακα του Ferriman-Gallwey [49]. Σε γυναίκες με PCOS, ο δασυτριχισμός
αναπτύσσεται σταδιακά και επιδεινώνεται με την αύξηση βάρους ενώ στις νεοπλαστικές
αρρενοποιητικές καταστάσεις, εμφανίζεται εξαφνικά σοβαρού βαθμού δασυτριχισμός, συχνά
μαζί με κλειτοριδομεγαλία και αραιομηνόρροια. Να σημειωθεί ότι οι φυλετικές διαφορές των
gυναικών όσον αφορά στον αριθμό των τριχοσμηγματογόνων μονάδων και την ευαισθησία
που εμφανίζουν αυτές στα ανδρογόνα καθορίζουν την εμφάνιση δασυτριχισμού καθώς και
ακμής και ανδρογενοεξαρτώμενες [50]. Αυτό φαίνεται και από το γεγονός ότι γυναίκες με
ελάχιστο ή καθόλου δασυτριχισμό μπορεί να έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης
ορού, ενώ γυναίκες με εκκασμησμένο δασυτριχισμό μπορεί να έχουν ψυχολογικά ή ελάχιστα
αυξημένες συγκεντρώσεις ανδρογόνων.

6.3.2 Ακμή
Η ακμή κατά τη διάρκεια της εφηβείας δεν πρέπει να θεωρείται στοιχείο υπερανδρογοναιμίας
[51]. Παρ’ όλα αυτά, κορίτσια με σοβαρή ακμή ή ακμή ανθεκτική σε τοπικά ή από το στόματος
θεραπευτικά σκευάσματα, συμπεριλαμβανομένου της ισοτρετινοΐνης, έχουν 40% πιθανότητα
da εμφανίσουν PCOS [52,53]. Όταν η ακμή επιμένει μετά την εφηβεία ή παρουσιάζει έξαρση
στα μέσα της 3ης ή 4ης δεκαετίας της ζωής, μπορεί να θεωρηθεί ως σημείο υπερανδρογοναιμίας
[54].
6.3.3 Αλωπεκία
Φυσιολογικά, στον κύκλο ζωής της τρίχας, η αναγεννητική φάση ή φάση ανάπτυξης διαρκεί 2-3 έτη και σε αυτήν βρίσκεται το 85-90% των τριχών του τριχωτού της κεφαλής. Σε περίπτωση υπερανδρογοναιμίας, η αναγεννητική φάση των τριχών μειώνεται και οι τελικές τρίχες αντικαθίστανται με τρίχες παιδικού τύπου. Η ανδρογενούς τύποι αλωπεκία συνήθως είναι δίκη «στέμματος» με απώλεια τριχών στο βρέγμα κυρίως ή και διάχυτα. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί αμφικροταφική αλωπεκία και μετατόπιση της μετωπιαίας γραμμής του τριχωτού υισικά [55].

6.4 Βιοχημική υπερανδρογοναιμία
Η ορθή διάγνωση της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας είναι ζωτικής σημασίας, καθώς οι έως τώρα διαθέσιμες εργαστηριακές μέθοδοι δεν έχουν την απαιτούμενη ευαισθησία και ειδικότητα για τις ελάχιστες συγκεντρώσεις ανδρογόνων στον ορό των γυναικών. Έχει γίνει κοινώς αποδεκτό ότι η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης ορού είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας, υπό την προϋπόθεση ότι για τη μέτρηση της χρησιμοποιούνται αξιόπιστες μέθοδοι, όπως η equilibrium dialysis [56,57]. Μια εναλλακτική πρόταση είναι ο υπολογισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης από τις συγκεντρώσεις της SHBG και της ολικής τεστοστερόνης ορού, δεδομένου ότι αυτή μετρήθηκε με αξιόπιστες μεθόδους [58]. Ιδανικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η υγρή χρωματογραφία/φασματοφωτομετρία μάζας.

Η χρησιμότητα της ανδροστενεδιόνης και της θειϊκής δέυδρο-επιανδροστερόνης είναι αμφιλεγόμενη, διότι μόνο ελάχιστοι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις των προαναφερθέντων ανδρογόνων [1].

6.5 Παχυσαρκία – Υπερινσουλιναιμία - Μεταβολικό σύνδρομο
Η παχυσαρκία, από μόνη της, δεν αποτελεί μέρος του φαινότυπου του PCOS. Η μεγάλη επίπτωση του συνδρομέα στον συνδρόμο με πληθυσμούς με φυσιολογικό BMI δείχνει ότι η παχυσαρκία, κατά πάσα πιθανότητα, δεν είναι η αιτία του PCOS. Παρ’ όλα αυτά, σχετίζεται με επιδείνωση των συμπτωμάτων-σημείων του συνδρόμου. Ευνοεί δε την εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας, δυσλιπιδαιμίας και αυξάνει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου για τις ασθενείς.
Σχετίζεται επίσης με πτωχή απάντηση στη θεραπεία υπογονιμότητας και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών της εγκυμοσύνης σε ασθενείς που τελικά συλλαμβάνουν [59].

Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη ανάπτυξη υπερινσουλιναιμίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του PCOS. Εκτιμάται ότι 10% των γυναικών με PCOS θα εμφανίσουν ΣΔ 2 και 30-40% θα έχουν διαταραχές ανοχής γλυκόζης μέχρι την ηλικία των 40 ετών [60,61]. Συστήνεται λοιπόν screening των γυναικών με PCOS με μέτρηση γλυκόζης νηστείας και καμπύλη σακχάρου (φόρτιση με 75 g γλυκόζης και λήψη δειγμάτων στη 1 και 2 ώρες) [62]. Μία δερματολογική εκδήλωση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η μελανίζουσα ακάνθωση, μία βελούδινης υφής, γκριζόφαια υπέρχρωση της επιδερμίδας στην περιοχή του αυχένα, τις βουβωνικές πτυχές, τη μασχάλη και την αναδίπλωση των μαστών [63]. Μπορεί να υπάρχει και σε φυσιολογικές γυναίκες.

Πολλές γυναίκες με PCOS έχουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Μελέτες έχουν δείξει ότι έως το 43% των γυναικών με PCOS πάσχουν από μεταβολικό συνδρόμο. Οι γυναίκες με μεταβολικό συνδρόμο πληρούν τρία από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: γλυκόζη νηστείας >100 mg/dL, κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >88 cm), δυσλιπιδαιμία (συγκέντρωσεις τριγλυκεριδίων >150 mg/dL, HDL-χοληστερόλη <50 mg/dL), υψηλή αρτηριακή πίεση (≥130/≥85 mm Hg). Στις γυναίκες αυτές επιπλέον παρατηρείται υψηλή Κ-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και υψηλές συγκέντρωσεις ινωδογόνου και αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1 - PAI-1) [64,65].

6.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου
Πολλές γυναίκες με PCOS πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, που είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [66].

7. Εργαστηριακή διερεύνηση
Εάν η συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης δεν δύναται να μετρηθεί με αξιόπιστες μεθόδους, μπορεί να υπολογιστεί από τις συγκέντρωσεις της ολικής τεστοστερόνης και της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης (SHBG). Ο έλεγχος της FSH και της LH μπορεί να αναδείξει αυξημένο (>2) το λόγο LH/ FSH, ο οποίος δε χρησιμοποιείται στη διάγνωση όσο στην παρακολούθηση-αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η προγεστερόνη μετράται στο δεύτερο
μισό του εμμηνορυσιακού κύκλου για να αποδείξουμε την ύπαρξη ή όχι ωοθυλακιορρηξίας και άρα να βγάλουμε συμπεράσματα και για τη γονιμότητα της ασθενούς. Υψηλές συγκέντρώσεις αντιμυλλερείου ορμόνης (antimullerian hormone-AMH) >4,5 ng/mL μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της πολυκυστικής μορφολογίας ωοθηκών σε περίπτωση που δεν υπάρχει αξιόπιστη υπερηχογραφική απεικόνιση [67].

Απαραίτητη είναι η μέτρηση της 17-υδρόξυ-προγεστερόνης (17OHP) προς αποκλεισμό της μη κλασσικής συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Συγκέντρώσεις >10 ng/mL είναι διαγνωστικές της νόσου, ενώ τιμές μεταξύ 2-10 ng/mL απαιτούν επιπλέον έλεγχο με διέγερση των επινεφριδίων από την αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH) [68]. Προς αποκλεισμό των νόσων που προσομοιάζουν με το PCOS, ελέγχουμε την TSH (Thyroid Stimulating Hormone) για θυρεοειδική δυσλειτουργία και την προλακτίνη για υπερπρολακτιναιμία.

Σε περίπτωση που υπάρχουν κλινικές ενδείξεις παρουσίας συνδρόμου Cushing, διενεργείται δοκιμασία καταστολής της υπερπαραγωγής κορτιζόλης με δεξαμεθαζόνη. Σε υποψία ακρομηγαλίας, μετράται η σωματομεδίνη C (IGF-I) [69]. Όταν τα συμπτώματα αρρενοποίησης είναι πολύ έντονα και οι συγκέντρώσεις της τεστοστετερόνης πολύ υψηλές, πέραν της απεικόνισης των ωοθηκών και επινεφριδίων για παρουσία αρρενοποιητικών όγκων, μετράται η θεική δεϋδρο-επιανδροστετερόνη (DHEA-S) που παράγεται αποκλειστικά από τα επινεφρίδια [1].

Τέλος, αφού έχει οριστικοποιηθεί η διάγνωση του PCOS, συστήνεται η μέτρηση γλυκόζης νηστείας, η διενέργεια καμπύλης σακχάρω και ο έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ της ασθενούς [70].

8. Θεραπευτική προσέγγιση
Η θεραπεία του PCOS στοχεύει στη βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου και οφείλει να είναι εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη στις πραγματικές ανάγκες κάθε ασθενούς [71]. Δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα με την ένδειξη PCOS [72]. Οι θεραπευτικοί στόχοι είναι συνήθως οι εξής:

- Κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας
Δεδομένου ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία εφόρου ζωής διαταραχή, η θεραπεία είναι μακροχρόνια, δυναμική και προσαρμόσιμη στις εκάστοτε ανάγκες της ασθενούς. Έτσι, να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις ήπιας ή ταμπέλας του συνδρόμου, η συστηματική παρακολούθηση της ασθενούς είναι αρκετή [1], ενώ σε όλες τις περιπτώσεις είναι αναγκαία η συμβουλευτική για τον τρόπο ζωής των ασθενών, ώστε να προληφθεί η παχυσαρκία [72].

8.1 Αλλαγή του τρόπου ζωής - Απώλεια βάρους
Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους μέσω της αλλαγής του τρόπου ζωής ελαττώνει την κεντρική παχυσαρκία, την υπερανδρογοναιμία, την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, την υπογονιμότητα, την παχυσαρκία, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ψυχική υγεία των γυναικών με PCOS που είναι υπέρβαρες [73,74]. Σημαντικό όφελος έχει καταδειχθεί με απώλεια μόλις του 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους [75,76]. Κατά συνέπεια, η αλλαγή του τρόπου ζωής καθίσταται πρώτης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση του PCOS. Συνιστάται η απώλεια βάρους σε γυναίκες με BMI >25kg/m² και η αποφυγή πρόσληψης βάρους σε γυναίκες με BMI < 25kg/m² και όπου είναι απαραίτητη η ασθενής παραπέμπεται σε διατροφολόγο [77]. Η αλλαγή του τρόπου ζωής φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτώματα του PCOS ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, καθώς η σωματική άσκηση ελαττώνει την υπέρταση, την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και τις αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης ακόμη κι όταν δεν ελαττώνεται το σωματικό βάρος [78–80].

Όσον αφορά στην επιλογή δίαιτας, έχει αποδειχθεί ότι διάτες με χαμηλή πρόσληψη θερμίδων ανεξάρτητα από την ποσοστιαία σύνθεση τους σε υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες, έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στην βελτίωση της κλινικής εικόνας [81].
Η φυσική άσκηση βελτιώνει την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμη και χωρίς να επιτευχθεί απώλεια βάρους [79]. Ως ήπια αεροβική άσκηση ορίζεται αυτή που η έντασή της φτάνει το 50% με 80% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ή το 60% με 90% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού (82). Η ήπια άσκηση τουλάχιστον 3-5 φορές την εβδομάδα ελαττώνει τον κίνδυνο για ΣΔ 2 και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό [83]. Είναι σημαντικό να ρυθμιστεί το επίπεδο φυσικής άσκησης στο αρχικό BMI της ασθενούς ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Συνεπώς, σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, η εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής για 3-6 μήνες πρέπει να είναι η πρώτης γραμμή αντιμετώπισης, στοχεύοντας σε απώλεια του 5-7% του αρχικού βάρους σώματος. Απαραίτητη είναι η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα [84].

8.2 Αντιμετώπιση ανωοθυλακιορρηξίας - υπογονιμότητας
Για τις γυναίκες που δεν τις απασχολεί άμεσα η τεκνοποίηση, αρκεί η ρύθμιση του εμμηνορρυσιακού κύκλου προς αποφυγή της ενδομήτριας υπερπλασίας [9]. Εάν η ασθενής έχει πάνω από 4 εμμήνους ρύσεις το χρόνο, τότε και η απλή ετήσια παρακολούθηση είναι αποδεκτή [22]. Η αντιμετώπιση της αραιομηνόρροιας σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να γίνει με:

- Αντισυλληπτικά από του στόματος (per os)
- Κυκλική χορήγηση προγεστερόνης[85]

Προστασία του ενδομητρίου από τον κίνδυνο υπερπλασίας μπορεί να επιτευχθεί με κυκλική χορήγηση προγεστερόνης ή τοποθέτηση ενδομητρίου σπειράματος λεβονοργεστρέλης, με μακροχρόνια συνέπεια την αμηνόρροια.

8.2.1 Αντισυλληπτικά per os
Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ρυθμίζουν τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και βελτιώνουν τόσο το δασυτριχισμό όσο και την ακμή. Θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες με PCOS, που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη [86–88]. Ιδανικά, η δράση τους στοχεύει στην:
• Ελάττωση των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και της βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας
• Περιορισμό της δράσης των ανδρογόνων στην τριχοσμηγματογόνο μονάδα
• Αποκατάσταση της ισορροπίας της δράσης οιστρογόνων και προγεστερόνης στο ενδομήτριο

Σε αυτές τις ασθενείς ενδείκνυται η χορήγηση ενός αντισυλληπτικού που περιέχει 30 mg αιθινυλ-οιστραδιόλης (EE), διότι εξασφαλίζει καλή ρύθμιση του κύκλου και ελάττωση της παραγωγής ανδρογόνων από την ωοθήκη σε όλες τις φάσεις του κύκλου. Επίσης, βοηθά στην αύξηση της παραγωγής της SHBG από το ήπαρ. Όσον αφορά στον τύπο του προγεσταγόνου, φαίνεται ότι τα τρίτης γενιάς αντισυλληπτικά που περιέχουν γεστοδένη ή δεσογεστρέλη (25–125 mg) αυξάνουν τις συγκέντρώσεις της SHBG, ενώ αυτά που περιέχουν οξεική κυπροτερόνη (2 mg) ελαττώνουν την ελεύθερη τεστοστερόνη κατά 40–50%. Ομοίως, αποτελεσματικά είναι τα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη. Μελέτες δείχνουν ότι συνδυασμένα αντισυλληπτικά που περιέχουν 30 mg αιθινυλ-οιστραδιόλη και δροσπιρενόνη, οξεική χλωρμαδινόνη, δεσογεστερέλη ή γεστοδένη βοηθούν στην αύξηση της SHBG και την ελάττωση των ανδρογόνων σε όλες τις γυναίκες με PCOS [89–91]. Η ελάχιστη αποτελεσματική αγωγή διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες ώστε να επιτευχθούν ικανοποιητικά αποτελέσματα [92]. Μετά τη διακοπή της αγωγής, συνήθως επανέρχεται η αραιο-αμηνόρροια. Γι’ αυτό και οι γυναίκες με PCOS λαμβάνουν επιμάκρον είτε από το στόματος αντισυλληπτικά είτε κυκλικά προγεστερόνη.

Όσον αφορά στην επίδραση των αντισυλληπτικών στο μεταβολισμό της γλυκόζης, κάποιες μελέτες συσχέτισαν τη χρήση αντισυλληπτικών με αυξημένο κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη. Φαίνεται ότι τα προγεσταγόνα με ανδρογόνο δράση προκαλούν μεγαλύτερη ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε σχέση με τα προγεσταγόνα με αντιανδρογόνο δράση. Είναι πιθανόν η δράση αυτή των αντισυλληπτικών να επηρεάζεται από το βαθμό υπερανδρογοναιμίας, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, ανθρωπομετρικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης [93].

Ερωτήματα τίθενται σχετικά με την αύξηση του καρδιαγγειακού κίνδυνου από τη χρήση των αντισυλληπτικών [94,95]. Παρ’ όλα αυτά, δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών και μελετών
παρατήρησης συγκλίνουν στο ότι η χρήση των αντισυλληπτικών είναι αποτελεσματική και ασφαλής για γυναίκες με PCOS με τα οφέλη να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων [96].

8.2.2 Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας
Για γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, το πρώτο βήμα είναι ο έλεγχος της γονιμότητας του ζευγαριού. Εάν υφίσταται παράγοντας ανδρικής υπογονιμότητας, τότε παραπέμπονται για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή χωρίς καθυστέρηση. Αν υφίσταται μόνο ο γυναικείος παράγοντας υπογονιμότητας και υπάρχει μόνο ήπια ωστόσο ωθητική δυσλειτουργία, πρέπει να ελεγχθεί η παρουσία ή όχι ωοθυλακιορρηξίας πριν δοθεί αγωγή για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Πιθανόν οι γυναίκες με ωοθυλακιορρηξία να εγκυμονήσουν μόνο με ορθή συμβουλευτική σχετικά με τις γόνιμες ημέρες του κύκλου τους. Όταν υπάρχει ανωοθυλακιορρηξία ή η ωοθυλακιορρηξία δεν δύναται να προβλεφθεί, συστήνεται η χορήγηση ωοθυλακιορρηκτικής αγωγής [1,69].

Α) Κιτρική κλομιφαίνη
Η κιτρική κλομιφαίνη είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για την ανωοθυλακιορρηξία από την έναρξή της χρήσης του το 1960. Πρόκειται για έναν εκλεκτικό τροποποιητή του οιστρογονικού υποδοχέα, που άλλοτε δρα ως αγωνιστής κι άλλοτε ως ανταγωνιστής [97]. Στην κλινική πράξη, η κλομιφαίνη δρα καθαρά ως οιστρογονικός ανταγωνιστής, καθώς προσδένεται στους οιστρογονικούς υποδοχείς του υποθαλάμου και διακόπτει την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των οιστρογόνων στην έκκριση της ρυθμιστικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Έτσι, αυξάνεται η έκκριση της GnRH και κατά συνέπεια, η παραγωγή και έκκριση της FSH από την υπόφυση, η οποία διεγείρει την ωοθυλακική ανάπτυξη και ωρίμανση [98]. Όταν χορηγείται σε ασθενείς με PCOS, η κλομιφαίνη αυξάνει το εύρος της ρυθμιστικής έκκρισης της GnRH και όχι τη συχνότητα, που είναι ήδη αυξημένη σε αυτές τις ασθενείς [99].

Η συνήθης δόση έναρξής είναι 50 mg/ημέρα, ξεκινώντας την 2η έως 5η ημέρα του κύκλου και χορηγείται για 5 ημέρες. Η ωοθυλακιορρηξία συνήθως συμβαίνει 5 έως 10 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Αν δεν επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα 150 mg/ημέρα. Αν και πάλι δεν επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία, η ασθενής θεωρείται ότι παρουσιάζει αντίσταση στην κλομιφαίνη. Συνολικά, η κιτρική κλομιφαίνη προκαλεί ωοθυλακιορρηξία στο 75-80% των ασθενών [100]. Μετά από 6 με 9 κύκλους θεραπείας, τα
ποσοστά εγκυμοσύνης φτάνουν το 50-60%, στη συνέχεια όμως η πιθανότητα σύλληψης στη διάρκεια του κύκλου ελαττώνεται σημαντικά [101].

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ασφαλές φάρμακο και η πιθανότητα γενετικής ή δομικής ανωμαλίας του εμβρύου είναι η ίδια με αυτή των φυσικών συλλήψεων [102]. Τα ποσοστά διδύμων κυήσεων ανηγίζουν το 5-7% ενώ των τριδύμων το 0,3%. Η πιθανότητα υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) είναι μικρότερη του 1%. Πιθανές ανεπιθύμιμες ενέργειες είναι οι οπτικές διαταραχές, ευαισθησία των μαστών, εξάψεις, ναυτία και ζάλη. Χάρη στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της θεωρείται πρώτης γραμμή των γαμημένων ευγενών [103].

Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να ξεπερνά τους έξι κύκλους. Εάν δεν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, συστήνεται αγωγή με δεύτερης γραμμής γαμήματα, σημαντικά ανθεκτικές σε αυτό το φάρμακο. Παράγοντες κινδύνου για την αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη θεωρούνται η παχυσαρκία, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένες συγκεντρώσεις ανδρογόνων στον ορό και μεγάλη ηλικία [104]. Πρόσφατα, αποδειχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της AMH στον υγιή μυόμορο να προβλέψουν την ωοθηκική απάντηση στην κιτρική κλομιφαίνη. Γυναίκες με υψηλές συγκεντρώσεις AMH (>3,4 ng/mL), είχαν σημαντικά χαμηλότερες ποσοστά συμπεριφορικής απάντησης και κλινικών κυήσεων σε σχέση με αντίστοιχες γυναίκες με χαμηλότερες συγκεντρώσεις AMH [105]. Τέλος, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη μετφορμίνης στη θεραπεία των ασθενών αυτών βελτίωσε τα ποσοστά οφείλεται:

B) Μετφορμίνη
Το διγουανίδιο αυτό ανήκει στους ευαισθητοποιητές της υστερίνης και χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του ΣΔ 2. Μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και αυξάνει τη χρήση της γλυκόζης στους περιφερεικούς ιστούς. Οι συγκέντρωσεις ανεπιθύμιμες ενέργειες του φαρμáκου είναι γαστροντερετικές διαταραχές (ναυτία, διάρροια, μετεωρισμός, απώλεια όρεξης, μεταλλική γεύση) [108] και μπορούν να αποφευχθούν εάν η λήψη του γίνει συγχρόνως με την τροφή και η αρχική θεραπευτική δόση είναι η χαμηλότερη δυνατή. Η θετική επίδραση της μετφορμίνης στην υπερανδρογονασμία του PCOS πιθανόν να εφείλεται:
1. Στην ελαττωμένη έκκριση της LH από την υπόφυση
2. Στην ελαττωμένη έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες και/ή τα επινεφρίδια
3. Στην αυξημένη παραγωγή SHBG από το ήπαρ

Έξι μήνες αγωγής με μετφορμίνη σε έφηβες με PCOS μείωσε σημαντικά τον δασυτριχισμό (μείωση του skor από 16 σε 10 στην κλίμακα Ferriman–Gallwey) [109]. Όσον αφορά στην ωοθυλακιορρηξία, φαίνεται ότι η μετφορμίνη προκαλεί ωοθυλακιορρηχητικούς κύκλους στο 50% των περιπτώσεων [110]. Φαίνεται επίσης ότι είναι αποτελεσματική, συγχορηγούμενη με κιτρική κλομιφαίνη, σε ανθεκτικές στην κλομιφαίνη ασθενείς με PCOS. Τα παραπάνω στοιχεία δεν επιβεβαίωθηκαν από το σύνολο των μελετών [111,112]. Συνδυασμένη θεραπεία με μετφορμίνη και FSH έχει ως αποτέλεσμα την «στρατολόγηση» λιγότερων ωοθυλακίων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων στον ορό τη στιγμή της χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Σε πολλές μελέτες υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση FSH-μετφορμίνης: απ’ τη μια δεν βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της FSH, από την άλλη όμως ελαττώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών ενώ έχει συσχετισθεί με τη μείωση των αποβολών, των πρόωρων γεννήσεων, της υπέρταση και του ΣΔ κυήσεως [113–115]. Παρ’ όλα αυτά δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως η ασφάλεια της χορήγησης μετφορμίνης στην κύηση, παρά τα αποτελέσματα πρόσφατων ανασκοπήσεων που δείχνουν ότι δεν ενοχοποιείται για μείζονες ανωμαλίες στο πρώτο τρίμηνο [116]. Από τον FDA (Food and Drug Administration), κατατάσσεται στην κατηγορία B.

Γ) Αναστολείς αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης έχουν προταθεί ως εναλλακτική θεραπεία για την ωοθυλακιορρηξία. Δρούν εμποδίζοντας τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνες στα ωοθυλάκια, στους περιφερεικούς ιστούς και στον εγκέφαλο. Η μείωση της οιστρογονικής δραστηριότητας αίρει την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση προς το σύστημα υποθάλαμος-υπόφυση, επιτρέποντας την αυξημένη έκκριση της FSH. Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσεως ζωής τους είναι σύντομος (48 ώρες) και δεν επιδρούν στους οιστρογονικούς υποδοχείς, μόλις το κυρίαρχο ωοθυλάκι αυξηθεί και αρχίσει να παράγει αυξημένες ποσότητες οιστρογόνων, η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση προς τον υποθάλαμο-υπόφυση επανέρχεται [117]. Έτσι, η έκκριση της FSH περιορίζεται και τα μικρότερα ωοθυλάκια υφίστανται ατρησία, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται ένα κυρίαρχο ωοθυλάκι το οποίο θα οδηγηθεί σε ωοθυλακιορρηξία. Η
λετροζόλη είναι ο συνήθως χρησιμοποιούμενος αναστολέας αρωματάσης στην πρόκληση
ωορρηξίας. Χορηγείται σε δόσεις 2,5–7,5 mg/ημέρα και για 5 ημέρες ξεκινώντας από την 3ν-7η
ημέρα του εμμηνορυσιακού κύκλου.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε σύγκριση με την κιτρική κλομιφαίνη, η λετροζόλη
βελτιώνει τα ποσοστά κλινικών κυήσεων και αυξάνει τα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών.
Τα ποσοστά αποβολών και πολλαπλών κυήσεων είναι παρόμοια κατά τη χρήση των δύο
φαρμάκων ενώ τα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών δε διαφέρουν
μεταξύ τους [118,119]. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η λετροζόλη είναι τουλάχιστο
όσο και η κιτρική κλομιφαίνη και συνιστά μια εναλλακτική θεραπεία σε
περιπτώσεις ασθενών με παχυσαρκία ή με αντίσταση στην κλομιφαίνη. Ωστόσο, πρέπει να
σημειωθεί ότι στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου (spc: summary of product
characteristics) η εμμηνόπαυση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση του.

Δ) Λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών
Το λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών (Laparoscopic Ovarian Drilling-LOD) οδηγεί σε καταστροφή
tων ωοθυλακίων και τμήματος του ωοθηκικού στρώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την
tοπική και συστηματική μείωση των συγκεντρώσεων των ανδρογόνων και της ανασταλτίνης,
pου οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων της FSH και άρα στην προώθηση της ωοθηκικής
ανάπτυξης και την ωοθυλακιορρηξία [120]. Κατά τη θεραπεία αυτή, χρησιμοποιείται
μονοπολική ή διπολική διαθερμία ή ακόμα και laser με παρόμοια αποτελεσματικότητα [121].
Σήμερα έχει καθιερωθεί η διενέργεια 4 νυγμών σε κάθε ωοθήκη με ρεύμα χαμηλότερης
έντασης, απ’ ότι παλαιότερα και με αναφερόμενα ποσοστά επίτευξης ωορρηξίας και κλινικών
κυήσεων έως και 86% [122]. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τόσο το μονόπλευρο όσο και το
αμφοτερόπλευρο drilling έχουν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στα ποσοστά
ωοθυλακιορρηξίας, κλινικών κυήσεων και γεννήσεων ζώντων νεογνών [121].

Μετά την εφαρμογή του LOD, παρατηρείται μείωση των συγκεντρώσεων της LH και της
tεστοστερόνης με όχι σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της FSH του ορού [120]. Η
ανδροστενεδιόνη, ο λόγος LH/FSH και η θειίκη δεϋδρο-επιανδροστερόνη ελαττώνονται ενώ η
SHBG αυξάνεται [123,124].
Σήμερα το LOD θεωρείται ως μια δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με PCOS ανθεκτικές στην κλομιφαίνη [103,121]. Σχεδόν το 30% των γυναικών με PCOS αδυνατούν να απαντήσουν στο drilling ωοθηκών εμφανίζοντας επίμονη ανωοθηλακιορρηξία 8 εβδομάδες μετά το χειρουργείο και αμηνόρροια [120]. Είναι σημαντική η αναγνώριση παραγόντων που θα μπορούσαν να προβλέψουν την αρνητική απάντηση των γυναικών αυτών, όπως η παχυσαρκία, η μεγάλης διάρκειας υπογονιμότητα (>3 χρόνια), χαμηλές συγκεντρώσεις LH (<10 IU/L), υψηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης (>4,5 nmol/L) και υψηλές συγκεντρώσεις AMH (>7,7 ng/mL) [125]. Λαμβάνοντας υπόψιν την αποτελεσματικότητα του LOD, θα μπορούσε να προταθεί σε περιπτώσεις γυναικών με PCOS που υποβάλλονται σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση στα πλαίσια διερεύνησης υπογονιμότητας ή σε αυτές που δεν μπορούν να χορηγηθούν γοναδοτροπίνες [126].

Ε) Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)
Για τις γυναίκες με υπογονιμότητα εξαιτίας του PCOS, στις οποίες έχει αποτύχει η θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη ή είναι ανθεκτικές σε αυτή, δεύτερης γραμμής θεραπεία με υπογονιμότητα εξαιτίας του PCOS, οι συγκεντρώσεις FSH του ορού είναι πολύ χαμηλές [127], οπότε χορηγούνται γοναδοτροπίνες εξωγενώς ώστε να αυξηθεί η συγκέντρωσή της και να διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθηλακίων. Με βάση της παρουσίας πολλαπλών ωοθηλακίων στο PCOS, οι συγκεντρώσεις υψηλές ώστε να αυξηθεί η συγκέντρωσή της και να διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθηλακίων. Με βάση της παρουσίας πολλαπλών ωοθηλακίων στο PCOS, οι συγκεντρώσεις FSH του ορού είναι πολύ χαμηλές [127], οπότε χορηγούνται γοναδοτροπίνες εξωγενώς ώστε να αυξηθεί η συγκέντρωσή της και να διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθηλακίων. Λόγω της παρουσίας πολλαπλών ωοθηλακίων στο PCOS, οι συγκεντρώσεις υψηλές, οπότε χορηγούνται γοναδοτροπίνες εξωγενώς ώστε να αυξηθεί η συγκέντρωσή της και να διεγείρει την ανάπτυξη των ωοθηλακίων. Ρα' όλα αυτά, χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν ωοθυλακιορρηξία συνήθως από ένα μόνο ωοθυλάκι [103].

Αρχικά, οι γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνταν προέρχονταν από ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών (Human Menopausal Gonadotropin-HMG) και περιείχαν τόσο FSH όσο και LH. Σήμερα χρησιμοποιείται τόσο η HMG όσο και κεκαθαρμένη FSH (u-FSH) ή προερχόμενη από μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA (r-FSH). Τόσο η u-FSH όσο και η r-FSH έχουν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας και ασφάλεια χορήγησης [128].

Τα συνηθέστερα θεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται είναι της σταδιακής αύξησης (step up) και της σταδιακής ελάττωσης (step down). Στο πρώτο, χορηγείται FSH σε αυξανόμενες δόσεις ενώ στο δεύτερο χορηγείται αρχικά FSH σε υψηλές δόσεις οι οποίες
ελαττώνονται στο ήμισυ κατά την στρατολόγηση και ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Τα ποσοστά κύησης είναι 30-40% και ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών 4-5%. Στις γυναίκες με PCOS, με βάση το συνέδριο του 2008 της ESHRE, προτείνεται η αρχική χορήγηση γοναδοτροπινών 37,5–50 IU/ημέρα και η εβδομαδιαία αύξηση της δόσης κατά 50% μέχρι να επιτευχθεί ωοθυλακική ανάπτυξη [103]. Το πρωτόκολλο αυτό ελαττώνει σημαντικά το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών. Έχει δειχθεί ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση του OHSS συνδέεται με την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Με βάση αυτή την παρατήρηση, ο συνδυασμός μεταφορμίνης-FSH πιθανόν να ελαττώνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρομού [115].

ΣΤ) In Vitro Fertilization (IVF)

Η IVF θεωρείται τρίτης γραμμής θεραπεία στο PCOS με υπογονιμότητα [103]. Η ασφάλεια κατά τη διενέργεια της IVF είναι υψηλής σημασίας καθώς έχει αποδειχθεί ότι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν πολύ υψηλότερα OHSS (15%) σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικές ωοθήκες (3%) [129]. Από τα δύο πρωτόκολλα παρόμοιας αποτελεσματικότητας που χρησιμοποιούνται στην IVF, το μακρό πρωτόκολλο (long protocol) και το σύντομο πρωτόκολλο (short protocol) με χρήση GnRH αγωνιστών, φαίνεται ότι στο δεύτερο ελαττώνεται κατά 50% η πιθανότητα εμφάνισης OHSS [130]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρησιμοποίηση του σύντομου πρωτόκολλου σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης OHSS (σχετικός κίνδυνος 0,60, 95% CI:0,48-0,76) [131,132]. Επιπλέον, στο σύντομο πρωτόκολλο υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί GnRH ανταγωνιστής αντί της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) για την πρόκληση ωορρηξίας, γεγονός που γνωρίζουμε πως εκμηδενίζει τον κίνδυνο εμφάνισης OHSS σε ασθενείς υψηλού κίνδυνου [133] σε συνδυασμό με κατάψυξη όλων των εμβρύων και εμβρυομεταφορά των κατεψυγμένων εμβρύων σε επόμενους κύκλους [134]. Με βάση λοιπόν τα πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, η χρήση GnRH ανταγωνιστών θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες με PCOS που πρόκειται να υποβληθούν σε IVF. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί το μακρό πρωτόκολλο, η σύγχρονη χορήγηση μεταφορμίνης φαίνεται ότι μειώνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης OHSS ενώ βελτιώνει τα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών [84].
8.2 Δασυτριχισμός - Ακμή - Αλωπεκία

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες με PCOS συχνά απαιτούν το συνδυασμό κοσμητικών μεθόδων και τοπικών ή από το στόματος φαρμακευτικών σκευασμάτων, ανάλογα με τη βαρύτητά τους και την ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών [135]. Σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν ή είναι σε κατάσταση εγκυμοσύνης επιτρέπεται μόνο ο συνδυασμός αλλαγής του τρόπου ζωής και η εφαρμογή κοσμητικών μεθόδων.

Οι κοσμητικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση του δασυτριχισμού περιλαμβάνουν το ξύρισμα και την απομάκρυνση των τριχών με χημικά σκευάσματα, τον αποχρωματισμό των τριχών, την αποτρίχωση με ειδικές μηχανές αποτρίχωσης ή με κερί και τέλος τις μόνιμες μεθόδους αποτρίχωσης με ηλεκτρόλυση, φωτόλυση ή laser [135]. Η ακμή αντιμετωπίζεται με μεθόδους κοσμητικής δερματολογίας [136], δερμοαπόξεση [137], laser ή φωτοθεραπεία [138] ή κοσμητική χειρουργική για τις βαθιές ουλές. Η αλωπεκία μπορεί να βελτιωθεί με μεταμόσχευση τριχών [139], με νεότερες τεχνικές όπως είναι η εφαρμογή αυξητικών παραγόντων από πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια [140,141] ή με θεραπείες βασισμένες σε stem cells [142]. Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αντιμετώπισης της ακμής και της αλωπεκίας χρήζει περαιτέρω έρευνας καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους [143–145].

Φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας χορηγείται μόνο σε γυναίκες που δεν επιδιώκουν να συλλάβουν [135]. Στα τοπικά σκευάσματα που εφαρμόζονται περιλαμβάνεται η εφλορνίθηνα για το δασυτριχισμό του προσώπου [135], τα αντιβιοτικά και τα ρετινοειδή για την ακμή και η μινοξιδίλη για την αλωπεκία [147]. Παρ’ όλα αυτά για την επίτευξη ικανοποιητικού αποτελέσματος απαιτείται εν τέλει η χορήγηση από το στόματος φαρμακευτικής αγωγής.

Οι φαρμακευτικές τεχνικές για τον έλεγχο των δερματολογικών συμπτωμάτων της υπερανδρογοναιμίας στοχεύουν τόσο στην ελάττωση της συγκέντρωσης των ανδρογόνων στον ορό όσο και στον περιορισμό της επίδρασης των ανδρογόνων στους ιστούς. Τα από το στόματος αντισυλληπτικά πληρούν και τους δύο προηγούμενους στόχους περιορίζοντας από τη μια την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες ενώ αυξάνουν τις συγκέντρωσεις της SHBG.
από την άλλη. Επιπλέον, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή πρεδνιζόνης μπορεί άμεσα να ελαττώσει την ποσότητα των παραγόμενων επινεφριδικών ανδρογόνων, ενώ αντιανδρογόνα σκευάσματα μπορούν να χορηγηθούν με στόχο την παρεμπόδιση της δράσης των ανδρογόνων στην τριχοσμηγματογόνο μονάδα και τον θύλακο της τρίχας. Τα αντιανδρογόνα δρουν είτε ως ανταγωνιστές των υποδοχέων των ανδρογόνων (σπιρονολακτόνη, οξεική κυπροτερόνη, φλουταμίδη) είτε εμποδίζοντας τη δράση της 5α-ρεδουκτάσης (φιναστερίδη) και συνεπώς αποτρέποντας τη μετατροπή της τεστοστερόνης στην ακόμη υψηλότερη 5α-διϋδροτεστοστερόνη.

Τα από το στόματος αντισυλληπτικά παραμένουν η πρώτης γραμμής θεραπεία για τις δερματικές εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας. Περιέχουν οιστρογόνο (συνήθως αιθινυλ-οιστραδιόλη) και ένα προγεσταγόνο. Η ημερήσια δόση 20-25 μγ αιθινυλ-οιστραδιόλη περιορίζει την διέγερση των ωοθηκών από την υπόφυση, ελαττώνοντας έτσι την παραγωγή ανδρογόνων. Τα νεότερα προγεσταγόνα, όπως η δροσπιρενόνη και η χλωμαδινόνη, έχουν μικρή ανδρογόνο δράση αλλά εμποδίζουν, αυξάνοντας τη δράση της θρομβοποιίας, οπότε αντενδείκνυνται σε παχύσαρκες ασθενείς. Τόσο η δροσπιρενόνη όσο και η οξεική κυπροτερόνη και η λεβονοργεστρέλη έχουν παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα [148]. Η χορήγηση των αντιανδρογόνων ελαττώνει τόσο το δασυτριχισμό όσο και την ακμή, αυξάνοντας την SHBG και ελαττώνοντας την ελεύθερη τεστοστερόνη. Για τη θεραπεία δασυτριχισμού και αλωπεκίας απαιτείται συνδυασμός αντισυλληπτικών και αντιανδρογόνων για ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η σπιρονολακτόνη είναι από τα πλέον διαδεδομένα αντιανδρογόνα και έχει καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της ακμής και του δασυτριχισμού [149,150]. Εκτός από ανταγωνιστή της αλδοστερόνης, συναγωνίζεται με τη διϋδροτεστοστερόνη στη θέση πρόσδεσης του υποδοχέα των ανδρογόνων, χωρίς όμως να έχει την αντίστοιχη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, η σπιρονολακτόνη εμποδίζει σε μέτριο βαθμό τη δράση της 5α-ρεδουκτάσης στους ιστούς, εμποδίζει τη Δ5α-μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη στα πλακώδη κύτταρα του δέρματος και ανταγωνίζεται την ανδρογόνο επίδραση της διϋδροτεστοστερόνης στο θύλακο της τρίχας. Η δοσολογία είναι 100-200 mg ημερησίως σε δύο δόσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν.
όπως μεσοκυκλική σταγονοειδής απώλεια αίματος, μαστωδυνία, ξηρότητα δέρματος και γαστρίτιδα. Η σπιρονολακτόνη έχει πιθανή τερατογόνη δράση γι' αυτό και συνιστάται η παράλληλη χορήγηση ενός αντισυλληπτικού.

Η φλουταμίδη είναι ένα αντιανδρογόνο που δρα κυρίως στον υποδοχέα ανδρογόνων. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως πιθανόν να μειώνει τη σύνθεση των ανδρογόνων και αυξάνει τη μετατροπή τους σε μη δραστικούς μεταβολίτες. Θεωρείται δεύτερης γραμμής για την ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η ηπατοτοξικότητα γι' αυτό και θα πρέπει να χορηγείται όταν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει με παράλληλο έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας [151].

Η φιναστερίδη είναι ένας αναστολέας της 5α-αναγωγάσης και ελαττώνει κατά 50-60% τη συγκέντρωση της διϋδροτεστοστερόνης. Σε ημερήσιες δόσεις των 5 mg ελαττώνει τη κλίμακα Ferriman Gallway στην πλειοψηφία των γυναικών μετά από θεραπεία 6 μηνών [152,153]. Η φιναστερίδη θα πρέπει να χορηγείται όταν τόσο τα αντισυλληπτικά όσο και η σπιρονολακτόνη είναι αναποτελεσματικές θεραπείες σε σοβαρές μορφές δασυτριχισμού. Η συγχορήγηση 5 mg φιναστερίδης με από το στόματος αντισυλληπτικό (αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη) έχει ακόμη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα [154].

Η δοσταστερίδη είναι ένας αναστολέας της 5α-αναγωγάσης και θεωρείται ότι έχει καλύτερες αποτελέσματα από τη φιναστερίδη στη θεραπεία της αλωπεκίας [155].

Τέλος, η μετφορμίνη είναι μια εναλλακτική θεραπεία για το δασυτριχισμό σε γυναίκες που έχουν άλλες ενδείξεις για τη χορήγησή της. Είναι όμως λιγότερο αποτελεσματική από τα υπόλοιπα αντιανδρογόνα. Όταν συνδυάζεται με αντισυλληπτικά ή αντιανδρογόνα εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα [88,148,156].

8.3 Υπερινσουλιναιμία - Μεταβολικό σύνδρομο
8.3.1 Αλλαγή του τρόπου ζωής – Απώλεια βάρους
Η αλλαγή του τρόπου ζωής, όπως έχει ήδη αναφερθεί, πρέπει να συστήνεται σε κάθε γυναίκα με PCOS, καθώς το κοιλιακό λίπος και η παχυσαρκία αυξάνουν κατά πολύ τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο στις ασθενείς αυτές [72,157]. Η απώλεια βάρους βελτιώνει την
υπερανδρογοναμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα με το είδος δίαιτας που
ακολουθείται [81]. Αρκετά σκευάσματα κατά της παχυσαρκίας βελτίωσαν τα συμπτώματα του
PCOS, αλλά πολλά απ’ αυτά αποποίηθηκαν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους [158].
Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις όπου η αλλαγή του τρόπου ζωής και τα σκευάσματα κατά της
παχυσαρκίας δεν έχουν ουσιώδες αποτέλεσμα οπότε προτείνεται ως εναλλακτική η βαριατρική
χειρουργική με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [159].

8.3.2 Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης
Τα συνηθέστερα φάρμακα που χορηγούνται για τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη
eίναι οι ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης και συγκεκριμένα η μετφορμίνη. Η μετφορμίνη
συμβάλει στην απώλεια βάρους όσο και η αλλαγή του τρόπου ζωής, αλλά είναι πιο
αποτελεσματική στην ελάττωση της συγκέντρωσης των ανδρογόνων [160]. Ο συνδυασμός της
αλλαγής τρόπου ζωής και μετφορμίνης σχετίζεται με χαμηλότερο BMI και βελτιωμένη ρύθμιση
της εμμήνου ρύσεως [160]. Η αποτελεσματικότητά της βέβαια είναι κατά πολύ μικρότερη από
tη χρήση αντισυλληπτικών, ειδικά στη βελτίωση του δασυτριχισμού και της ακμής [135].
Επιπλέον, με βάση τις ισχύουσες οδηγίες, η μετφορμίνη χορηγείται σε ασθενείς που
εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη [157].

Αποτελεσματικά φαίνεται να είναι και τα φάρμακα ευαισθητοποιητές ινσουλίνης της
κατηγορίας της θειαζολιδινεδιόνης. Η πιογλιτζόνη συγκεκριμένα έχει δειχθεί ότι είναι
αποτελεσματική στη θεραπεία παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους ασθενών με PCOS ,
βελτιώνοντας την υπερανδρογοναμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη [161]. Λόγω των
σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους, τα φάρμακα αυτά δε συνιστώνται στη θεραπεία του
PCOS .

Τέλος, άλλες διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου όπως υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία πρέπει
να αντιμετωπίζονται με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ώστε να αποφευχθούν μελλοντικές
eπιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης των ασθενών σε αυτές [157]. Επειδή η πλειονότητα των
φαρμάκων αυτών δεν είναι ακίνδυνα για το έμβρυο, οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν
αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.
8.3.3 Μυοϊνοσιτόλη
Η ινοσιτόλη είναι μέλος του συμπλέγματος βιταμινών B και είναι ενσωματωμένη στις κυτταρικές μεμβράνες ως φωσφατιδυλο-μυοϊνοσιτόλη. Συμμετέχει στη ρύθμιση της δράσης αρκετών ορμονών, ως μεσολαβητής στο μονοπάτι σηματοδότησης, όπως της FSH, TSH και της ινσουλίνης [162]. Τα δύο κύρια ισομερή της είναι η μυοϊνοσιτόλη και η δ-χιρο-ινοσιτόλη. Η χορήγησή τους ψέχει ότι βελτιώνει τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ινσουλίνη, ελαττώνει τις συγκεντρώσεις λιπιδίων του ορού και την αρτηριακή πίεση [163]. Οι ασθενείς με PCOS εμφανίζουν αυξημένη κάθαρση δ-χιρο-ινοσιτόλης με επακόλουθη αυξημένη αποβολή αυτής στα ούρα. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οδηγεί σε έλλειψη δ-χιρο-ινοσιτόλης στους ιστούς με αποτέλεσμα να διακόπτει το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης [164].

8.4 Υπό μελέτη θεραπευτικές προσεγγίσεις

8.4.1 Στατίνες
Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με PCOS. Η ελάττωση της χοληστερόλης ορού πιθανόν να οδηγεί και στην ελάττωση της στεροειδογένεσης και άρα στην ελάττωση της τεστοστερόνης και την βελτίωση της ωορρηξίας. Επιπλέον, οι στατίνες ελαττώνουν το οξειδωτικό στρες, που θεωρείται υπεύθυνο για την απειλή σε τους κυττάρους της έσω θήκης, βελτιώνουν τη γωνική λειτουργία. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των στατινών σε γυναίκες με PCOS [166].

8.4.2 Εναλλακτικές θεραπείες
Η χρησιμοποίηση του βελονισμού και η χορήγηση βοτάνων για την βελτίωση των συμπτωμάτων του PCOS δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς και με αξιόπιστες μελέτες. Ο βελονισμός πιθανόν να ελαττώνει την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και να διεγείρει την κεντρική έκκριση β-ενδοφίνης, γεγονός που επηρεάζει την έκκριση της GnRH [167].
Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι ο βελονισμός ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά δεν είναι γνωστό εάν έχει την ίδια επίδραση στις γυναίκες με PCOS. Υπάρχουν κλινικές δοκιμές που δείχνουν ότι ο χαμηλής συχνότητας ηλεκτροβελονισμός πιθανόν να είναι αποτελεσματικός στη βελτίωση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της συχνότητας ωοθυλακιορρηξίας καθώς και στην ελάττωση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης, της AMH και του ωοθηκικού όγκου στις γυναίκες με PCOS [168–170]. Υπάρχουν πολλές μελέτες χαμηλής όμως ποιότητας για τη χρήση διάφορων βοτάνων στη θεραπεία του PCOS. Με τα έως σήμερα δεδομένα, οι εναλλακτικές θεραπείες δε συστήνονται καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους [84].
Κεφάλαιο 2

Αντι-μυλλέρειος ορμόνη

1. Εισαγωγή
Η αντιμυλλερείος ορμόνη (AMH), ή η ορμόνη που αναστέλλει την ανάπτυξη των πόρων του Μüller (Müllerian Inhibiting Hormone or Factor - MIH or MIF), είναι μια γλυκοπρωτεϊνη, μέλος της οικογένειας των transforming growth factors-β (TGF-β). Το γονίδιο που κωδικοποιεί την AMH βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19. Η δράση της AMH εκφράζεται μέσω συστήματος δύο υποδοχέων, του υποδοχέα I (AMHR I) και του υποδοχέα II (AMHR II). Τόσο η AMH όσο και οι υποδοχείς της εντοπίζονται κυρίως στις γονάδες και στα προϊόντα των πόρων του Müller αλλά και στον προστάτη, το επιθήλιο των πόρων του μαζικού αδένα και το ενδομήτριο. Επίσης, οι υποδοχείς της AMH τύπου II εκφράζονται στα επινεφρίδια και, σε μικρότερο βαθμό, στο πάγκρεας και στο σπλήνα, όπου ο ρόλος τους παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστος [171]. Η AMH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση του άρρενο φύλου, καθώς, παραγόμενη από τους εμβρυϊκούς όρχεις, υποστρέφει την ανάπτυξη των πόρων του Müller [172–175].

2. Δομή
Η AMH είναι μια διμερής γλυκοπρωτεϊνη, με μοριακό βάρος 140 kDa. Το μόριο της αποτελείται από δύο υπομονάδες που συνδέονται με σουλφιδικούς δεσμούς, το Ν-τελο-διμερές και το Κ-τελο-διμερές. Στον ορό κυκλοφορεί επίσης η προ-AMH, η οποία δεν είναι βιολογικά ενεργή. Διαθέτει μία προ-περιοχή, σημαντική για τη σωστή αναδίπλωση της πρωτεΐνης, μετά την αποκοπή της οποίας μετατρέπεται στη βιολογικά ενεργό AMH. Η αποκομμένη προ-περιοχή, συνεχίζει να συνδέεται με την άρρητη AMH με μη ομοιοπολικούς δεσμούς, καθώς είναι απαραίτητη για τη σταθερότητά της.
3. Φυσιολογία
Η AMH παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των πρωτογενών αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων μέχρι το ωοθυλάκι να φθάσει τα 8 mm. Στο πρωθυλακιορρηκτικό στάδιο, παράγεται από τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου. Δεν παράγεται από άτρητα ωοθυλάκια και ωοθυλάκια που ελέγχονται από τη δράση της FSH [176,177]. Η AMH εμποδίζει την ανεξέλεγκτη επιστράτευση των αρχέγονων ωοθυλακίων, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας και την πρόωρη απάντηση των δευτερογενών ωοθυλακίων στη δράση της FSH. Όταν το ωοθυλάκι ξεπεράσει τα 8 mm, η παραγωγή της AMH περιορίζεται, μέσω της αυξημένης παραγωγής οιστρογόνων. Η παύση της παραγωγής ΑΜΗ από ωοθυλάκια άνω των 10 mm είναι ουσιώδης για την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Στη διαδικασία αυτή εμπλέκεται και η LH, η οποία, στα μεγαλύτερα ωοθυλάκια, μειώνει την έκφραση των υποδοχών της AMH τύπου ΙΙ στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας [178]. Κατά συνέπεια, η AMH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφύλαξη των εφεδρειών της ωοθήκης σε ωοθυλάκια [179].

4. Εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης της συγκέντρωσης της AMH στον ορό
Οι πρώτες μετρήσεις της συγκέντρωσης της AMH στον ορό έγιναν το 1990 με την ανάπτυξη τριών μεθόδων ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), με ευαισθησία που άγγιζε τα 0,5 ng/mL. Οι δοκιμασίες αυτές εξελίχθηκαν, με αποτέλεσμα μετά το 2000, τα διαθέσιμα kits
μέτρησης της AMH να είναι το IOT της Beckman-Coulter με ευαισθησία 0,1 ng/mL και αυτό της DSL (Diagnostic Systems Lab) με ευαισθησία 0,078 ng/mL. Και οι δύο μέθοδοι χρησιμοποιούσαν μονοκλωνικά αντισώματα υψηλής ειδικότητας. Μετά από σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων, βρέθηκε αρχικά ότι η μέθοδος DSL έδινε τιμές 3-4 φορές χαμηλότερες [180]. Στη συνέχεια, υποστηρίχθηκε ότι τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων δεν διαφέρουν μεταξύ τους [181,182]. Σε κάθε περίπτωση, τιμές που ανευρίσκονται με τη μία μέθοδο δεν είναι ασφαλές να συγκριθούν με αυτές της άλλης μεθόδου. Μετά τη συγχώνευση της DSL με την Beckman-Coulter, οι δύο προηγούμενες μέθοδοι αντικαταστάθηκαν από την Beckman-Coulter AMH Gen II με ευαισθησία 0,08 ng/mL. Γενικά, η μέτρηση της συγκέντρωσης της AMH επηρεάζεται όχι μόνο από το εργαστηριακό kit που θα χρησιμοποιηθεί, αλλά και από τον τρόπο χειρισμού του δείγματος, της αποθήκευσης και της διάλυσης αυτού [183]. Γι αυτό το λόγο, η σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών μελετών θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

Μετά το 2014, αναπτύχθηκαν αυτοματοποιημένες τεχνικές προκειμένου να βελτιωθεί τόσο η ευαισθησία όσο και η επανάληψη των μετρήσεων της AMH. Τα εργαστηριακά kits Elecsys AMH (Roche Diagnostics International) και Access AMH (Beckman Coulter) έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία σε σχέση με τις μη αυτοματοποιημένες τεχνικές [184]. Μελέτη του 2017, που συνέκρινε δύο αυτοματοποιημένες τεχνικές (Elecsys AMH, AMH Access Dxii) και τρεις μη αυτοματοποιημένες (AMH Gen II, Ultrasensible Al - 105i, AL-124i or pico-AMH), έδειξε ότι οι πρώτες ήταν πιο ακριβείς, πιο γρήγορες, 10 φορές πιο ευαίσθητες, απαιτούσαν λιγότερο ορό δείγματος και εμφανίζαν μικρότερες διακυμάνσεις από εργαστήριο σε εργαστήριο [185]. Διαφορές μεταξύ των μεθόδων εμφανίζονταν κυρίως στις χαμηλές συγκεντρώσεις AMH. Αναμένεται να καθοριστούν διεθνείς πρότυποι, ώστε να μετράται η AMH με ακρίβεια, καθώς οι μετρήσεις χαμηλών συγκεντρώσεων είναι σημαντικές για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία και αξιολογούνται τα ωοθηκικά τους αποθέματα [186].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Πίνακας 2. Σύγκριση μεθόδων μέτρησης AMH.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>AMH Gen II</strong> (Beckman Coulter) (ng/mL)</td>
</tr>
<tr>
<td>LoD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

AMH: αντιμυλλέρειος ορμόνη, LoD: limit of detection
5. Διακυμάνσεις της συγκέντρωσης της AMH

5.1 Στον πληθυσμό
Η διακύμανση των τιμών της AMH στον ορό διαφορετικών γυναικών είναι μεγάλη και οφείλεται στη μεγάλη διακύμανση του αριθμού των ωριμαζόντων ωοθυλακίων (έως και το στάδιο του σχηματισμού του αντρού) μεταξύ ατόμων ίδιας ηλικίας [187]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι γυναίκες αφρο-αμερικανικής και ισπανικής καταγωγής έχουν γενικά χαμηλότερες τιμές AMH στον ορό σε σχέση με γυναίκες της Καυκάσιας φυλής [188]. Η αρνητική συσχέτιση της AMH τόσο με το BMI όσο και με το κάπνισμα έχει περιγραφεί σε κάποιες μελέτες, αλλά δεν έχει αποδειχθεί [189,190].

5.2 Στο ίδιο το άτομο

5.2.1 AMH και εμμηνορυσιακός κύκλος
Οι συγκεντρώσεις της AMH στον ορό διατηρούνται σχετικά σταθερές στη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, με εξαίρεση την ωχρινική φάση κατά την οποία η AMH ελαττώνεται [191,192]. Οι Sowers et al. περιέγραψαν δύο διαφορετικά μοντέλα διακυμάνσεων της AMH κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου: αυτό της «νεανικής ωοθήκης» όπου η μέση τιμή της AMH είναι υψηλότερη και η συγκέντρωσή της παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του κύκλου και αυτό της «γηράσκουσας ωοθήκης» όπου η μέση τιμή της AMH είναι χαμηλότερη και η συγκέντρωσή της στον ορό παρουσιάζει πολύ μικρή διακύμανση στη διάρκεια του κύκλου [193]. Επιπλέον, οι Gnoth και Schiffner έδειξαν ότι για γυναίκες με συγκεντρώσεις AMH >1 ng/ml, οι μέσες τιμές της AMH εμφανίζουν σημαντική μείωση 5 ημέρες πριν και 2 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις AMH στο πρώτο ήμισυ της ωχρινικής φάσης του κύκλου (-7.59% σε σχέση με το μέσο όρο της AMH στην παραγωγική φάση) [194,195]. Παρ’ όλο που ως τώρα δεν έχει διευκρινιστεί αν θα πρέπει η AMH να μετράται σε συγκεκριμένη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου, τα παραπάνω στοιχεία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν από το θεράποντα ιατρό.

5.2.2 Η AMH από τη γέννηση έως την εμμηνόπαυση
Αμέσως μετά τη γέννηση παρατηρείται μία αιχμή της συγκέντρωσης της AMH στον ορό, η οποία ακολουθείται από σταθερή αύξηση περίπου έως την ηλικία των 9 ετών. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της AMH παραμένει σχετικά σταθερή και μπορεί να εμφανίσει ήπια ελάττωση κατά τη διάρκεια της εφηβείας (9-15 ετών). Μετά, κατά έως την ηλικία των 25 περίπου ετών, η συγκέντρωση της AMH αυξάνεται σταθερά φτάνοντας τις μέγιστες τιμές της στη διάρκεια ζωής.
της γυναίκας. Μετά τα 25 έτη, η ΑΜΗ ελαττώνεται σταθερά μέχρι να φτάσει σε μη ανιχνεύσιμες τιμές, περίπου στην ηλικία των 50, γεγονός που συμπίπτει με την εμμηνόπαυση. Μετά την ηλικία των 25 ετών, η σταθερή ελάττωση της ΑΜΗ συμπίπτει με τη σταθερή μείωση της επιστράτευσης πρωτογενών ωοθυλακίων [196]. Γι αυτό το λόγο, μετά τη συγκεκριμένη ηλικία, η ΑΜΗ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης των αποθεμάτων των ωοθηκών σε ωοθυλάκια. Σε νεότερες γυναίκες, η χρήση της ΑΜΗ ως τέτοιου δείκτης πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

5.2.3 ΑΜΗ και κύηση
Η συγκέντρωση της ΑΜΗ ελαττώνεται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης [197].

5.2.4 ΑΜΗ και αντισυλληπτικά
Μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών ελαττώνει τις συγκέντρωσεις της ΑΜΗ σε τομείς όπου οι οποίες επανέρχονται και πάλι μετά τη διακοπή της θεραπείας [198,199].

6. Η ΑΜΗ ως δείκτης των ωοθυλακικών αποθεμάτων της ωοθήκης
6.1 Εκτίμηση της ηλικίας της εμμηνόπαυσης σε υγιείς γυναίκες
Έως σήμερα δεν έχει βρεθεί ένας αξιόπιστος δείκτης ωοθηκικής γήρανσης, που να προβλέπει την ηλικία της εμμηνόπαυσης. Η ΑΜΗ φαίνεται να είναι πιο αξιόπιστη σε αυτόν τον τομέα σε σχέση με την FSH, τη διαταραχή του εμμηνορυσιακού κύκλου και την ηλικία της γυναίκας [200,201]. Οι συγκέντρωσεις της ΑΜΗ ελαττώνονται σταθερά μετά την ηλικία των 25 κατά 5,6% ετησίως και δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμες 3-5 χρόνια πριν την εμμηνόπαυση [202,203]. Πρόσφατα μελέτη με 327 γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση (< 45 έτη) έδειξε ότι για κάθε ελάττωση της συγκέντρωσης της ΑΜΗ κατά 0,1 ng/mL, αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόωρη εμμηνόπαυση κατά 14% (95% CI 1,10-1,18, p < 0,001) [204]. Ο λόγος πιθανότητων για πρόωρη εμμηνόπαυση στις γυναίκες με συγκεντρώσεις AMH 1,5, 1,0 και 0,5 ng/mL σε σχέση με συγκέντρωση 2 ng/mL ήταν, αντίστοιχα, 2,6, 7,5 και 23 (για όλα p <0,001).

Πρόσφατα, προτάθηκε ως εναλλακτικός δείκτης το σκορ της τυπικής απόκλισης της ΑΜΗ (standard deviation score – SDS), το οποίο υπολογίζεται από τον διάμεσο, τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση της ΑΜΗ για κάθε ηλικιακό έτος. Είναι ένα σκορ ανεξάρτητο της ηλικίας που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ωοθηκικής λειτουργίας. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται ώστε να διευκρινιστεί εάν ο ανεξάρτητος ηλικιακός δείκτης AMH SDS δύναται να ξεπεράσει τα
προβλήματα που προκύπτουν από τη μεγάλη ποικιλομορφία της πτωτικής πορείας της ΑΜΗ [205].

Επιπλέον, μετανάλυση με 2.596 γυναίκες έδειξε ότι η ΑΜΗ, σε συνδυασμό με την ηλικία, είναι πιο αποτελεσματική στην πρόβλεψη της πρόωρης εμμηνόπαυσης απ’ ότι η ηλικία μόνη της [206]. Παρ’ όλα αυτά, πρέπει να καθορισθεί το κατώτερο φυσιολογικό όριο της ΑΜΗ και να ληφθούν υπόψη γενετικοί παράγοντες, η ηλικία εμμηνόπαυσης της μητέρας της ασθενούς και ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, BMI, αλκοόλ, κυήσεις).

6.2 ΑΜΗ και πρόβλεψη φυσικής σύλληψης
Έχει προταθεί η χρήση της ΑΜΗ ως δείκτης γονιμότητας, ώστε να προβλεφθεί η πιθανότητα φυσικής σύλληψης από μια γυναίκα κατά τη διάρκεια ενός εμμηνορυσιακού κύκλου (fecundability). Τα αποτελέσματα των ερευνών προς αυτήν την κατεύθυνση είναι αντικρουόμενα. Άλλες μελέτες δείχνουν θετική συσχέτιση της ΑΜΗ με την πιθανότητα φυσικής σύλληψης, ενώ άλλες δε δείχνουν καμία συσχέτιση [207–210]. Επίσης, έχει δειχθεί ότι νέες γυναίκες (19-35 έτη) με υψηλή ΑΜΗ (>5,5 ng/mL) μπορεί να εμφανίζουν μικρότερες πιθανότητες φυσικής σύλληψης, γεγονός που εξηγείται από πιθανή συνύπαρξη PCOS [211]. Συμπερασματικά, η χρησιμοποίηση της ΑΜΗ ως δείκτης της γονιμότητας μιας γυναίκας, σε δεδομένη χρονική στιγμή, είναι περιορισμένη.

7. Ο ρόλος της ΑΜΗ στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
7.1 Πρόβλεψη επίτευξης κύησης και ζώντων νεογνών
Η ΑΜΗ δεν αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο δείκτη πρόβλεψης των αποτελεσμάτων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως τα ποσοστά εμφύτευσης, κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών [212]. Αν και λαμβάνεται συνήθως αυθαίρετα η συγκέντρωση του 1 ng/mL ως κατώτερο όριο, δεν υπάρχουν σαφή όρια που να καθορίζουν τα χαμηλά, φυσιολογικά ή υψηλά ωοθηκικά αποθέματα ή την πιθανότητα επίτευξης κύησης [213]. Καθώς η ΑΜΗ δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη πρόβλεψης επίτευξης κύησης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η συνεπής κλινική εικόνα της γυναίκας, ενώ δε θα πρέπει να αποκλείονται από τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και γυναίκες με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ΑΜΗ.
7.2 ΑΜΗ και πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών
Οι τιμές της ΑΜΗ σχετίζονται γραμμικά με το βαθμό της απάντησης των ωοθηκών στην ωοθηκική διέγερση, καθιστώντας τη σημαντικό δείκτη ανίχνευσης, τόσο της πτωχής απάντησης αυτών, όσο και του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Γι’ αυτό το λόγο, τα πρωτόκολλα διέγερσης και οι αρχικές δόσεις της FSH καθορίζονται με βάση νομογράμματα που περιλαμβάνουν τις συγκεντρώσεις της ΑΜΗ. Η χρήση εξατομικευμένων πρωτοκόλλων δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον αριθμό των ζώντων γεννηθέντων νεογνών [214–217]. Τόσο η ESHRE όσο και η NICE (National Institute of Excellence for Health and Care) συνιστούν τη μέτρηση της ΑΜΗ ώστε να εξατομικευτούν τα πρωτόκολλα διέγερσης. Συγκεκριμένα, η NICE θεωρεί ότι συγκεντρώσεις ΑΜΗ <0,75 ng/mL (5,4 pmol/L) συνδέονται με πτωχή απάντηση στην ωοθηκική διέγερση και ΑΜΗ >3,5 ng/mL (25 pmol/L) με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης [218].

8. Ο ρόλος της ΑΜΗ στην αξιολόγηση ιατρογενούς ωοθηκικής βλάβης
8.1 Χημειοθεραπεία
Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες μπορεί να έχουν καταστροφικά αποτελέσματα στη λειτουργία των ωοθηκών μέσω τις αυξημένης κυτταρικής απόπτωσης, της ίνωσης του φλοιού και της βλάβης των αιμοφόρων αγγείων. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται επίσης από την ηλικία της ασθενούς, το είδος της θεραπείας και τη δοσολογία. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι οι πλέον τοξικοί για τις ωοθήκες. Ωστόσο, δεν έχει καθορισθεί ανώτερο ασφαλές όριο δόσης για την προστασία των ωοθηκών [219,220]. Όσον αφορά στις ταξάνες, πρόσφατη ανάσκοπη έδειξε ότι η χορήγηση τους σχετίζεται αρνητικά με την επαναφορά της εμμηνορρυσίας [221]. Έχει δειχθεί ότι η ΑΜΗ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης των ωοθηκικών αποθεμάτων μετά από χημειοθεραπεία και ως δείκτης αξιολόγησης της ωοθηκικής βλάβης κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπευτικών κύκλων [222]. Οι προοπτικές αυτές μελέτες, σε νέες γυναίκες με καρκίνο μαστού, έδειξαν ότι ασθενείς κάτω των 40 ετών, με BMI >25 kg/m² και αρχικές συγκεντρώσεις ΑΜΗ >0,7 ng/mL, είχαν περισσότερες πιθανότητες να αποκαταστήσουν τη χημειοθεραπεία [223,224]. Η διαπίστωση αυτή είναι μεγάλης κλινικής σημασίας, καθώς γυναίκες υψηλού κινδύνου για απώλεια ωοθηκικής λειτουργίας, που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητάς τους, έχουν τη δυνατότητα της κρούσης ωοθηκικικής πεποίησης ωρίων ή ωοθηκικού ιστού.
8.2 Ακτινοθεραπεία
Η ακτινοθεραπεία προκαλεί σοβαρές βλάβες στις ωοθήκες. Ακόμη και σε μικρές δόσεις, σχετίζεται με πολύ χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις ΑΜΗ μετά την ολοκλήρωση των ακτινοθεραπευτικών κύκλων [225].

8.3 Χειρουργικές επεμβάσεις ωοθηκών
Η αφαίρεση ενδομητριωσικών κύστεων σχετίζεται με σημαντική μετεγχειρητική ελάττωση των συγκεντρώσεων της ΑΜΗ που αντιστοιχεί σε σημαντική απώλεια ωοθηκικού ιστού [226–228]. Παράγοντες που σχετίζονται με το βαθμό απώλειας ωοθηκικού ιστού είναι η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης, η αμφοτερόπλευρη εκτομή ενδομητριωμάτων, το μέγεθος των κύστεων και η εκτεταμένη χρήση δυπολικής διαθερμίας [229]. Έχει βρεθεί ότι η χρήση plasma ablation ως αιμοστατικής μεθόδου δεν επηρεάζει τις μετεγχειρητικές συγκεντρώσεις ΑΜΗ, ούτε τα ποσοστά επίτευξης κύησης με χρήση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [230].
Η σαλπιγγεκτομή, που συχνά εφαρμόζεται σε γυναίκες με υδροσάλπιγγα προς βελτίωση της γονιμότητάς τους, δε δεν επηρεάζει σημαντικά τις μετεγχειρητικές συγκεντρώσεις ΑΜΗ [231]. Τυχόν απώτερες επιδράσεις, τόσο στις συγκεντρώσεις της ΑΜΗ όσο και στη γονιμότητα των γυναικών, οφείλουν να διερευνηθούν.

9. Η ΑΜΗ ως νεοπλασματικός δείκτης
Δεδομένου ότι η ΑΜΗ παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων, έχει προταθεί η χρήση της ως διαγνωστικού δείκτη ή ως δείκτη παρακολούθησης σε περιπτώσεις νεολασμάτων της ωοθήκης. Οι όγκοι εκ κυττάρων της κοκκιώδους στοιβάδας εκκρίνουν οιστρογόνα, ανασταλτίνη και ΑΜΗ. Οι συμβατικοί καρκινικοί δείκτες (Ca 125, Ca 19-9, CEA) επίσης αυξάνονται. Η AMH είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της υποτροπής των όγκων αυτών, της εξέλιξης της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, πιο ευαίσθητος από την ανασταλτίνη και πιο ειδικός από την οιστραδίολη [232,233]. Σε πιο πρόσφατη μετανάλυση, φάνηκε ότι, όσον αφορά στη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με όγκους κυττάρων της κοκκιώδους στοιβάδας, η ευαίσθησια της ανασταλτίνης κυμαίνεται μεταξύ 89-100%, της AMH μεταξύ 76-91% ενώ κι ο δύο δείκτες εμφανίζουν υψηλή ειδικότητα (91-100%) [234]. Τέλος, μετεγχειρητική αύξηση της AMH προηγείται έως και 16 μήνες της πιθανής υποτροπής της νόσου, γεγονός που επιτρέπει την έγκαιρη αντιμετώπισή της [235].
Πρόσφατες μελέτες έχουν αναγνωρίσει την ΑΜΗ ως πιθανό βιοδείκτη για την σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού σε προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες [171].

10. Πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές με AMH-ανάλογα
Η χρήση των αναλόγων της ΑΜΗ ως θεραπευτικών μέσων είναι πολλά υποσχόμενη. Ωστόσο, δεν έχει γίνει ακόμη κλινική δοκιμή σε ανθρώπους. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλά πειράματα σε ζώα, που δείχνουν ότι τα AMH-ανάλογα έχουν πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές, οι οποίες επιγραμματικά παρατίθενται παρακάτω [171]:

- Αντισύλληψη - αναστολή της επιστράτευσης των ωοθυλακίων - καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης
- Προστασία των ωοθηκών από τοξικούς παράγοντες
- Αύξηση του αριθμού των ωαρίων που συλλέγονται κατά την IVF
- Θεραπεία ενδομητρίωσης και αδενομύωσης
- Θεραπεία PCOS με AMH ανταγωνιστές
- Θεραπεία καρκίνου ωοθηκών, του ενδομητρίου και του μαστού

11. AMH και PCOS
11.1 Ο ρόλος της AMH στην παθοφυσιολογία του PCOS
Στις ωοθήκες γυναικών με PCOS ανευρίσκεται μεγαλύτερος αριθμός ωοθυλακίων 2-9 mm, που δηλώνει αναστολή της ωοθυλακικής ανάπτυξης, κατά το στάδιο όπου η παραγωγή της AMH είναι αυξημένη. Πράγματι, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συγκεκριμένες ορούς της AMH είναι αυξημένες σε γυναίκες με PCOS σε σχέση με αυτές φυσιολογικών γυναικών [236–238]. Επιπροσθέτως, η συγκέντρωση της AMH στις ωοθυλακικού υγρό βρέθηκε 5 φορές πιο αυξημένη σε γυναίκες με PCOS, ενώ στις ίδιες γυναίκες η παραγωγή AMH από τα κύτταρα της κοκκίνης στοιβάδας είναι κατά 75 φορές πιο αυξημένη [236,239]. Το γεγονός αυτό πιθανόν να εξηγείται από την αυξημένη εκφραση AMH mRNA από τα κοκκίδια κύτταρα των πολυκυστικών ωοθηκών [240]. Συμπερασματικά, η αυξημένη συγκέντρωση AMH στο PCOS οφείλεται όχι μόνο στον αυξημένο αριθμό μικρών ωοθυλακίων αλλά και στην αυξημένη παραγωγή AMH ανά κύτταρο της κοκκίδων στοιβάδας του ωοθυλακίου. Έχει δείχθει ότι η AMH συνδέεται με τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων του PCOS (ολιγο/αμηνόρροια,
προωθητικής μορφολογία), οπότε δεν αποτελεί απλά βιοδείκτη της νόσου αλλά ίσως συμβάλλει στην παθογένεια αυτής [241–243]

Διάφορες μελέτες συγκλίνουν στην αυξημένη παραγωγή AMH στο PCOS από τα μικρότερα δευτερογενή ωοθυλάκια (2-5 mm), γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη ενός μικροπεριβάλλοντος με περίσσεια AMH, που εμποδίζει την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων (follicular arrest). Παράγοντες που πιθανόν να εξηγούν την περίσσεια της AMH είναι η αυξημένη LH, η υπερανδρογοναιμία, η υπερινσουλιναιμία, αυξημένα παράγωγα οξειδωτικής αντίδρασης (advanced glycation end products-AGEs) και γενετικοί παράγοντες. Τέλος, η AMH πιθανόν να μην αναστέλλει επαρκώς την ωρίμανση των αρχέγονων ωοθυλακίων σε γυναίκες με ανωωθυλακιορρηκτικού τύπου PCOS, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ωοθυλακίων στο δευτερογενές στάδιο [244] [178,244].

11.2 Ο ρόλος της AMH στη διάγνωση του PCOS
Εφόσον η συγκέντρωση της AMH είναι αυξημένη σε γυναίκες με PCOS και συνδέεται με τη βαρύτητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της νόσου. Βάσει πρόσφατης μετανάλυσης, προτάθηκε το όριο των 4,7 ng/mL για τη διάγνωση του PCOS με ευαισθησία 82,8%, ειδικότητα 79,4% και AUC (Area Under the Curve) ίση με 0,87 [245]. Οι Pigny et al. προσπάθησαν να συγκρίνουν τα εμπορικώς διαθέσιμα kits AMH και κατέληξαν ότι για τα μη αυτοματοποιημένα kit το όριο για τη διάγνωση του PCOS είναι 5,6 ng/mL (40 pmol/L) και για τα αυτοματοποιημένα 4,2 ng/mL (30 pmol/L) [246]. Παρ' όλο που ακόμη δεν υπάρχει συμφωνία για το όριο της AMH που θα χρησιμοποιηθεί, η Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολόγων (AACE) και η Εταιρεία Υπερανδρογοναιμίας και PCOS (AE-PCOS) την προτείνουν ως εναλλακτική λύση με διαγνωστικό όριο τα 4,5ng/mL, όταν ο υπερηχογραφικός έλεγχος δεν είναι αξιόπιστος (μη αξιόπιστο μηχάνημα, διακοιλιακό υπερηχογράφημα) [41]. Η ESHRE στις τελευταίες οδηγίες της για το PCOS, δεν συμπεριέλαβε την AMH στα διαγνωστικά κριτήρια. Ο καθορισμός ορίου για την AMH, που θα ισχύει για μεγάλους πληθυσμούς, ανεξάρτητα από την ηλικία και τη φυλή, θα μπορούσε να την καταστήσει χρήσιμο και αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο [247].
11.3 ΑΜΗ και υπογονιμότητα στο PCOS

Ο ρόλος της AMH, ως προγνωστικό εργαλείο στην υπογονιμότητα των γυναικών με PCOS, δεν έχει διευκρινιστεί, καθώς τα αποτελέσματα των έως τώρα μελετών είναι αντικρουόμενα.

Έχει φανεί ότι γυναίκες με PCOS και αρχικές χαμηλές συγκεντρώσεις AMH μετά από απώλεια βάρους βελτιώθηκαν σημαντικά όσον αφορά στη ρυθμικότητα του κύκλου και στη βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας σε σχέση με γυναίκες που είχαν αρχικά υψηλές συγκεντρώσεις AMH. Παρ’ όλα αυτά, η συγκέντρωση της AMH δεν ελαττώθηκε σημαντικά μετά τη θεραπεία [248,249]. Ωστόσο, παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και με αρχικές συγκεντρώσεις AMH <1,2 ng/mL ανταποκρίθηκαν στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφαίνη σε σχέση με γυναίκες που είχαν υψηλές συγκεντρώσεις AMH και με αρχικές συγκεντρώσεις AMH με PCOS και με αρχικές συγκεντρώσεις AMH [250]. Έχει φανεί ότι αρχική χαμηλή συγκέντρωση της AMH (≤ 3,4 ng/mL) είναι θετικός προγνωστικός δείκτης όχι μόνο για την απάντηση στην κλομιφαίνη αλλά και για το ποσοστό επίτευξης κύησης στις γυναίκες με PCOS και ανωθυλακιορρηξία [251]. Επιπλέον, στις γυναίκες με ανωθυλακιορρηκτικό PCOS και υψηλές συγκεντρώσεις AMH, η ανασταλτική δράση της AMH στη σκληρύνση των ωοθυλακίων δεν μπορεί να αντισταθμισθεί από την απώλεια βάρους και την ήπια δράση ανωθυλακιορρηκτικών φαρμάκων, όπως η κιτρική κλομιφαίνη [178]. Τέλος, να σημειωθεί ότι σημαντική σχέση υπάρχει μεταξύ AMH και αποτελεσμάτων της AMH μετά από απώλεια βάρους, αλλά φαίνεται ότι αυτή δεν διαδραματίζει κάποιο προγνωστικό ρόλο στις γυναίκες με PCOS [252]. Έχει ενδεχομαι ότι AMH δεν αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη των ποσοστών επίτευξης κύησης σε γυναίκες με PCOS. Αυτό φαίνεται ότι, ειδικά στις γυναίκες με PCOS, η αρχική συγκέντρωση της AMH είναι ειδικά συγκεκριμένη με τα ποσοστά επίτευξης κύησης κυησεων είτε εμφανίζει μια, μη στατιστικά σημαντική, τάση αρνητικής συσχέτισης, δηλαδή γυναίκες με αρχικά υψηλές συγκεντρώσεις AMH μπορεί να έχουν υψηλότερες πιθανότητες επίτευξης κύησης σε γυναίκες με PCOS και ανωθυλακιορρηξία [253–255]. Βλαβητική είναι η ακριβής σχέση μεταξύ AMH και αποτελεσμάτων της AMH μετά από απώλεια βάρους, αλλά φαίνεται ότι αυτή δεν διαδραματίζει κάποιο προγνωστικό ρόλο στις γυναίκες με PCOS [256]. Το γεγονός αυτό μάλλον εξηγείται από την παθοφυσιολογία του PCOS, όπου η AMH είναι υψηλή λόγω της αυξημένης παραγωγής της από τα κοκκιώδη κύτταρα κι όχι απαραίτητα από το μεγάλο αριθμό ωοθυλακίων. Άρα δεν μπορεί να αποδοθεί σε υψηλά αποθέματα ή καλή ποιότητα ωοθυλακίων [178]. Εφόσον κατανοηθεί η ακριβής σχέση μεταξύ AMH και αποτελεσμάτων της
IVF σε γυναίκες με PCOS, θα αποσαφηνισθεί ο ρόλος της μέτρησης της στις γυναίκες με PCOS, πριν υποβληθούν σε αυτή τη διαδικασία.

11.4 AMH και η απάντηση στη θεραπεία για το PCOS
Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η ελάττωση της AMH στον ορό ασθενών με PCOS μετά από κάποια θεραπευτική παρέμβαση συνδέεται με βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου.

Οι Piltonen et al. και Fleming et al. παρατήρησαν σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της AMH σε γυναίκες με PCOS που έλαβαν μετφορμίνη για 6 μήνες και 8 μήνες, αντίστοιχα [257,258]. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από αυξημένη επιστράτευση ωοθυλακίων, λόγω βελτίωσης του ενδοκρινικού περιβάλλοντος με ελάττωση της ινσουλίνης. Ελάττωση της AMH παρατηρήθηκε και σε γυναίκες που έλαβαν κιτρική κλομιφαίνη και απάντησαν σε αυτή, σε αντίθεση με αυτές που δεν ανταποκρίθηκαν [250]. Η ωοθυλακική ανάπτυξη, μέχρι το στάδιο όπου η παραγωγή AMH είναι εξ ορισμού ελαττωμένη, πιθανόν να εξηγεί την ελάττωση της AMH στη εν λόγω μελέτη. Η χορήγηση βιταμίνης D3 σε γυναίκες με PCOS επίσης φάνηκε να ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της AMH και να βελτιώνει την υπερανδρογοναιμία και τη ρυθμικότητα των εμμήνων ρύσεων [259–261]. Τέλος, έχει βρεθεί ότι το drilling των ωοθηκών οδηγεί σε ελάττωση της AMH, γεγονός που εξηγείται είτε από την καταστροφή των κυττάρων της κοκκιώδους στοιβάδας που την παράγουν, είτε από την ελαττωμένη παραγωγή ανδρογόνων μετά την αθρόα καταστροφή κυττάρων της έσω θήκης και τη βελτίωση του ωοθηκικού ενδοκρινικού μικροπεριβάλλοντος [262,263].

Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να διευκρινισθεί ο ρόλος της μέτρησης της AMH πριν και μετά την έναρξη θεραπευτικής αγωγής σε γυναίκες με PCOS, είτε για λόγους υπογονιμότητας είτε για βελτίωση της κλινικής εικόνας του συνδρόμου.
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
Κεφάλαιο 3
Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική ανασκόπηση και, εφόσον ήταν εφικτό, η μετα-ανάλυση των μελετών που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, που εξετάζουν τη μεταβολή της συγκέντρωσης της ΑΜΗ στον ορό γυναικών με PCOS μετά από οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή που στοχεύει στη βελτίωση του συνδρόμου.

Με τον τρόπο αυτό θα αποδειχθεί εάν ευρέως χορηγούμενες θεραπείες του PCOS, που στοχεύουν στην αντιμετώπιση της ολιγο-αμηνόρροιας, της υπερανδρογοναιμίας, της παχυσαρκίας ή/και της υπογονιμότητας (απώλεια βάρους, αλλαγή του τρόπου ζωής, φυσική άσκηση, γιόγκα, βελονισμός, drilling ωοθηκών, φαρμακευτική αγωγή με αντισυλληπτικά, μυοϊνοσιτόλη-φολικό οξύ, λετροζόλη, λιραγλουτίδη, δεξαμεθαζόνη, βιταμίνη D) μεταβάλλουν τη συγκέντρωση της AMH στον ορό. Η απόδειξη αυτή θα επιβεβαιώσει τη συμμετοχή της AMH στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.
Κεφάλαιο 4
Υλικά και Μέθοδοι

1. Κριτήρια επιλογής μελετών
Οι μελέτες που επιλέχθηκαν αποτελούσαν αποκλειστικά ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) που συνέκριναν: α) τη διαφορά των διαφορών της συγκέντρωσης της AMH στον ορό γυναικών με PCOS μετά από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση με την ομάδα ελέγχου, β) τις τελικές συγκεντρώσεις της AMH στον ορό γυναικών με PCOS μετά από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση με την ομάδα ελέγχου, δεδομένου ότι η αρχικές συγκεντρώσεις, χάρη στην προηγηθείσα τυχαιοποίηση, δε διέφεραν μεταξύ τους. Οι μελέτες μπορεί να συνέκριναν κάποια θεραπευτική παρέμβαση με εικονικό φάρμακο (placebo) ή με κάποια άλλη θεραπεία. Μελέτες που δεν ήταν τυχαιοποιημένες (παρά το ότι ήταν καταχωρημένες ως RCT) απορρίφθηκαν.

2. Βιβλιογραφική αναζήτηση
Η αναζήτηση των RCTs έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Cochrane Library και Scopus έως και την 31η Δεκεμβρίου 2018. Η αναζήτηση έγινε με βάση το νήμα αναζήτησης (search string) (AMH OR antimuller* OR antimüller* OR anti-muller* OR antimüller* OR MIS OR mullerian inhibiting substance OR MIH OR Mullerian inhibiting hormone) AND (PCOS OR polycystic ovar*) AND (treatment OR therapy). Η αναζήτηση έγινε τόσο μεταξύ λέξεων εντός του πλήρους κειμένου των μελετών όσο και μεταξύ λέξεων-κλειδιών (MeSH terms: Medical Subject Headings). Στην αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε μέσω Pubmed χρησιμοποιήθηκε το φίλτρο για RCTs. Δεν ετέθη περιορισμός γλώσσας στην αναζήτηση των μελετών πλην της κινεζικής. Τέλος, έγινε έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλεγμένων μελετών για τυχόν επιπλέον μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης.

3. Επιλογή μελετών
Η επιλογή των μελετών έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (Χ.Α. και Ε.Μ.) βάσει του τίτλου και της περίληψης. Σε μελέτες που δεν διευκρινίζονταν στην περίληψη εάν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, έγινε έλεγχος του πλήρους κειμένου. Σε περίπτωση που δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο της μελέτης, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τον συγγραφέα.
και επί αποτυχίας η μελέτη απορρίφθηκε. Εάν υπήρχε διχογνωμία για την ένταξη ή όχι κάποιας μελέτης, τη διαφωνία έλυνε τρίτος ερευνητής (Δ.Γ.Γ.).

4. Εξαγωγή δεδομένων
Η εξαγωγή δεδομένων έγινε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (Χ.Α. και Ε.Μ.) και ελέγχθηκαν από τρίτο ερευνητή (Δ.Γ.Γ.). Καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης (συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, χώρα διεξαγωγής), η θεραπευτική παρέμβαση και το συγκρινόμενο σκεύασμα (placebo ή άλλο θεραπευτικό σκεύασμα), η διάρκεια της παρέμβασης, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (αριθμός, ΒΜΙ, ηλικία, αντίσταση στην κλομιφαίνη), στοιχεία μετρήσεων της ΑΜΗ (μονάδα μέτρησης, μέθοδος μέτρησης) οι συγκεντρώσεις της ΑΜΗ πριν και μετά την παρέμβαση καθώς και τα στατιστικά στοιχεία των μελετών (Difference in means, SD difference in means, p value). Δεδομένα που δεν αφορούσαν την αναζήτηση ή την αναπαραγωγή δεν καταγράφηκαν. Για την καταγραφή και αποθήκευση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Microsoft Excel 2016.

5. Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων
Για να είναι εφικτή η σύγκριση των δεδομένων των μελετών, μετατράπηκαν όλες οι μετρηθείσες συγκεντρώσεις της ΑΜΗ σε ng/mL ενώ υπολογίστηκαν όλες οι διαφορές μεταξύ των μέσων όρων της ΑΜΗ (difference in means) και η τυπικές αποκλίσεις τους (SD difference in means), όπου δεν υπήρχαν, από την τιμή του p, με βάση τις οδηγίες του Cochrane Handbook for Systematic Reviews.

Λόγω της μεγάλης επερογένειας των θεραπευτικών παρεμβάσεων των μελετών που επιλέχθηκαν, δεν ήταν εφικτή η διενέργεια μετανάλυσης.
Κεφάλαιο 5

Αποτελέσματα

1. Αποτελέσματα αναζήτησης

Στη συστηματική αναζήτηση συμπεριελήφθησαν 15 RCTs. Στο σχήμα 3 απεικονίζεται η επιλογή των μελετών. Με βάση τις θεραπευτικές παρεμβάσεις οι RCTs χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες: α) αυτές που συνέκριναν τα θεραπευτικά αποτελέσματα του βελονισμού, της άσκησης, της δίαιτας και της γιόγκα, β) αυτές που συνέκριναν τα αποτελέσματα του drilling ωοθηκών, μονόπλευρου ή αμφοτερόπλευρου, διακολπικού ή λαπαροσκοπικού, καθώς και το drilling ωοθηκών με τη χορήγηση λετροζόλης και γ) αυτές που συνέκριναν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα μεταξύ τους ή με placebo (αντισυλληπτικά, μυοϊνοσιτόλη, μυοϊνοσιτόλη και φολικό οξύ, λετροζόλη, κλομιφαίνη, λιραγλουτίδη, δεξαμεθαζόνη, βιταμίνη D). Στους πίνακες 3, 6 και 9 αναγράφονται τα χαρακτηριστικά των μελετών. Δύο από τις RCTs ήταν διασταυρούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το πρώτο σκέλος της έρευνας. Σε μερικές μελέτες όπου η μέτρηση της AMH γίνοταν περισσότερες από δύο φορές, καταγράφηκε η αρχική και τελική μέτρηση. Τρεις από τις RCTs είχαν τρία σκέλη, δηλαδή συνέκριναν τρεις διαφορετικές παρεμβάσεις ή δύο διαφορετικές παρεμβάσεις με placebo. Τα υπό μελέτη άτομα ήταν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με PCOS διαγνωσμένοι μετά την καταγραφή ή καταμετρήσεις των κριτηρίων του Rotterdam εκτός από μία μελέτη που οι γυναίκες είχαν αυξημένη συγκέντρωση τεστοστερόνης και ολίγο-αμηνόρροια. Τέσσερες μελέτες συμπεριελάμβαναν ασθενείς με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη. Η μέτρηση της AMH έγινε σε τρεις RCTs με το kit AMH gen II, σε τρεις RCTs με το kit τύπου Webster, σε μία με το kit της Bioactiva, σε τέσσερες με μέθοδο ανοσοϊστοχημείας (ELISA) χωρίς να αναφέρεται συγκεκριμένο kit και σε τέσσερες δεν αναφέροταν πώς έγινε η μέτρηση της AMH. Οι τιμές της AMH στα αποτελέσματα των μελετών ήταν καταμετρημένες σε ng/ml εκτός από τρεις μελέτες όπου ήταν μετρημένη σε pmol/L, οπότε και έγινε μετατροπή σε ng/ml για την σύγκριση των αποτελεσμάτων.
Εντοπίστηκαν: 337 RCTs
• Pubmed: 42
• Central: 118
• Scopus: 177

Διπλοεγγραφές που αφαιρέθηκαν: 54

RCTs που ελέγχθηκαν: 283

Αφαιρέθηκαν βάσει τίτλου ή περίληψης: 256

Ελέγχθηκαν βάσει πλήρους κειμένου της μελέτης: 27

Λόγοι αποκλεισμού:
• Απουσία τυχαιοποίησης: 2
• Κινεζική γλώσσα: 2
• Πρωτόκολλα μελετών χωρίς αποτελέσματα: 2
• Απουσία απαραίτητων δεδομένων: 6

Συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση: 15 RCTs

Σχήμα 3. Διάγραμμα ροής των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης
2. Αλλαγή του τρόπου ζωής και εναλλακτικές θεραπείες

2.1 Δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) έναντι δίαιτας ελέγχου

Οι Foroozanfard et al. [264] μελέτησαν την επίδραση της δίαιτας DASH (πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής άλεσης και πτωχή σε κορεσμένα λίπη) σε σύγκριση με μια συμβατική δίαιτα (σύμφωνη με την παραδοσιακή διατροφή του Ιράν) στο BMI, την συγκέντρωση της AMH και διαφόρων μεταβολικών παραγόντων στο αίμα υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών με PCOS. Οι δίαιτες ήταν ισοθερμιδικές. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 60 γυναίκες ηλικίας 18-40 και με BMI >25 kg/m² εκ των οποίων, και μετά από τυχαιοποίηση, 30 ακολούθησαν τη δίαιτα DASH και 30 τη συμβατική δίαιτα για 12 εβδομάδες. Από τη στατιστική ανάλυση φάνηκε ότι η δίαιτα DASH ελάττωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της ΑΜΗ (βλ. Πίνακα 5). Να σημειωθεί ότι η ομάδα που ακολούθησε τη δίαιτα DASH παρουσίασε μεγαλύτερη απώλεια βάρους (ομάδα DASH: -4.3±1.4 έναντι ομάδας ελέγχου: -3.2±1.9 kg, p=0,01) καθώς και ελάττωση του BMI (ομάδα DASH: -1.6±0,5 έναντι ομάδας ελέγχου: -1.2±0,7 kg/m², p=0,02). Συνεπώς, η δίαιτα DASH ελαττώνει την ΑΜΗ στον ορό γυναικών με παχυσαρκία και PCOS σε σύγκριση με μια συμβατική δίαιτα και οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους.

2.2 Φυσική άσκηση έναντι φυσικής άσκησης και δίαιτας έναντι δίαιτας έναντι δίαιτας

Οι Nybacka et al. [265] μελέτησαν και συνέκριναν την επίδραση της φυσικής άσκησης, της φυσικής άσκησης σε συνδυασμό με δίαιτα και της δίαιτας στη συγκέντρωση της AMH στο αίμα παχύσαρκων γυναικών με PCOS. Η μελέτη αυτή ήταν μια δευτερογενής ανάλυση της αρχικής μελέτης που εστίαζε στην ελάττωση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας. Οι παρεμβάσεις περιλάμβαναν εξατομικευμένα διαιτολόγια για τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δίαιτα (μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων κατά τουλάχιστο 600 kcal, αυστηρά τρία γεύματα την ημέρα με τρία ενδιάμεσα σνακς) και εξατομικευμένο πρόγραμμα φυσικής άσκησης για τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δίαιτα (μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων κατά τουλάχιστο 600 kcal, αυστηρά τρία γεύματα την ημέρα με τρία ενδιάμεσα σνακς) και εξατομικευμένο πρόγραμμα φυσικής άσκησης για τις ασθενείς της αντίστοιχης ομάδας (αεροβική γυμναστική, δύο με τρεις φορές την εβδομάδα). Οι 56 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, ηλικίας 18-40 και με BMI >27 kg/m² τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες (εκάστοτε των 19 ατόμων): ομάδα φυσικής άσκησης, ομάδα φυσικής άσκησης και δίαιτας, ομάδα δίαιτας. Οι αρχικές τιμές της συγκέντρωσης της AMH δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων. Μετά την παρέμβαση, η συγκέντρωση της AMH στην ομάδα δίαιτας ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή της ομάδας.
φυσικής άσκησης (βλ. Πίνακα 5). Η δίαιτα σε σχέση με τη φυσική άσκηση, ελαττώνει τη συγκέντρωση της ΑΜΗ στον ορό παχύσαρκων γυναικών με PCOS.

2.3 Γιόγκα έναντι φυσικής άσκησης
Οι Nidhi et al. [266] μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος ολιστικής γιόγκα σε σχέση με ένα πρόγραμμα συμβατικής φυσικής άσκησης στις ενδοκρινολογικές παραμέτρους στον ορό εφήβων γυναικών με PCOS, μεταξύ αυτών και τη συγκέντρωση της ΑΜΗ. Έφηβες 15-18 ετών (N=90) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 45. Στην τελική ανάλυση συμπεριελήφθησαν τελικά 72 άτομα (ομάδα γιόγκα: 37, ομάδα φυσικής άσκησης: 35). Η παρέμβαση περιλάμβανε ασκήσεις γιόγκα για την ομάδα γιόγκα και αντίστοιχες ασκήσεις αναπνοής και χαλάρωσης για την ομάδα ελέγχου μία ώρα καθημερινά για 12 εβδομάδες υπό την καθοδήγηση κατάλληλων εκπαιδευτών. Η στατιστική ανάλυση των συγκεντρώσεων της AMH πριν και μετά την παρέμβαση έδειξε ότι στην ομάδα γιόγκα οι τιμές της ελαττώθηκαν σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (βλ. Πίνακα 5). Μετά την παρέμβαση η γιόγκα σε σχέση με τη φυσική άσκηση πιθανόν να ελαττώνει τη συγκέντρωση της ΑΜΗ στον ορό εφήβων γυναικών με PCOS.

2.4 Βελονισμός
Οι Johansson et al. [168] μελέτησαν τον ρόλο του βελονισμού στην πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με PCOS. Μεταξύ άλλων αξιολόγησαν και την επίδραση της παρέμβασης αυτής και στις συγκεντρώσεις της ΑΜΗ στον ορό των υπό μελέτη γυναικών. Ομάδα 28 γυναικών με PCOS, ηλικίας 18-38 και BMI <30 kg/m², μετά από τυχαιοποίηση, χωρίστηκε σε δύο ομάδες (ομάδα βελονισμού: 16, ομάδα ελέγχου: 12). Η μία ομάδα υποβλήθηκε σε βελονισμό, που περιλάμβανε ηλεκτρική διέγερση ορισμένων σημείων (διάρκειας 30 min/2 φορές την εβδομάδα επί 10-13 βδομάδες) και η άλλη στις συνεδρίες χαλάρωσης υπό την παρακολούθηση υπεύθυνου θεραπευτή για τα ίδια ακριβώς χρονικά διαστήματα. Από τη στατιστική ανάλυση φάνηκε ότι μετά την παρέμβαση δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της ΑΜΗ στον ορό των γυναικών (βλ. Πίνακα 5). Άρα, ο βελονισμός σε σχέση με απουσία θεραπευτικής παρέμβασης δε μεταβάλει τη συγκέντρωση της ΑΜΗ στον ορό γυναικών με PCOS.
2.5 Ηλεκτρο-βελονισμός έναντι φυσικής άσκησης
Οι Leonhardt et al. [169] μελέτησαν την επίδραση του ηλεκτρο-βελονισμού και της φυσικής άσκησης στη συγκέντρωση της AMH στον ορό και τη μορφολογία των ωοθήκων γυναικών με PCOS. Η μελέτη αυτή ήταν μια δευτερογενής ανάλυση της αρχικής μελέτης των Jedel et al. «Η επίδραση του ηλεκτρο-βελονισμού και της φυσικής άσκησης στην υπερανδρογοναιμία και την ολιγο/αμηνόρροια γυναικών με PCOS». Γυναίκες με PCOS ηλικίας 18-38 ετών (N=74) μετά από τυχαιοποίηση χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: ομάδα ηλεκτρο-βελονισμού (29 άτομα), ομάδα φυσικής άσκησης (30 άτομα) και ομάδα ελέγχου (15 άτομα). Η ομάδα ηλεκτρο-βελονισμού υπεβλήθη σε 13 συνεδρίες βελονισμού των 30 λεπτών σε χρονικό διάστημα 16 εβδομάδων και η ομάδα φυσικής άσκησης ακολούθησε πρόγραμμα αεροβικής γυμναστικής για 16 εβδομάδες (3 φορές την εβδομάδα). Η συγκέντρωση της AMH μετρήθηκε αμέσως μετά την παρέμβαση (16 εβδομάδες μετά τη λήψη των αρχικών τιμών) καθώς και 16 εβδομάδες μετά το πέρας της παρέμβασης (32 εβδομάδες μετά τη λήψη των αρχικών τιμών). Μετά από 16 εβδομάδες, η AMH ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα του ηλεκτρο-βελονισμού σε σχέση με την ομάδα φυσικής άσκησης (Δmedian (p25-p75): -0,532(-15,17-1,17) vs 0(-5,81-25,05), ρ<0,002) αλλά όχι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Δmedian (p25-p75): -0,532(-15,17-1,17) vs -0,99 (-6,7-4,67), ρ>0,05).

2.6 Laser-Βελονισμός
Οι El-Shamy et al. [267] μελέτησαν την επίδραση του laser-βελονισμού σε γυναίκες με PCOS. Νεαρές γυναίκες με PCOS ηλικίας 19-23 ετών (N=22), τυχαιοποιημένη σε δύο ομάδες (N1=11, N2=10). Η πρώτη υποβλήθηκε σε συνεδρίες laser-βελονισμού για τρεις μήνες (11 συνεδρίες σε διάστημα 12 εβδομάδων), ενώ η δεύτερη ομάδα υποβλήθηκε σε ίσο αριθμό συνεδριών με laser placebo. Και οι δύο ομάδες ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν δίαιτα πτωχή σε θερμίδες και τακτική φυσική άσκηση. Η συγκέντρωση της AMH μετρήθηκε πριν και 12 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Από τη σύγκριση των τελικών τιμών της AMH των δύο ομάδων, προέκυψε ότι στην ομάδα παρέμβασης η συγκέντρωση της AMH ήταν σημαντικά χαμηλότερη (βλ. Πίνακα 5) 8 άρα, ο laser-βελονισμός ελαττώνει τη συγκέντρωση της AMH στον ορό γυναικών με PCOS.
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (θελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Έτος δημοσίευσης</th>
<th>Χώρα διεξαγωγής</th>
<th>Παρέμβαση 1</th>
<th>Δόση</th>
<th>Παρέμβαση 2</th>
<th>Δόση</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια μελέτης</th>
<th>ΡΟΣ διάγνωση</th>
<th>Κοντινικής ελέγχου</th>
<th>Δόση</th>
<th>Μέθοδος μέτρησης</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Foroozanfard 2017</td>
<td>Ιράν</td>
<td>Δίαιτα DASH</td>
<td>Δίαιτα ελέγχου</td>
<td>12 w</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td>ELISA Kit (Bioactiva)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nybacka 2013</td>
<td>Σουηδία</td>
<td>Φυσική άσκηση</td>
<td>Δίαιτα + φυσική άσκηση</td>
<td>4 m</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td>ELISA (AMH gen II-Beckman)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nidhi 2013</td>
<td>Ινδία</td>
<td>Γιόγκα</td>
<td>Φυσική άσκηση</td>
<td>12 w</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td>ELISA (AMH gen II-Beckman)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Johansson 2013</td>
<td>Σουηδία</td>
<td>Βελονισμός</td>
<td>Συνεδρίες με θεραπευτή</td>
<td>10-13 w</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td>ELISA (AMH gen II-Beckman)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Leonhardt 2015</td>
<td>Σουηδία</td>
<td>Ηλεκτρο-βελονισμός</td>
<td>Καμία παρέμβαση</td>
<td>16 w</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td>ELISA (AMH gen II-Beckman)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>El-Shamy 2018</td>
<td>Αίγυπτος</td>
<td>Λάσερ βελονισμός</td>
<td>Placebo laser</td>
<td>12 w</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

w: εβδομάδα, m: μήνας, h/d: ώρες/εβδομάδα, CC: κιτρική κλομιφαίνη
Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά στοιχεία - βελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Ν(σύνολο)</th>
<th>Παρέμβαση 1</th>
<th>Παρέμβαση 2</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>BMI</td>
<td>Ηλικία</td>
<td>N</td>
</tr>
<tr>
<td>Foroozanfard 2017</td>
<td>60</td>
<td>30</td>
<td>32,3±4,6</td>
<td>27,1±4,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Nybacka 2013</td>
<td>57</td>
<td>19</td>
<td>34,8±5,2</td>
<td>31,3±4,8</td>
</tr>
<tr>
<td>Nidhi 2013</td>
<td>72</td>
<td>37</td>
<td>20,4±2,1</td>
<td>16,2±1,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Johansson 2013</td>
<td>32</td>
<td>16</td>
<td>23,3±3,6</td>
<td>28,4±3,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Leonhardt 2015</td>
<td>74</td>
<td>29</td>
<td>24,8(18.2 – 47.4)</td>
<td>28(22 – 37)</td>
</tr>
<tr>
<td>El-Shamy 2018</td>
<td>22</td>
<td>11</td>
<td>27,15±2,1</td>
<td>20,2±0,3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Οι τιμές της ηλικίας και του BMI δίδονται ως Mean±SD, median (p25-p75).
Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH- βελονισμός, άσκηση, δίαιτα, γιόγκα).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Παρέμβαση 1 vs Παρέμβαση 2 vs Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Παρέμβαση 1</th>
<th>Παρέμβαση 2</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Foroozanfard 2017</td>
<td>Δίαιτα DASH vs Δίαιτας ελέγχου</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
<tr>
<td>Nybacka 2013</td>
<td>Φυσική άσκηση vs Φυσικής άσκησης vs Δίαιτας</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
<tr>
<td>Nidhi 2013</td>
<td>Γιόγκα vs Φυσικής άσκησης</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
<tr>
<td>Johansson 2013</td>
<td>Βελονισμός vs Συνεδρίων με Θεραπευτή</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
<tr>
<td>Leonhardt 2015</td>
<td>Ηλεκτρο-βελονισμός vs Φυσικής άσκησης vs Καμιας παρέμβασης</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
<tr>
<td>El-Shamy 2018</td>
<td>Laser βελονισμός vs Πλασμο βελονισμού</td>
<td>ΑΜΗ (αρχική)</td>
<td>ΑΜΗ (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Οι τιμές της AMH (ng/ml) δίδονται ως Mean±SD, median (p25-p75), * διαφορά μεταξύ των ΔΜ, **διαφορά μεταξύ των τελικών τιμών της AMH, a: διαφορά μεταξύ ομάδας φυσικής άσκησης και δίαιτας, b: διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.
3. Drilling ωοθηκών

3.1 Διακολπικό έναντι λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών

Οι Giampaolino et al. [268] μελέτησαν την επίδρασή του drilling ωοθηκών ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στη συγκέντρωση της AMH στον ορό γυναίκων με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη. 246 γυναίκες με PCOS, ηλικίας 18-40, τυχαιοποιηθηκαν σε δύο ομάδες των 123 ατόμων. Η μία ομάδα υπεβλήθη σε διακολπικό drilling ωοθηκών μέσω διακολπικής υδρολαπαροσκόπησης (3-6 νυγμοί /ωοθήκη με διπολική διαθερμία) και η άλλη σε λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών (3-6 νυγμοί /ωοθήκη με μονοπολική διαθερμία). Η συγκέντρωση της AMH μετρήθηκε πριν και 6 μήνες μετά την παρέμβαση. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της AMH (βλ. Πίνακα 8), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκεντρώσεων της AMH μεταξύ των δύο ομάδων, είτε πριν, είτε μετά την παρέμβαση (βλ. Πίνακα 8). Συνεπώς, η επίδραση του διακολπικού και λαπαροσκοπικού drilling ωοθηκών στη συγκέντρωση της AMH στον ορό γυναίκων με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη, δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Οι Kandil et al. [269] μελέτησαν επίσης την επίδραση του drilling ωοθηκών ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στα ωοθηκικά αποθέματα και τα ποσοστά επίτευξης κύησης σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (N=246) τυχαιοποιηθηκαν σε δύο ομάδες. Μεταξύ άλλων, μετρήθηκε και η συγκέντρωση της AMH στον ορό πριν καθώς και στους 3 και 6 μήνες μετά την παρέμβαση. Η πρώτη ομάδα (N1=124) υπεβλήθη σε διακολπικό drilling ωοθηκών με βελόνα αναρρόφησης υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση (3-6 νυγμοί /ωοθήκη και αναρρόφηση όλων των ορατών ωοθυλακίων), ενώ η δεύτερη (N2=122) σε λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών (5 νυγμοί /ωοθήκη με μονοπολική διαθερμία). Η διαφορά των τιμών της AMH μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στους 3 όσο και στους 6 μήνες μετά την παρέμβαση (βλ. Πίνακα 8), με τη δεύτερη ομάδα, που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπικό drilling, να εμφανίζει μεγαλύτερη ελάττωση των τιμών της AMH. Συνεπώς, το λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών ελαττώνει την AMH σε σχέση με το διακολπικό drilling ωοθηκών με βελόνα αναρρόφησης σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη.

3.2 Μονόπλευρο έναντι αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών

Οι Rezk et al. [270] μελέτησαν την επίδρασή του μονόπλευρου έναντι του αμφοτερόπλευρου drilling ωοθηκών στα ωοθηκικά αποθέματα και στα ποσοστά επίτευξης κύησεων σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη. Στα πλαίσια της μελέτης μετρήθηκε και η συγκέντρωση της AMH στον
ορό των γυναικών πριν την παρέμβαση καθώς και 3 και 6 μήνες μετά. Στη μελέτη συμμετείχαν 105 γυναίκες τυχαιοποιημένες σε δύο ομάδες (N1=52, N2=53). Η πρώτη ομάδα υπεβλήθη σε μονόπλευρο drilling ωοθηκών (drilling της μεγαλύτερης ωοθήκης, χωρηγούμενη θερμότητα:60 Joules/cm²), ενώ η δεύτερη σε αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών (5 νυγμοί/ωοθήκη, 600 Joules/ωοθήκη) μέσω λαπαροσκόπησης. Τόσο στους 3 όσο και στους 6 μήνες, οι τιμές της ΑΜΗ στην ομάδα που υπεβλήθη σε αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές στην ομάδα που υπεβλήθη σε μονόπλευρο drilling ωοθηκών (βλ. Πίνακα 8). Άρα, το αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών ελαττώνει την ΑΜΗ στον ορό γυναικών με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη.

3.3 Λετροζόλη έναντι λαπαροσκοπικού drilling ωοθηκών
Οι Ibrahim et al. [271] μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της λετροζόλης έναντι του λαπαροσκοπικού drilling ωοθηκών σε υπογόνιες γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη. Γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη (N=80), ηλικίας 20-35 ετών, τυχαιοποιηθηκαν σε δύο ομάδες (N1=N2=40 άτομα). Η μία ομάδα έλαβε λετροζόλη (2,5mg x 2, 3η-8η ημέρα του κύκλου, για 6 κύκλους το μέγιστο). Η άλλη ομάδα υπεβλήθη σε λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών (4-6 νυγμοί/ωοθήκη με μονοπολική διαθερμία). Η συγκέντρωση της ΑΜΗ μετρήθηκε και στις δύο ομάδες πριν και 6 μήνες μετά την παρέμβαση. Οι τιμές της ΑΜΗ στην ομάδα που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα που έλαβε λετροζόλη (βλ. Πίνακα 8). Συνεπώς, το λαπαροσκοπικό drilling ωοθηκών ελαττώνει σε σημαντικότερο βαθμό την AMH σε σχέση με τη λετροζόλη στον ορό γυναικών με PCOS και αντίσταση στην κλομιφαίνη.
Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (drilling ωοθηκών).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Έτος δημοσίευσης</th>
<th>Σημείωση</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Δόση</th>
<th>PCOS διάγνωση</th>
<th>ΟΣΑ ανθεκτικότητα</th>
<th>ΑΜΗ μέθοδος μέτρησης</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Giampaolino</td>
<td>2016</td>
<td>Ιταλία</td>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών</td>
<td>3-6 γυμνο/ωοθήκη</td>
<td>20 ± 10 min</td>
<td>Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>3-6</td>
<td>40 ± 20 min</td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Kandil</td>
<td>2018</td>
<td>Αίγυπτος</td>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών</td>
<td>3-6 γυμνο/ωοθήκη</td>
<td></td>
<td>Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezk</td>
<td>2015</td>
<td>Αίγυπτος</td>
<td>Μονόπλευρο drilling ωοθηκών</td>
<td>Ρυθμισμένη δόση για τη μεγαλύτερη ωοθήκη</td>
<td></td>
<td>Αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών</td>
<td>5</td>
<td></td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibrahim</td>
<td>2017</td>
<td>Αίγυπτος</td>
<td>Λετροζόλη 2.5 mg x 2</td>
<td>3-6 νυκτ/ωοθήκη</td>
<td>6 κύκλοι</td>
<td>Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>4-6</td>
<td></td>
<td>ASRM/ESHRE</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά χαρακτηριστικά- drilling ωοθηκών).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>N (συνόλου)</th>
<th>Παρέμβαση</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Giampaolino 2016</td>
<td>246</td>
<td>123</td>
<td>123</td>
</tr>
<tr>
<td>Kandil 2018</td>
<td>246</td>
<td>124</td>
<td>27.9±4.2</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezk 2015</td>
<td>105</td>
<td>52</td>
<td>23.9±2.1</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibrahim 2017</td>
<td>80</td>
<td>40</td>
<td>29.2±1.7</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Πίνακας 8 Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH- drilling ωοθηκών)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Παρέμβαση vs Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Παρέμβαση</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Διαφορά μεταξύ ομάδων</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Giampaolino 2016</td>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών (διαθερμία) vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>AMH (αρχική)</td>
<td>AMH (τελική)</td>
<td>ΔΜ±SD</td>
<td>p</td>
</tr>
<tr>
<td>Kandil 2018</td>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών (βελόνα αναρρόφησης) vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>8,8±2,2</td>
<td>7,4±3,1</td>
<td>-1,4</td>
<td>&lt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezk 2015</td>
<td>Μονόπλευρο drilling ωοθηκών vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>8,6±2,3</td>
<td>6,5±1,3</td>
<td>-2,1</td>
<td>8,7±2,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibrahim 2017</td>
<td>Λετροζόλη vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>8,1±2,8</td>
<td>8,3±2,5</td>
<td>0,2</td>
<td>8,4±2,1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Οι τιμές της AMH(ng/ml) δίδονται ως Mean±SD, *ΔMean(95% CI), **σύγκριση μεταξύ των τελικών τιμών των δύο ομάδων
4. Η επίδραση φαρμακευτικών σκευασμάτων στη συγκέντρωση της ΑΜΗ
4.1 Αντισυλληπτικά έναντι μυοϊνοσιτόλης και φολικού οξέος

Οι Ozay et al. [272] μελέτησαν την επίδραση των από το στόματος αντισυλληπτικών έναντι της μυοϊνοσιτόλης και του φολικού οξέος στο υρμολογικό προφίλ γυναικών με PCOS. Γυναίκες με PCOS (N=137) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη (N1=54) έλαβε από το στόματος αντισυλληπτικό (2 mg οξεική κυπροτερόνη/ 0,035 mg αιθινυλ-οιστραδιόλη) και η δεύτερη (N2=52) έλαβε μυοϊνοσιτόλη με φολικό οξύ (2 gr/200 μg ημερησίως) για 3 μήνες. Η συγκέντρωση της ΑΜΗ ελέγχθηκε πριν και μετά το πέρας της παρέμβασης. Από τη σύγκριση των διαφορών που προέκυψε από τις δύο ομάδες, φάνηκε ότι η ελάττωση στη δεύτερη ομάδα ήταν στατιστικά σημαντικότερη από την ελάττωση στην πρώτη ομάδα (βλ. Πίνακα 11). Άρα, η μυοϊνοσιτόλη/φολικό οξύ ελαττώνει την ΑΜΗ σε σχέση με το από του στόματος αντισυλληπτικό σε γυναίκες με PCOS.

4.2 Λετροζόλη έναντι κλομιφαίνης
Οι Legro et al. [118] μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της λετροζόλης έναντι της κλομιφαίνης στην υπογονιμότητα γυναικών με PCOS αξιολογώντας τα ποσοστά επίτευξης κύησης. 750 γυναίκες, ηλικίας 18-42 ετών, με PCOS, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη (N1=376) έλαβε λετροζόλη (2,5 mg ημερισίως) ενώ η δεύτερη (N2=374) έλαβε κιτρική κλομιφαίνη (50 mg ημερισίως) από την 3η -8η ημέρα του κύκλου και για 5 κύκλους το μέγιστο. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης (απουσία ωορρηξίας) οι δόσεις των φαρμάκων αυξάνονταν ανά κύκλο μέχρι ένα μέγιστο όριο (max λετροζόλη: 7,5 mg, max κλομιφαίνη: 150 mg). Η συγκέντρωση της ΑΜΗ μετρήθηκε πριν και μετά το πέρας της παρέμβασης. Μετά από σύγκριση της ελάττωσης της ΑΜΗ στις δύο ομάδες, βρέθηκε ότι η ελάττωση στην ομάδα της λετροζόλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή στην ομάδα της κλομιφαίνης (βλ. Πίνακα 11). Άρα, η λετροζόλη ελαττώνει την ΑΜΗ σε σχέση με τον ορό υπογόνιμων γυναικών με PCOS.

4.3 Λιραγλουτίδη
Οι Nylander et al. [273] μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης στην ωθηκική δυσλειτουργία υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών με PCOS. Γυναίκες ηλικίας >18 ετών, BMI >25 kg/m² (N=72) και αντίσταση στην ινσουλίνη (πεπτίδιο-C, τιμή νηστείας >600 pmol/L), με PCOS
τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη (N1=44) έλαβε λιραγλουτίδη (1,8 mg ημερησίως, υποδορίως) και η δεύτερη (N2=21) placebo για 26 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της AMΗ μετρήθηκε στον ορό των γυναικών πριν και μετά την παρέμβαση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις μεταβολές της AMΗ μεταξύ των δύο ομάδων (βλ. Πίνακα 11).

4.4 Δεξαμεθαζόνη και μετφορμίνη
Οι Carlsen et al. [274] μελέτησαν την επίδραση της δεξαμεθαζόνης, της μετφορμίνης και της αλλαγής του τρόπου ζωής στη συγκέντρωση της AMΗ στον ορό γυναικών με PCOS. Γυναίκες ηλικίας 18-40 ετών, με PCOS έλαβαν μετφορμίνη (850 mg x3 ημερησίως), εξαιτομικευμένα διαιτολόγια και έπειτα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία (N1=25) έλαβε δεξαμεθαζόνη (0,25mg ημερησίως) και άλλη (N2=25) placebo για 26 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της AMΗ μετρήθηκε πριν και μετά το πέρας της παρέμβασης. Η AMΗ δεν ελαττώθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες και η επίδραση της μετφορμίνης έναντι της μετφορμίνης/δεξαμεθαζόνης στη συγκέντρωση της AMΗ δεν είχε καμία διαφορά (βλ. Πίνακα 11). Να σημειωθεί ότι στην ομάδα χορήγησης δεξαμεθαζόνης η υπερανδρογοναιμία βελτιώθηκε σημαντικά.

4.5 Βιταμίνη D
Οι Dastorani et al. [275] μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στο μεταβολικό προφίλ υπογόνιων γυναικών με PCOS. Γυναίκες ηλικίας 18-40 ετών με PCOS και υπογονιμότητα, υποψήφιες για IVF, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (N1=N2=20). Η πρώτη έλαβε βιταμίνη D (50.000 IU/κάθε δύο εβδομάδες) και η δεύτερη placebo για 8 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της AMΗ μετρήθηκε πριν και μετά την παρέμβαση. Στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D, η ελάττωση της AMΗ ήταν σημαντικότερη από αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα placebo (βλ. Πίνακα 11).
Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (φαρμακευτικές αγωγές).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Έτος δημοσίευσης</th>
<th>Χώρα διεξαγωγής</th>
<th>Παρέμβαση</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ozay 2016</td>
<td>2016</td>
<td>Τουρκία</td>
<td>Οξεική κυπροτερόνη/Αιθινύλ-οτιστραδιόλη</td>
<td>2 mg</td>
<td>0,035 mg</td>
<td>3 kύκλοι</td>
<td>Μυονιστότολη φολικό οξύ</td>
<td>2 g</td>
<td>200 μg</td>
</tr>
<tr>
<td>Legro 2014</td>
<td>2014</td>
<td>ΗΠΑ</td>
<td>Λετροζόλη</td>
<td>2.5 mg</td>
<td>5 kύκλοι</td>
<td>Κλομφαίνη</td>
<td>50 mg</td>
<td>5 kύκλοι</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Nylander 2017</td>
<td>2017</td>
<td>Δανία</td>
<td>Λιραγλουτίδη</td>
<td>1.8 mg</td>
<td>26 w</td>
<td>Placebo</td>
<td>26 w</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Carlsen 2009</td>
<td>2009</td>
<td>Ην. Βασίλειο</td>
<td>Δίαιτα, αλλαγή τρόπου ζωής/Δεξαμεθαζόνη</td>
<td>850 mg x3</td>
<td>0,25 mg</td>
<td>26 w</td>
<td>Δίαιτα, αλλαγή τρόπου ζωής/Δεξαμεθαζόνη</td>
<td>850 mg x3</td>
<td>24 w</td>
</tr>
<tr>
<td>Dastorani 2018</td>
<td>2018</td>
<td>Ιράν</td>
<td>Βιταμίνη D</td>
<td>50.000IU/2w</td>
<td>8 w</td>
<td>Placebo</td>
<td>8 w</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επιδημιολογικά χαρακτηριστικά-φαρμακευτικές αγωγές).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Έτος δημοσίευσης</th>
<th>Χώρα διεξαγωγής</th>
<th>Παρέμβαση</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Δόση</th>
<th>Διάρκεια</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ozay 2016</td>
<td>2016</td>
<td>Τουρκία</td>
<td>2 mg</td>
<td>0,035 mg</td>
<td>3 kύκλοι</td>
<td>Μυονιστότολη φολικό οξύ</td>
<td>2 g</td>
<td>200 μg</td>
<td>12-16 w ASRM/E SHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Legro 2014</td>
<td>2014</td>
<td>ΗΠΑ</td>
<td>2.5 mg</td>
<td>5 kύκλοι</td>
<td>Κλομφαίνη</td>
<td>50 mg</td>
<td>5 kύκλοι</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nylander 2017</td>
<td>2017</td>
<td>Δανία</td>
<td>1.8 mg</td>
<td>26 w</td>
<td>Placebo</td>
<td>26 w</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Carlsen 2009</td>
<td>2009</td>
<td>Ην. Βασίλειο</td>
<td>850 mg x3</td>
<td>0,25 mg</td>
<td>26 w</td>
<td>Δίαιτα, αλλαγή τρόπου ζωής/Δεξαμεθαζόνη</td>
<td>850 mg x3</td>
<td>24 w</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
</tr>
<tr>
<td>Dastorani 2018</td>
<td>2018</td>
<td>Ιράν</td>
<td>50.000IU/2w</td>
<td>8 w</td>
<td>Placebo</td>
<td>8 w</td>
<td>ASRM/E SHRE</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Πίνακας 11 Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (επίπεδα AMH- φαρμακευτικές αγωγές)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγγραφέας</th>
<th>Παρέμβαση vs Ομάδας ελέγχου</th>
<th>Παρέμβαση</th>
<th>Ομάδα ελέγχου</th>
<th>Λόγος των ΔΜ</th>
<th>P (σύγκριση μεταξύ των ομάδων)**</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Οζαγ 2016</td>
<td>Οξεική κυπροτερόνη Αιθινύλ-οιστραδιόλη vs Μυοινοσιτόλης + φολικού οξέως</td>
<td>9,4±6,6</td>
<td>8,5±6,2</td>
<td>&lt;0,001</td>
<td>2,4±5,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Legro 2014</td>
<td>Λετροζόλη vs Κλομιφαίνης</td>
<td>8,0±7,1</td>
<td>-0,5±4,8</td>
<td>-</td>
<td>0,1±5,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Nylander 2017</td>
<td>Αραγλούτιδη vs Placebo</td>
<td>9,87 (5,55-15,82)</td>
<td>-1,17 (2,43-0,084) *</td>
<td>NS</td>
<td>0,49 (1,95-2,94) *</td>
</tr>
<tr>
<td>Carlsen 2009</td>
<td>Δίαιτα, αλλαγή τρόπου ζωής, μετφορμίνη/Δεξαμεθαζόνη vs Δίαιτας, αλλαγής τρόπου ζωής, μετφορμίνης/placebo</td>
<td>12,6±7,8</td>
<td>14,1±13,6</td>
<td>1,5</td>
<td>0,98</td>
</tr>
<tr>
<td>Dastorani 2018</td>
<td>Βιταμίνη D vs Placebo</td>
<td>7,7±3,4</td>
<td>7 ± 3,1</td>
<td>-0,7</td>
<td>8,7±2,7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Οι τιμές της AMH(ng/ml) είναι: Mean±SD, median (p25-p75), * Mean(95% CI), **σύγκριση μεταξύ των ΔΜ των δύο ομάδων
Κεφάλαιο 6
Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι η πρώτη που συγκεντρώνει το σύνολο των RCTs που μελετούν την επίδραση του συνόλου των θεραπειών που αφορούν στο PCOS στη συγκέντρωση της AMH στον ορό.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που εστιάζουν στην επίδραση των θεραπειών του PCOS στη συγκέντρωση της AMH [178]. Βάσει των αποτελεσμάτων τους, έχει προταθεί η πιθανή συσχέτιση της κλινικής βελτίωσης του συνδρόμου με την ελάττωση της συγκέντρωσης της AMH. Η πρόταση αυτή θα μπορούσε να ισχύει δεδομένου ότι η AMH πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία του PCOS. Γι’ αυτό το λόγο, θεωρήθηκε σκόπιμη η αναζήτηση υψηλής ποιότητας μελετών που να επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτή.

Από τα θετικά σημεία της μελέτης είναι ότι συμπεριελήφθησαν αποκλειστικά RCTs με αξιόπιστη τυχαιοποίηση. RCTs, που φάνηκε από το πλήρες κείμενό τους ότι δεν ήταν ορθώς τυχαιοποιημένες (πχ τυχαιοποίηση με βάση τη σειρά προσέλευσης), απορρίφθηκαν. Επίσης, μελέτες με ελλιπή δεδομένα όπου αναγραφόταν μόνο η τιμή του p, απορρίφθηκαν.

Τα αδύνατα σημεία της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός μελετών ανά είδος της παρέμβασης (μία μελέτη για κάθε είδος παρέμβασης). Για το λόγο αυτό δεν ήταν δυνατή η σύνθεση των δεδομένων και η διενέργεια μετανάλυσης. Υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στον υπό μελέτη πληθυσμό καθώς άλλες μελέτες στόχευαν σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, άλλες σε έφηβες και άλλες μόνο σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Επίσης, η μέτρηση της AMH έγινε με διαφορετικά kit γεγονός που καθιστά την εξαγωγή συμπερασμάτων επί του συνόλου επισφαλή. Να σημειωθεί ότι ήταν περιορισμένος ο αριθμός RCTs όπου η AMH μετρήθηκε πριν και μετά την παρέμβαση και υπήρχε στατιστική σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Παρακάτω παρατίθεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας των αποτελεσμάτων.
Πίνακας 12 Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων

<table>
<thead>
<tr>
<th>Συγκρινόμενες παρεμβάσεις</th>
<th>Διαφορά μέσων όρων/διάμεσων τιμών ΑΜΗ</th>
<th>P (διαφορά μεταξύ ΔΜ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Δίαιτα DASH vs Δίαιτας ελέγχου</td>
<td>-1,1±3,1 vs 0,3±0,7</td>
<td>0,01</td>
</tr>
<tr>
<td>Φυσική άσκηση vs Δίαιτας + Φυσικής άσκησης vs Δίαιτας</td>
<td>0,0 vs -1,4±5,36 vs -2,66±4,03</td>
<td>0,01</td>
</tr>
<tr>
<td>Θύγακα vs Φυσικής άσκησης</td>
<td>-2,5±2,9 vs -0,5±2,2</td>
<td>0,006</td>
</tr>
<tr>
<td>Βελονισμός vs Συνεδριών με θεραπευτή</td>
<td>-0,7±1,8 vs 0,0±1,2</td>
<td>&gt;0,05**</td>
</tr>
<tr>
<td>Ηλεκτρο-βελονισμός vs Φυσικής άσκησης vs Καμίας παρέμβασης</td>
<td>-0,364 (-14,47–2,1) vs 0 (-6,7–16,08) vs -0,89 (-6,7–8)*</td>
<td>0,169**</td>
</tr>
<tr>
<td>Laser βελονισμός vs Placebo βελονισμού</td>
<td>-3,5 vs -1,4</td>
<td>0,01**</td>
</tr>
<tr>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών (διαθερμία) vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>-1,0±2,8 vs -1,1±2,9</td>
<td>0,27**</td>
</tr>
<tr>
<td>Διακολπικό drilling ωοθηκών (βελόνα αναφρόφησης) vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>-1,4 vs -2,4</td>
<td>&lt;0,001**</td>
</tr>
<tr>
<td>Μονόπλευρο drilling ωοθηκών vs Αμφοτερόπλευρο drilling ωοθηκών</td>
<td>-2,1 vs -3,2</td>
<td>&lt;0,001**</td>
</tr>
<tr>
<td>Λετροζόλη vs Λαπ drilling ωοθηκών</td>
<td>0,2 vs -3</td>
<td>&lt;0,001**</td>
</tr>
<tr>
<td>Οξεική κυπροτερόνη Αιθινύλ-οιστραδιόλη vs Μυοϊνοσιτόλης+ φολικού οξέως</td>
<td>-0,9±1,7 vs -2,4±5,5</td>
<td>0,048</td>
</tr>
<tr>
<td>Λετροζόλη vs Κλομιφαίνης</td>
<td>-0,5±4,8 vs -0,1±5,1</td>
<td>0,02</td>
</tr>
<tr>
<td>Λυραγλουτίδη vs Placebo</td>
<td>-1,17 (–2,43–0,084) vs 0,49 (–1,95–2,94)</td>
<td>&gt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Δίαιτα, αλλαγή τρόπου ζωής, μετφορμίνη/Δεξαμεθαζόνη vs Δίαιτας, αλλαγής τρόπου ζωής, μετφορμίνης/placebo</td>
<td>1,5 vs -0,1</td>
<td>0,69</td>
</tr>
<tr>
<td>Βιταμίνη D vs Placebo</td>
<td>-0,7 vs -0,1</td>
<td>0,02</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Οι τιμές της ΑΜΗ ορίζονται ως ΔΜ±SD, ΔΜ(95%CI), *Δmedian(p25-p75), **η σύγκριση γίνεται μεταξύ των τελικών τιμών των ομάδων
Συμπεράσματα

Με τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται ότι η πλειοψηφία των διάφορων θεραπειών του PCOS ελαττώνουν την AMH. Το αποτέλεσμα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, λόγω των λίγων RCTs που ανευρέθηκαν και των μεμονωμένων μελετών ανά θεραπευτική παρέμβαση.
Bibliography


[20] K. Dafopoulos, C. Venetis, S. Pournaras, A. Kallitsaris, I.E. Messinis, Ovarian control of pituitary sensitivity of luteinizing hormone secretion to gonadotropin-releasing hormone in...


I. Duijkers, C. Klipping, Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women, Gynecol. Endocrinol. 26 (2009) 1–9. doi:10.1080/09513590903247824.


[128] M. van Wely, N. Bayram, F. van der Veen, Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary


[138] M.H. Gold, D.J. Goldberg, M.S. Nestor, Current treatments of acne: Medications, lights,


[205] J. van Helden, R. Weiskirchen, Age-independent anti-Müllerian hormone (AMH) standard


[258] T. Piltonen, L. Morin-Papunen, R. Koivunen, A. Perheentupa, A. Ruokonen, J.S. Tapanainen,
Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome., Hum. Reprod. 20 (2005) 1820–6. doi:10.1093/humrep/deh850.


